

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 1 DE BLIDA SAAD DAHLEB



FACULTÉ DE MEDECINE DE BLIDA  
DÉPARTEMENT DE MEDECINE DENTAIRE

## MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Pour l'obtention du diplôme de DOCTEUR EN MEDECINE DENTAIRE

INTITULE

**La prise en charge des patients sous antiagrégants plaquettaires en  
odontostomatologie**

Soutenu par

**Asmaa TEMER  
Naziha DIDANE**

**Besma BOUHARAOUA  
Ouardia SAUDI**

**Fethia BENEDDINE  
Romaissa TAHIR**

Le 26 aout 2020

Devant le jury composé de :

<b>BOUKAIS H</b>	<b>Professeur en Pathologie et Chirurgie Buccales</b>	<b>Président</b>
<b>MAOUENE S</b>	<b>Maitre assistante en Pathologie et Chirurgie Buccales</b>	<b>Examinatrice</b>
<b>BOULMERKA S</b>	<b>Maitre assistante en Pathologie et Chirurgie Buccales</b>	<b>Promotrice</b>

Année universitaire 2019 – 2020

# *Dédicaces*

“Unless you try to do something beyond what you have already mastered, you will never grow.”

- Osborn R.E.

### ***A la prunelle de mes yeux,***

Maman Bourayou Dalila, qui a su me combler, me protéger et me chérir, celle que je n’acquitterai jamais assez pour le soutien, l’amour inconditionnel et les incommensurables sacrifices qu’elle a consentis pour mon instruction et mon bien-être, ainsi que ses prières tout au long de mes études.

### ***A mon ange gardien,***

Papa Mohammed, qui m’a tant appris et qui m’a donné un noble modèle de sagesse, de bon cœur et de persévérance.

- Que ce modeste travail soit l’exaucement de vos vœux tant formulés et que dieu vous accorde santé et longue vie et fait en sorte que jamais je ne vois déçoive. -

### ***A mes meilleurs amis,***

Nouar Mohammed Imad Eddine et Taha Boukemia, mes conseillers, et amis fidèles. En souvenir de notre sincère et profonde amitié et nos moments agréables.

### ***Aux meilleurs cousins au monde,***

Nesrine, Amira, Celia, Ramzi, Cherif et sa femme Nihad, Riadh, en témoignage du profond amour et des sentiments de fraternité que je ressens envers vous tous, je vous souhaite tout le bonheur.

### ***A mon tuteur,***

Mr. Iftissen docteur en médecine dentaire et spécialiste en implantologie orale, la passion que vous éprouvez pour votre travail est joyeusement contagieuse, merci de m’avoir appris la nécessité de croire en soi et de tenter de se surpasser, c’était une toute autre forme de plaisir de vous avoir comme tuteur, merci d’avoir répondu même aux questions que je n’ai pas su poser, vous êtes ma source d’inspiration et je vous serai à jamais reconnaissante.

### ***A mes camarades, collègues dans ce travail,***

Besma, Fethia, Naziha, Ouardia et Romaissa, c’était un total plaisir de partager avec vous une telle expérience, merci pour le respect dont vous avez fait preuve, je vous souhaite une carrière brillante.

### ***A tous les membres de ma famille,***

Mes tantes Safia et Akila, mes oncles : Mohammed, Elhachemi, Toufik et Samir. Et à tous ceux que j’ai omis de citer... Merci. Et à la mémoire d’une personne chère, mon cher grand-père Abdullah, tu es toujours dans mon cœur, que dieu t’accueille dans son vaste paradis.

### ***Sans Oublier,***

Toutes les âmes qu’on a perdu dans cette bataille contre la Covi-19. Et a toutes les blouses blanches qui sont encore debout.

**TEMER Asmaa**

En tout premier lieu, je remercie "Allah" le tout puissant, le très miséricordieux pour les bienfaits dont il m'a comblée et de m'avoir donné le courage, la patience et la force pour achever ces 6 ans de labeur et de sacrifices.

### **Puis je dédie ce travail à :**

#### **Mes chers parents :**

Papa Mohamed, le meilleur des pères, la source de ma force et ma confiance. Vous êtes pour moi un exemple de volonté et de persévérance.

Maman Fatma Zohra, mon ange gardien qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Votre prière et votre bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Quoique je fasse ou je dise je ne saurais point vous remercier comme il se doit. Vous m'avez donné la vie et par vos mots, vos efforts et vos conseils, vous m'avez montré le droit chemin. Grâce à vous je suis là aujourd'hui et j'espère vous rendre fiers de moi un jour. Que dieu vous protège de tout mal et vous accorde une longue vie. Je vous aime.

#### **Mes frères et sœurs :**

Lotfi et sa femme Nadjat, Hizia et son mari Sid Ahmed, Selma et son mari Azeddine, Redha à qui je suis très reconnaissante pour ses services durant mes études et sa femme Zohor ; Pour votre présence et soutien. Que votre vie soit remplie de santé, bonheur et réussite.

#### **Mes adorables Neveux et nièces :** Wissem, Yousra, Sirine, Maria, Nada et Hanine.

Houssem, Mohamed, Djameleddine, Karim, Abdelghani, Mahdi, Youcef et Yacine. Je vous souhaite tous, la réussite et puisse dieu vous bénir et vous aider à réaliser tous vos rêves.

**Toute ma famille** ; veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère. Spécialement mes tantes : Djamila ma deuxième maman et Hassiba que je ne remercie jamais assez.

**Mes partenaires dans ce parcours** : Aya, Amira, Yasmine ; Pour les beaux souvenirs et les fabuleux moments de joie ainsi de découragement que nous avons partagés ensemble. Je vous dois que d'amour et du respect. Je vous souhaite le meilleur dans votre vie personnelle et professionnelle.

**Mes bienaimées** : Asmaa ma cousine et Oumaima mon amie d'enfance ; *En témoignage de notre sincère et profonde amitié.*

**Mes chères amies les membres du groupe** : Naziha, Ouardia, Fethia, Asmaa et Romaissa pour votre travail sérieux, votre compréhension et respect mutuel.

Mes sincères gratitude à **tous mes enseignants** qui ont contribué à ma réussite.

**BOUHARAOUA Besma**

Avant tout, merci à **Dieu** de m'avoir donné le courage et la patience et d'aller jusqu'au bout

## **Je dédie ce modeste travail,**

**À mes très chers parents,** aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mes reconnaissances, mon dévouement et mon profond amour.

**Ma mère** par ton amitié, ton encouragement et tes prières pour moi, Tu as toujours pu me supporter dans mes moments de faiblesses et me soutenir à les surmonter. Merci pour tes sacrifices pour nous, pour notre éducation et notre réussite. Merci de m'avoir fait découvrir et fait partager tant de choses et surtout merci pour ta bonne humeur qui est source de ma gaieté et mon soulagement.

**Mon père,** rien au monde ne vaut tes efforts fournis jour et nuit pour mon éducation, ma formation et mon bien être. Tu as su m'inculquer le sens de responsabilité, de l'optimisme, et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tu représentes pour moi la source de volonté, de force et de réussite. Merci de m'avoir donné toutes les chances pour réussir, merci pour tes prières, et pour ta présence.

C'est à toi et ma mère que je dois cette réussite et je suis fière de vous l'offrir. Que Dieu le tout puissant vous préserve de tout mal, vous accorde la santé et vous garde auprès de nous.

**A mes frères et sœurs,** la source de mon bien-être. Je vous dédie ce travail pour exprimer ma propre affection pour notre indéfectible union qui s'est tissée au fil des jours. Je vous souhaite un avenir rempli de joie, d'amour et de réussite.

**A mon oncle Tarik,** qui par sa présence, son amabilité et son accompagnement, nous apporte un soutien moral, et une joie en plus. J'ai l'honneur de te dédier ma réussite en témoignage de mon respect, mon amour et ma gratitude. Qu'ALLAH te protège et te rapporte le bonheur du monde

**A mes copines,** merci pour votre amitié précieuse et sincère, pour votre aide, et pour tous les moments de joie partagés avec vous et ceux à venir.

**A mes amies ; les membres de ce travail ;** Ouardia, Naziha, Fethia, Besma et Asma, c'était un réel plaisir de clôturer le cursus par ce travail partagé avec vous. Merci pour les moments de complicité et le respect mutuel.

**TAHIR Romaissa**

Louange et Grâce à **Allah** tout puissant, qui m'a inspiré et qui m'a guidé dans le bon chemin.

*Je vous dois tout ce que je suis, et ce que je serai devenue.*

**A la mémoire de mon grand-père maternel**, Qui a été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je suis sûr que vous êtes fières de moi aujourd'hui. Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son Saint paradis

**A ma grand-mère maternelle**, que ce modeste travail, soit l'expression de Douaa que n'avez cessé de formuler dans vos prières, que dieu vous préserve santé et longue vie

**A mes chers parents**, Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessés de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée.

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi.

**A ma chère sœur Hania**, l'unique sœur que j'ai au monde, toujours présente pour moi, merci pour ta générosité, ta bonté, ta gentillesse et toutes ces belles choses qui te rendent spéciale et unique pour moi

**À mes frères**, Samir Karim, Reda merci pour votre implication, votre présence et vos encouragements tout au long de mes études.

**A mes nièces et mes neveux**, Romaiassa, Dounia, Meriem, Oussama, Anis, Amir, Abdel-Monaim, merci pour toute l'ambiance dont vous m'avez entouré, pour toute la spontanéité et votre élan chaleureux. Merci à votre présence et votre amour, qui donnent du goût et du sens à notre vie de famille. Puisse Dieu le tout puissant exhausser tous votre vœu.

**À mes chères amies de toujours**, Fella, Raihanna et Nihed je vous remercie de votre présence, de votre soutien et tout simplement d'être là et je vous souhaite un bonheur éternel

**A mon cher ami Abdenour ;**

Tu as toujours été pour moi l'ami, le frère et le confident sur qui je peux compter. La vie m'a fait un très beau cadeau en faisant de toi. Je te souhaite tout le bonheur et le succès que tu mérites.

**A ma binôme Ouardia**, ma rencontre coup de cœur en médecine dentaire, merci pour tous les beaux souvenirs des moments passés ensemble, j'ai hâte de pouvoir encore partager avec toi toutes ces aventures qui nous font tant rêver.

**A mon groupe du mémoire**, Asmaa, Besma, Naziha, Ouardia et Romaiassa, merci pour votre compagnie, c'était un honneur de travailler avec vous

**A toute ma famille** pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.

**BENNEDINE Fethia**

## *Je dédie ce mémoire à ....*

### ***Ma chère mère Belaziz Lila***

La plus belle créature sur terre, à la source de tendresse de patience et d'amour qui a œuvré ma réussite par son soutien qui ne cesse pas, ses sacrifices et ces précieux conseils depuis ma naissance.

### ***Mon chère père Mohamed***

L'homme qui veut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices pour m'aider et m'encourager à avancer et choisir le chemin de réussite, merci papa pour les valeurs nobles et l'éducation ainsi que le soutien.

### ***Mon cher mari***

Pour l'affection, la compréhension et la patience ainsi que son encouragement permanent qui a participé largement dans mon sucée. Les mots ne peuvent pas exprimer mes infinis sentiments d'amour à toi. Que dieu te protège pour moi, merci d'être dans ma vie et partie de moi.

### ***Mes chères sœurs et mon frère,***

Chourouk, Nawel, mon âme Saïd et mes jolis **neveux** : Zakaria, Akrem, pour leurs encouragements permanents et leur soutien moral, je ne peux pas exprimer tous mes sentiments d'amour et de tendresse.

Je vous souhaite la réussite dans votre vie privée et professionnelle. Que dieu vous protège et consolide les forts liens qui nous unissent.

### ***Ma grand-mère maternelle et à la mémoire de mon grand-père maternel :***

J'aurais bien aimé que vous soyez là pour qu'ensemble nous partageons ce bonheur. Que dieu vous accueille dans éternel paradis.

### ***Mes grands-parents paternels.***

### ***Mes amies,***

Yasmine, Chaïma, Lina, Yousra en souvenir des moments agréables qu'on a passé ensemble, toutes mes sentiments les plus respectueux.

### ***Ma belle-mère Hafida et mon beau père Mohamed.***

### ***Mes belles sœurs,***

Souad, Meriem ; Fatima, Fatiha et leurs enfants Youcef, Souhil, Redouane, Iyed.

### ***A toutes les familles Didane, Renane et Belaziz.***

**DIDANE Naziha**

## ***Merci,***

*« C'est un petit mot tout simple, mais qui pèse lourd. Si mes lèvres l'expriment avec douceur c'est qu'il prend naissance du fond de mon cœur »*

### **Merci ma chère mère Sedik Nacira,**

D'être ma source de soutien, de force et de fierté pour moi, alors j'espère avoir pu réaliser votre rêve en appréciant tous vos efforts et sacrifices pour nous.

### **Merci mon père Mohamed**

De m'avoir fait confiance qui m'a aidé à créer ma personnalité,

Merci mon frère Amine et ma petite sœur Amina pour votre patience avec moi toutes ces années.

### **Merci ma tante Dalila**

Vous êtes plus qu'une tante, vous êtes une très chère sœur et amie, toujours à mes côtés.

### **Grand-père,**

Merci d'avoir participé à la protection de mon avenir.

### **Mes professeurs, Dr Charif et Dr Zaidi**

Merci de partager toutes les connaissances que vous avez avec moi et de garder votre sourire, qui m'a encouragé et m'a aidé à faire confiance en soi-même.

### **Et bien sûr son oublier les copines de cursus scolaire et surtout universitaire**

*« Fatiha, Romaissa, Soundous, Manel, Lyna, Naziha, Rym, Besma, Asmaa Saadi, Asmaa Temer »* on a commencé cette aventure ensemble est Hamdou Allah on la terminer ensemble vous étiez mon soutien, ma joie.

### **A mon binôme,**

Fethia merci d'être si patiente avec moi durant ces années et de m'aider à chaque occasion. Merci pour les moments partagés entre nous.

**Un merci pour Asmaa Saadi** qu'a accepté de prendre l'aventure de la délégation avec moi et d'être toujours mon bras droit.

**SAOUDI Ouardia**

# *Remerciements*

*A notre directrice de mémoire,*

**Dr. BOULMERKA S.**

*Spécialiste et Maitre-assistante en pathologie et chirurgie buccales à*

*l'université de Saad Dahleb – Blida 1.*

Un grand honneur pour nous est, le fait que vous ayez accepté de nous encadrer.

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail ainsi que pour la patience, la disponibilité et surtout les judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.

*A notre président du jury,*

**Pr. BOUKAIS H.**

***Professeur en pathologie et chirurgie buccales à l'université de Saad***

***Dahleb – Blida 1.***

Nous sommes très honorés de vous avoir comme président du jury de notre mémoire et nous vous sommes très reconnaissant de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger notre travail dans de telles circonstances.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre grande reconnaissance et de notre profond respect.

*A notre jury examinatrice du mémoire,*

**Dr. MAOUENE S.**

*Spécialiste et Maitre-assistante en pathologie et chirurgie buccales à*

*l'université de Saad Dahleb – Blida 1.*

Nous vous remercions docteur d'avoir accepté de faire partie de notre jury de mémoire, merci pour votre disponibilité et de votre engagement dans ces conditions de pandémie.

Veillez trouver dans ce travail, la reconnaissance et le témoignage de notre profond respect.

Nos remerciements également,

Dr. ZEGGAR

*Maitre-assistante en pathologie et chirurgie bucco-dentaire et Chef de  
département de médecine dentaire*

Merci d'être à notre écoute tout au long de nos années d'étude, merci pour la motivation que vous aspirez, pour l'aide et pour le temps que vous avez investi pour notre formation.

Veillez docteur, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération.

Pr. MEDDAH,

*Professeur en orthopédie dento-faciale et Chef de service à la clinique  
dentaire Zaabana*

Vous êtes l'exemple de la patience et de dévouement dans votre travail pédagogique mais aussi leader dans vos qualités humaines envers vos étudiants que vous considérez comme fils.

Merci Professeur pour la bienveillance que vous nous avez accordée, et d'être notre conscience étudiante.

Nous remercions également toute l'équipe pédagogique du département de médecine dentaire de l'université de Saad Dahleb -Blida 1 et nous tenons à témoigner toute la reconnaissance aux personnes suivantes, pour leur aide direct ou indirect dans la réalisation de ce mémoire :

**Mohammed,**

Du département de médecine dentaire, qui nous a beaucoup supporter durant toutes les 6 années d'études, qui a toujours été là et nous a accorder beaucoup de son précieux temps pour répondre à nos questions, et nous orienter.

Il a été d'un grand soutien psychologique et administratif, que dieu le garde pour sa famille et lui accorde santé et bien-être.

**Enseignants et maitres-assistants,**

Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession. Veuillez, chers Maîtres, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

## Glossaire

**AA** : acide arachidonique  
**AAP** : antiagrégants plaquettaires  
**AAS** : acide acétylsalicylique  
**ADP** : adénosine diphosphate  
**AG** : Anesthésie générale  
**AIM** : accidents ischémiques de myocarde  
**AINS** : anti-inflammatoire non stéroïdiens  
**AL** : Anesthésie locale  
**ALR** : Anesthésie locorégionale  
**AMP<sub>c</sub>** : adénosine monophosphate cyclique  
**AT** : antithrombine  
**ATP** : adénosine triphosphate  
**AVC** : Accident vasculaire cérébrale  
**BFU-E/MK** : burst forming unit erythroid and megakaryocytic cells  
**COX** : cyclo-oxygénase  
**EDTA** : éthylène diamine tétra-acétique  
**EGF** : endothelial growth factor  
**Er, Cr** :Erbium, Chromium  
**Er** : Erbium  
**F** : facteur de coagulation  
**FGF** :fibroblast growth factor  
**FI** :facteur I de coagulation  
**FII** : facteur II de coagulation  
**FIX** : facteur IX de coagulation  
**FT** : facteur tissulaire  
**FV** : facteur V de coagulation  
**FVII** : facteur VII de coagulation  
**FVIII** : facteur VIII de coagulation  
**FVW** : facteur de Willbrand  
**FX** : facteur X de coagulation  
**FXI** : facteur XI de coagulation  
**FXII** : facteur XII de coagulation  
**FXIII** : facteur XIII de coagulation  
**GMP<sub>c</sub>** : guanosine monophosphate cyclique  
**GP** : glycoprotéine  
**GPIIb/IIIa** : glycoprotéine IIb /IIIa un complexe d'intégrine sue les plaquettes  
**GR** : globule rouge  
**GRF** : Colle gélatine-résorcine-formol  
**HBPM** : Héparines de bas poids moléculaire  
**ICP** : intervention coronarienne percutanée  
**IDM** : infarctus de myocarde  
**LDL** : low density lipoprotein  
**LIMP** : lysosomal integral membrane proteine

**MK** : mégacaryocyte  
**Nd** : néodyum  
**NO** : monoxyde d'azote  
**NP** : numération des plaquettes  
**PAF** : patelet activating factor  
**PAI** : inhibiteur de l'activateur du plasminogène  
**PAR** : Protease Activated Receptor  
**PDE** : phosphodiesterase  
**PDGF** : platelet-derived growth factor  
**PFA** : Platelet function analyzer  
**PGE** : prostaglandine  
**PGH2** : prostaglandine H<sub>2</sub>  
**PGI2** : prostacycline  
**PRP** : Plasma riche en plaquettes  
**SCA** : Syndrome coronarien aigue  
**SCF** : Stem Cell Factor  
**SK** : streptokinase  
**TFPI** : le Tissue factor pathway inhibitor  
**TGF** : transforming growth factor  
**TNF** : tumor necrosis factor  
**TOP** : temps d'occlusion plaquettaire  
**TP** : récepteur de thromboxane A<sub>2</sub>  
**TPA** : activateur tissulaire du plasminogène  
**TPO** : thrombopoïétine  
**TS** : Temps de saignement  
**TXA2** : thromboxane A<sub>2</sub>  
**U-PA** : urokinase  
**VASP** : vasodilatator-stimulated phosphoprotein  
**VEGF** : vascular endothelial growth factor  
**VN** : valeur normale  
**VWF** : Facteur de von Willbrand  
**YAG** : Yttrium-Aluminium-Garnet

## Définition

**Endomitose** : C'est la réplication de l'ADN sans division cytoplasmique.

**Hémocytoblaste** : cellule souche de tous les éléments figurés (G.R., G.B., plaquettes).

**Mégacaryocyte** : cellule médullaire géante qui se fragmentent en plaquettes une fois mature.

**Osmiophiles** : une substance chimique pouvant se dissoudre facilement comme des lipides.

**PGH<sub>2</sub>** : prostaglandine sont des métabolites de l'acide arachidonique.

**PGI<sub>2</sub>** : prostacycline est une substance dérivée de l'acide arachidonique, utilisée comme antiagrégant plaquettaire et vasodilatateur.

**Thrombopoïèse** : la production des plaquettes par les mégacaryocytes matures.

**Vaso-vasorum** : vaisseaux de très petit calibre cheminant dans l'adventice (tunique externe de la paroi d'une artère) et irriguant la paroi artérielle.

# Sommaire

Introduction .....	22
I Rappel .....	23
I.1. Structure fondamentale du sang .....	23
I.1.1. Définition.....	23
I.1.2. Composition.....	23
I.1.2.1. Globules Rouges ou érythrocytes ou hématies .....	23
I.1.2.2. Globules Blancs ou leucocytes .....	23
I.1.2.3. Plaquettes ou thrombocytes .....	23
I.1.2.3.1. La synthèse des thrombocytes.....	24
I.1.2.4. Plasma .....	25
I.1.2.4.1. Plaquettes sanguines.....	25
I.1.2.4.2. Facteur de Von Willbrand (VWF) .....	27
I.1.2.4.3. Fibrinogène.....	28
I.2. Structure fondamentale des vaisseaux sanguins.....	28
I.2.1. La paroi vasculaire.....	29
I.2.1.1. L'intima.....	30
I.2.1.1.1. L'endothélium .....	30
I.2.1.1.2. L'endartère .....	31
I.2.1.1.3. La limitante élastique interne .....	31
I.2.1.2. La média.....	31
I.2.1.3. L'adventice .....	31
I.3. Physiologie de l'hémostase .....	32
I.3.1. Hémostase primaire .....	32
I.3.1.1. Temps vasculaire.....	33
I.3.1.1.1. Vasoconstriction.....	33
I.3.1.2. Le temps plaquettaire .....	33
I.3.1.2.1. Adhésion plaquettaire .....	33
I.3.1.2.2. Activation plaquettaire.....	34
I.3.1.2.2. Agrégation plaquettaire.....	35
I.3.2. Hémostase secondaire ou coagulation .....	36
I.3.3. Fibrinolyse .....	38
I.4. Explorations biologiques de l'hémostase .....	38
I.4.1. Les explorations de 1 <sup>ère</sup> intention .....	38
I.4.1.1. Le temps de saignement (TS) .....	38

I.4.1.2.	Temps d'occlusion plaquettaire (TOP).....	38
I.4.1.3.	Numérotation des plaquettes NP.....	39
I.4.1.4.	Dosage du fibrinogène .....	39
I.4.1.5.	Taux de la prothrombine résiduelle dans le sérum .....	39
I.4.2.	Explorations de 2eme intention (diagnostic).....	39
I.4.2.1.	Dosage du facteur de Willebrand.....	39
I.4.2.2.	Étude de l'agrégation plaquettaire par transmission optique.....	40
I.4.2.3.	Cytométrie en flux .....	40
I.4.2.4.	Test à la mépacrine .....	40
I.4.2.5.	Relargage de sérotonine marqué au carbone 6.....	40
I.4.2.6.	Microscope électronique .....	40
I.5.	L'hémorragie.....	41
I.5.1.	Définition.....	41
I.5.2.	Complications locales des stomatorragies .....	41
I.6.	Physiopathogénie de la thrombose.....	42
I.6.1.	Définition et étiologie .....	42
I.6.2.	Physiopathologie de la thrombose .....	42
II	Les antiagrégants Plaquettaires.....	44
II.1.	Définition .....	44
II.2.	Classification.....	44
II.2.1.	Inhibiteurs de la voie des prostaglandines.....	45
II.2.1.1.	L'aspirine.....	45
II.2.1.2.	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	46
II.2.1.3.	La voie adjuvante : Inhibiteurs de la voie à la TXA2.....	47
II.2.2.	Les inhibiteurs du récepteur P2Y12 à l'ADP .....	47
II.2.2.1.	Les Inhibiteurs irréversibles .....	47
II.2.2.1.1.	Clopidogrel et Ticlopidine .....	47
II.2.2.1.2.	Prasugrel .....	48
II.2.2.2.	Les inhibiteurs réversibles .....	48
II.2.2.2.1.	Les cyclopentyl-triazolo-pyrimidines (ticagrelor) .....	48
II.2.2.2.2.	Cangrélor.....	49
II.2.3.	Les inhibiteurs des intégrines plaquettaires GPIIb/IIIa.....	50
II.2.3.1.	L'Abciximab (RéoPro).....	50
II.2.3.2.	L'Eptifibatide (INTEGRELLIN) et le Tirofiban (AGRASTAT).....	50
II.2.4.	Les inhibiteurs des phosphodiéstérases.....	51
II.2.4.1.	Dipyridamole .....	52

II.2.4.2. Cilostazol .....	52
II.2.5. Les inhibiteurs du récepteur à la thrombine (inhibiteurs du récepteur PAR-1) ....	53
II.2.5.1. Vorapaxar (SCH 530348 – Zontivity©) .....	53
II.2.5.2. Atopaxar (E-5555) .....	55
II.3. Indications .....	56
II.4. Posologie .....	57
III La prise en charge des patients sous antiagrégants plaquettaires en odontostomatologie	60
III.1. Evaluation du risque hémorragique .....	60
III.1.1. Selon le patient : .....	60
<input type="checkbox"/> Age .....	60
<input type="checkbox"/> Médicaments et alimentation .....	60
<input type="checkbox"/> Pathologies associées .....	61
<input type="checkbox"/> Conditions locales .....	61
<input type="checkbox"/> Observance de complaisance et l'autonomie du patient .....	62
III.1.2. Selon le traitement par AAP .....	62
III.1.2.1. Monothérapie .....	62
III.1.2.2. Bithérapie .....	63
III.1.3. Selon l'acte .....	63
III.2. Doit-on arrêter le traitement par AAP pour une intervention bucco-dentaire ? .....	64
III.3. Prise en charge proprement dite .....	66
III.3.1. En préopératoire .....	66
III.3.1.1. L'anamnèse .....	66
III.3.1.2. Examen clinique .....	67
III.3.1.3. Examens complémentaires .....	67
III.3.2. En per-opératoire .....	68
III.3.2.1. Précautions vis-à-vis l'anesthésie .....	68
III.3.2.1.1. Anesthésie locale (AL) .....	68
III.3.2.1.2. Anesthésie loco-régionale (ALR) .....	68
III.3.2.1.3. Anesthésie intra-osseuse « intra-diploïque » (AIO) .....	68
III.3.2.1.4. Anesthésie générale (AG) .....	69
III.3.2.2. Précautions vis-à-vis des soins conservateurs .....	70
III.3.2.3. Précautions vis-à-vis des soins parodontaux .....	70
III.3.2.4. Précautions vis-à-vis de la chirurgie buccale .....	70
III.3.2.5. Moyens d'hémostase locaux .....	70
III.3.2.5.1. La compression bi digitale .....	70
III.3.2.5.2. Moyens et techniques de compression intrinsèque .....	71

III.3.2.5.2.1. Les pansements hémostatiques résorbables .....	71
III.3.2.5.2.2. Colles chirurgicales hémostatiques .....	73
III.3.2.5.2.3. Le plasma riche en plaquette (PRP) .....	76
III.3.2.5.2.4. Thrombine en poudre ou en solution.....	76
III.3.2.5.2.5. Cire à os ou cire de Horsley .....	76
III.3.2.5.3. Solutions hémostatiques.....	77
III.3.2.5.4. Moyens et techniques de compression extrinsèques.....	78
III.3.2.5.4.1. Sutures .....	78
III.3.2.5.4.2. Les gouttières compressives.....	79
III.3.2.5.4.3. Les pansements parodontaux .....	82
III.3.2.5.5. Nouvelles molécules : les nano- colles .....	83
III.3.2.5.6. La cautérisation .....	83
III.3.2.5.6.1. Le laser .....	83
III.3.2.5.6.2. L'électrocoagulation.....	85
III.3.2.5.7. Substitutifs transfusionnelles .....	85
III.3.3. En post-opératoire .....	87
III.3.3.1. Précautions de la prescription médicamenteuse .....	87
III.3.3.1.1. Vis-à-vis des antibiotiques .....	87
III.3.3.1.2. Vis-à-vis des anti-inflammatoires .....	87
III.3.3.1.3. Vis-à-vis des antalgiques .....	88
III.3.3.1.4. Vis-à-vis des antifongiques.....	88
III.3.3.1.5. Vis-à-vis des antiviraux .....	88
III.3.3.1.6. Vis à vis des anxiolytiques.....	89
III.3.3.1.7. Vis-à-vis d'autres interactions médicamenteuses .....	89
III.3.3.2. Conseils et surveillance post-opératoire .....	91
III.3.3.3. Contrôle .....	92
III.3.3.4. Complications hémorragiques .....	92
Conclusion.....	93
Bibliographie.....	94
Annexes .....	100
Résumé.....	105
Abstract .....	105

## **Introduction**

Les pays émergents, en particulier l'Algérie, assistent à une explosion de la prévalence des maladies cardio-vasculaires. <sup>[1]</sup>

L'élargissement des indications du traitement par agents antiplaquettaires (AAP) dans ces affections conduit l'odontostomatologiste à soigner de plus en plus fréquemment des patients traités par ces médicaments.

Ces patients présentent des modifications de l'hémostase primaire qui interfèrent directement avec la réalisation des interventions bucco-dentaires. Prodiguer des interventions chirurgicales orales à ces patients est resté longtemps controversé entre, arrêter le traitement par AAP et exposer le patient à un risque thromboembolique, qui pourra éventuellement engager son pronostic vital. Ou poursuivre le traitement et exposer le patient à un risque hémorragique. <sup>[2]</sup>

Nous essayons à travers ce travail de définir une attitude cohérente et codifiée pour la prise en charge des patients traités par AAP devant bénéficier de soins dentaires ou d'une intervention chirurgicale buccale.

# I Rappel

## I.1. Structure fondamentale du sang

### I.1.1. Définition

Le sang est un tissu liquide de couleur rougeâtre, pompé par le cœur vers tout le réseau vasculaire pour irriguer les autres tissus <sup>[3]</sup>.

Il sert de transport à des cellules spécialisées <sup>[3]</sup>, mais aussi de nombreuses substances (O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, substances nutritives, produits métaboliques, vitamines, électrolytes. etc.), de chaleur (réchauffement, refroidissement), il sert également à la transmission de signaux (hormones), le pouvoir tampon, la défense contre des substances étrangères, etc.... <sup>[4]</sup>.

Un homme adulte est doté d'environ 5 litres de sang, équivalent de 6 à 8 % de la masse corporelle <sup>[4]</sup>.

### I.1.2. Composition

Le tissu mésenchymateux sanguin est dépourvu de fibres et formé d'une phase cellulaire libre qui est représentée par les éléments figurés ainsi qu'une phase liquide : le plasma.

#### I.1.2.1. Globules Rouges ou érythrocytes ou hématies :

Ce sont des cellules aplaties biconcaves, dépourvues de noyau, contenant l'hémoglobine qui est le pigment respiratoire et qui transporte l'oxygène des poumons vers les tissus et est responsable de la fonction de l'hématie.

#### I.1.2.2. Globules Blancs ou leucocytes :

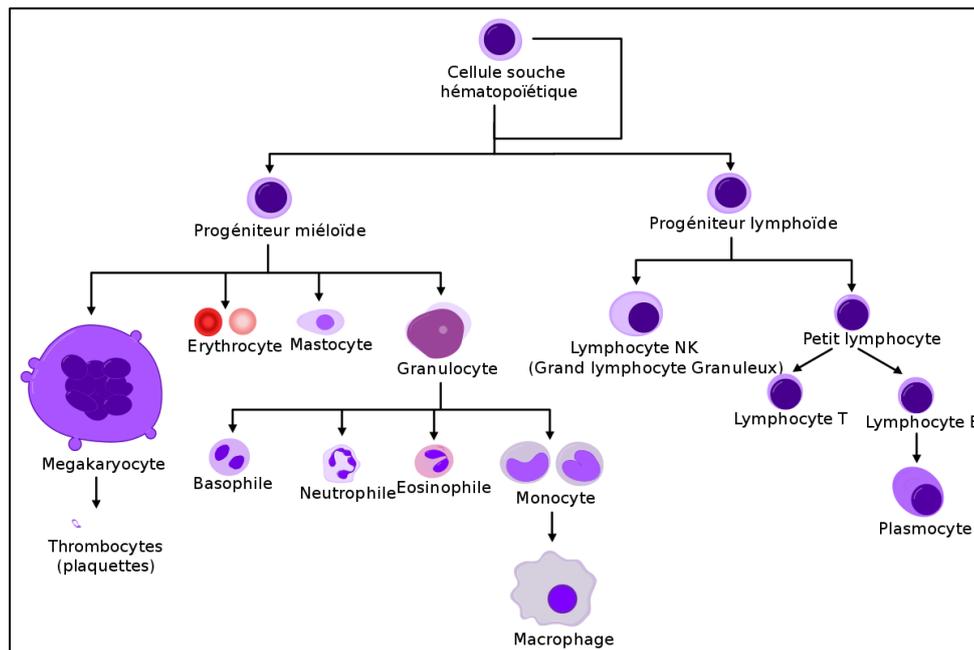
Ce sont les cellules de l'immunité, elles se caractérisent par leur taille, leur spécificité contre les pathogènes, et la présence d'un noyau. Elles sont présentes dans le sang et dans plusieurs autres tissus conjonctifs. Ces cellules sont de plusieurs types selon leurs précurseurs :

- Les granulocytes ou polynucléaires : neutrophiles, éosinophiles, basophiles
- Les lymphocytes
- Les monocytes

#### I.1.2.3. Plaquettes ou thrombocytes :

Ce sont des cellules discoïdes granuleuses ovalaires ou circulaires, de petit diamètre (2-3µm) et anucléées <sup>[4]</sup>, naissant dans la moelle osseuse et provenant de la fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes <sup>[5]</sup> dans un processus appelé : la thrombopoïèse.

Elles ont un rôle primordial dans l'hémostase, car elles interviennent au moment de l'hémostase primaire en formant des agrégats pour une obturation initiale dans le lieu de la brèche vasculaire.



**Figure 1** – Schéma simplifié de l'hématopoïèse

### **I.1.2.3.1. La synthèse des thrombocytes :**

Dans la moelle osseuse la cellule souche hématopoïétique multipotente qui a la double capacité de s'autoreproduire et se différencier pour donner un précurseur myéloïde ; le progéniteur pluripotent le CFU-GEMM, qui s'engage en un progéniteur commun érythrocytaire et mégacaryocytaire BFU-E/MK sous l'influence de la TPO et SCF.

Celui-ci donne naissance ensuite à des progéniteurs mégacaryocytaires spécifiques, un progéniteur initial le BFU-MK ensuite un progéniteur tardif CFU-MK.

Les mégacaryocytes sont localisés en amas près des sinusoides vasculaires pour pouvoir communiquer par différents mécanismes avec les cellules endothéliales et aussi pour pouvoir migrer à travers la circulation sanguine. [6]

Par la suite dans **la phase endomitotique**, le noyau de la cellule passe en phase S puis entre en phase M de mitose uniquement sans que la membrane cytoplasmique se divise. La ploïdie augmente alors progressivement au sein de la cellule passant de 2N à 64N, en général 16N, c'est là que la **phase de synthèse** débute, permettant le passage à une phase de maturation caractérisée par différents stades de différenciation successifs : le promégacaryoblaste, le mégacaryoblaste, le mégacaryocyte basophile, le mégacaryocyte granuleux puis le mégacaryocyte mature [7].

C'est à ce dernier stade qu'il y aura lieu la libération des plaquettes c'est la plaquetogenèse. Les mégacaryocytes prolongent leur cytoplasme dans la paroi des sinusoides médullaires pour se fragmenter dans la circulation générale.

Le phénomène de thrombopoïèse qui dure de 3 à 5 jours est régulé par une hormone appelée : la thrombopoïétine (TPO) sécrétée en feedback essentiellement par le foie et quelques autres organes, qui en cas de baisse du nombre de plaquettes dans le sang va être sécrétée en forte quantité ce qui induit la formation des plaquettes sanguines et inversement le contraire. <sup>[6]</sup> (figure1)

#### **I.1.2.4. Plasma :**

Le plasma résulte de la séparation des éléments figurés du sang pour le rendre incoagulable et cela par centrifugation. C'est la phase aqueuse du sang constitué d'eau et sert de transport pour cellules sanguines, les hormones et les autres éléments tels que les protéines plasmatiques à travers le corps ainsi que d'autres substances neutres. <sup>[4]</sup>

Note : Le sérum et le plasma diffèrent uniquement par leur contenu en fibrinogène. <sup>[4]</sup>

Parmi les plus importants acteurs :

##### **I.1.2.4.1. Plaquettes sanguines :**

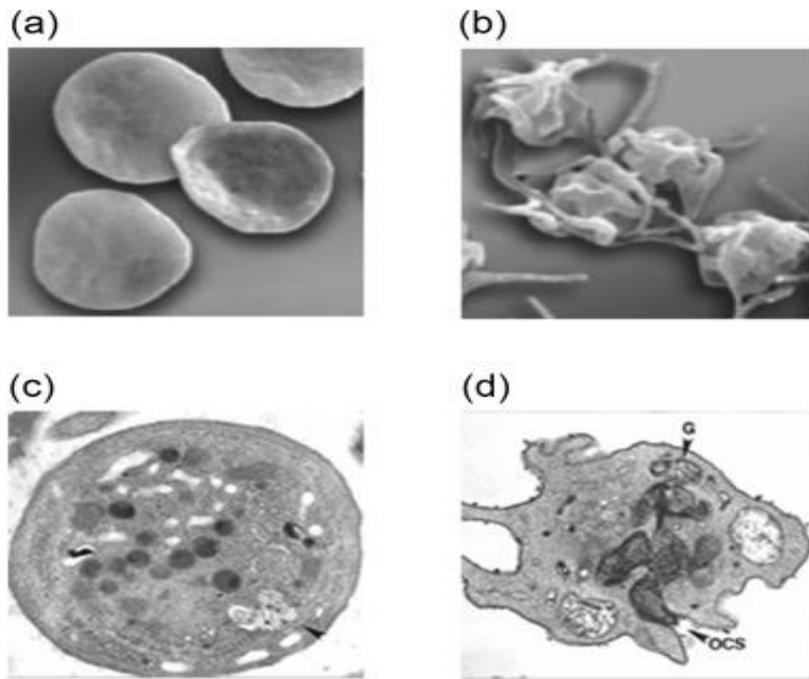
###### ◆ Aspect morphologique

Sous microscope électronique, la membrane cytoplasmique des plaquettes ressemble à celle des autres cellules, étant très riche en protéines plasmatiques adsorbées ; dont certains facteurs de coagulation.

Dans leur cytoplasme les plaquettes contiennent quelques mitochondries, un réticulum endoplasmique, très peu de ribosomes, des amas de grains de glycogène, des lysosomes, des filaments d'actine et de myosine, et aussi plusieurs types de granulations qui contiennent une large variété de substances actants dans la coagulation et la réparation des tissus. Le cytoplasme paraît également très riche en grains azurophiles après une coloration par le May Grünwald-Giemsa (MGG) correspondant aux granulations dites alpha.

En observant sous microscopie à contraste de phase, les thrombocytes vivantes et mobiles, présente des prolongements cytoplasmiques croissantes appelés : pseudopodes. Celles-ci changent de forme constamment. On constate aussi que les plaquettes s'étalent progressivement d'une manière irréversible selon leur stade d'activation. <sup>[5]</sup>

Leur durée de vie dans le cas de la non-activation est de 7 à 10 jours, ensuite elles sont éliminées par les macrophages de la moelle osseuse, de la rate et du foie. <sup>[6]</sup>



**Figure 2** – Micrographie électronique d’une plaquette non-activée et d’une autre activée

Micrographie électronique à balayage montrant la forme du disque des plaquettes circulantes normales [A] et des plaquettes activées avec de nombreux pseudopodes longs [B] ; microscopie électronique à transmission révélant la structure interne des plaquettes au repos [C] et activées [D]. G : granule, OCS : système canaliculaire ouvert

◆ **Aspect biochimique**

➤ **Granules :**

• **Denses**

Peu nombreux (trois à douze par plaquette) de moindre taille que les granules alpha caractérisés par un centre dense. Ils sont nommés ainsi du fait de leur contenu en calcium (70%) les faisant apparaître denses aux électrons en microscopie électronique. Ces granules denses hautement osmiophiles sont aussi le lieu de stockage d’un pool non métabolique de nucléotides etc. <sup>[5][6]</sup>

• **Alpha**

Ceux sont les plus nombreux (100 par plaquette) et les plus volumineux (2 fois la taille des granules denses), contiennent un grand nombre de protéines facteurs de croissance (VEGF, EGF, PDGF), protéines adhésives (fibrinogène, VWF), facteurs de la coagulation (facteur V), chimiokines (facteur plaquettaire 4). Ils sont formés au cours des étapes précoces de la croissance du mégacaryocyte et leur taille augmente durant la maturation. <sup>[5][6]</sup>

- **Lysosomes**

Ils sont de taille intermédiaire entre les deux précédents, leur membrane porte le LIMP (marqueur spécifique de la cellule) et contiennent plusieurs types d'enzymes. Ils ont une fonction de dégradation des protéines.<sup>[5][6]</sup> (figure2)

**Tableau I. – Principaux constituants des granules plaquettaires.**

Granules denses	Granules alpha	Liposomes
<i>Facteurs proagrégants</i>	<i>Facteurs d'adhésion et de cicatrisation</i>	<i>Facteurs enzymatiques de clairance</i>
<i>Nucléotides</i> APT, ADP GTP, GDP	<i>Protéoglycans</i> βTG, PF4 Serglycine, histidine rich glycoprotein PBP, CTAP-III, NAP2 (apparentés à βTG)	<i>Protéases acides</i> Cathepsines D, E Carboxypeptidases A, B Proline carboxypeptidase Collagénase Arylsulphatase Phosphatase acide
<i>Amines</i> Sérotinine Histamine	<i>Protéines adhésives</i> Fibronectine, vitronectine Facteur von Willebrand Thrombospondine	<i>Glycohydrolases</i> Héparinase β Nacétylglucosaminidase β glucuronidase, β galactosidase β glycérophosphatase α-D glucosidase, β-D glucosidase α-L fucosidase, β-D fucosidase α-L arabinosidase, α-D mannosidase
<i>Cations bivalents</i> Calcium Magnésium	<i>Facteurs de coagulation</i> Fibrinogène, facteur V, VII, XI, XIII Kininogènes, protéine S Plasminogène	
	<i>Mitogènes</i> PDGF, TGFβ, ECGF, EGF, VEGF, IGF, Interleukine β Inhibiteurs de protéases α2 macroglobuline, α2 antitrypsine α2 antiplasmine PAI-1, TFPI, α1PI PN2/APP, C1 inhibiteur	
	<i>Autres</i> IgG, A, M Albumine Multiméridine	

βTG : bêtathromboglobuline ; PF4 : facteur 4 plaquettaire ; PDGF : platelet derived growth factor ; TGFβ : transforming growth factor ; ECGF : endothelial cell growth factor ; EGF : endothelial growth factor ; VEGF : vascular endothelial growth factor ; IGF : insulin growth factor ; ADP : acide adénosine diphosphate ; ATP : acide adénosine triphosphate ; PAI 1 : inhibiteur de l'activateur de plasminogène de type 1 ; TFPI : inhibiteur du facteur tissulaire de type 1 ; GDP : guanosine diphosphate ; GTP : guanosine triphosphate ; Ig : immunoglobuline.  
Composés apparentés à la βTG : PBP (platelet basic protein), CTAP-III (connective tissue activating protein III), NAP2 (neutrophil activating protein 2).  
α1 PI : α1 plasminogen inhibitor. PN2/APP : protease nexin 2/Alzheimer protein precursor.

**Tableau 1 :** Principaux constituants des granules plaquettaires

#### I.1.2.4.2. Facteur de Von Willbrand (VWF) :

Une GP multimérique synthétisée à 70% par les cellules endothéliales et à 30% par les mégacaryocytes. Il est donc présent dans la circulation sanguine, les plaquettes et les mégacaryocytes, l'endothélium et le sous-endothélium vasculaire.

Le gène de structure situé sur le chromosome 12 est responsable de la synthèse du pré-pro-Willebrand ou protéine précurseur qui contient quatre types de domaines répétés (A à D)

Le VWF peut être stocké dans les corps de Weibel-Palade de la cellule épithéliale ou dans les granules alpha des mégacaryocytes et des plaquettes avant d'être libéré.

La sous-unité basale contient deux boucles remarquables (grâce à la formation de ponts disulfures) dans les domaines A1 et A3, un important site de protéolyse dans le domaine

A2 et une séquence RGD pouvant fixer les protéines adhésives dans le domaine C1. Au cours de ces dernières années, plusieurs sites de fixation ont été rapportés qui expliquent la fonction du VWF. Ainsi, le site de liaison du facteur VIII coagulant ou anti-hémophilique A est situé dans le domaine D'. Le site de fixation pour le collagène est situé dans les domaines A1 et A3, celui pour la GP Ib plaquettaire dans le domaine A1, celui pour la GPIIb/IIIa au niveau du domaine C1 (séquence RGD). Enfin, deux sites de fixation pour l'héparine ont été décrits au niveau des domaines D1 et A1

Le VWF a un double rôle, il permet l'adhésion des plaquettes à l'endothélium ou au sous-endothélium via le récepteur GP Ib plaquettaire d'une part, et il permet l'activation de la coagulation plasmatique d'une autre part, du fait qu'il est la protéine transporteuse du facteur VIII coagulant ou anti-hémophilique A. <sup>[5]</sup>

#### **I.1.2.4.3. Fibrinogène :**

Il s'agit d'une protéine plasmatique <sup>[4]</sup> soluble synthétisée par le foie. Il est formé de six chaînes polypeptidiques (alpha, bêta et gamma) identiques deux à deux (dimères), réunies par plusieurs ponts disulfures.

C'est le substrat final de la coagulation transformé en monomères de fibrine sous l'action de la thrombine qui détache les fibrinopeptides A et B des chaînes alpha et bêta, puis en fibrine proprement dite après polymérisation des monomères de fibrine. La fibrine est stabilisée par le facteur XIII de la coagulation et activé par la thrombine. Le fibrinogène a aussi un rôle primordial dans l'hémostase primaire étant un cofacteur qui en présence du Calcium ( $Ca^{++}$ ) permet la formation des ponts plaquettaires qui vont constituer l'agrégat plaquettaire et cela en se fixant sur la membrane <sup>[4]</sup>.

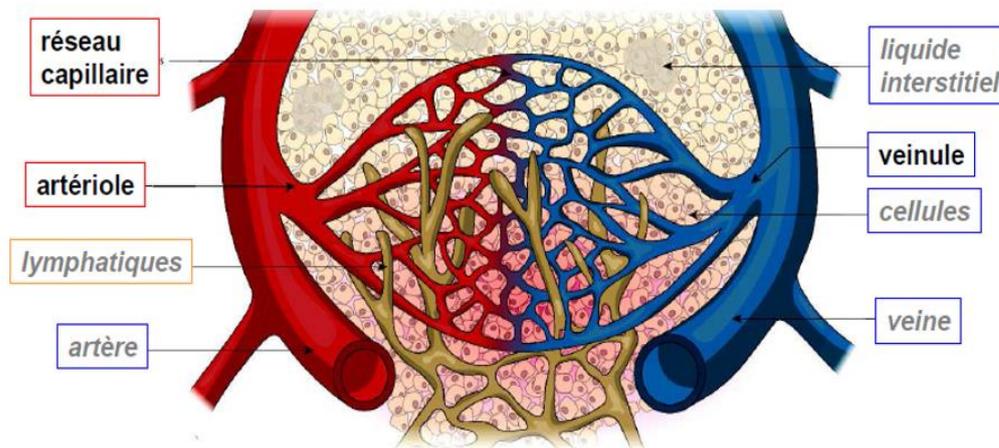
L'agrégation plaquettaire consistera en l'établissement de ponts de molécules de fibrinogène entre les GPIIb/IIIa des plaquettes. <sup>[8]</sup>

## **I.2. Structure fondamentale des vaisseaux sanguins :**

L'arbre vasculaire fait partie d'un système circulatoire qui comprend le cœur et les différents types des vaisseaux sanguins : artère, veine et capillaire, assurant dans leur lumière le transport du sang riche en dioxygène, nutriments et de déchets à travers le corps humain selon deux types de circulations : la petite ou circulation pulmonaire et la grande ou circulation systémique (corporelle).

Les artères deviennent plus étroites et donnent naissance aux artérioles qui se ramifient pour donner des capillaires qui vont être drainés par des veinules puis des veines. Ce sont les capillaires qui sont responsables des échanges métaboliques au niveau des différents organes.

Les calibres artériels permettent de classer les artères en artère de grand, de moyen, de petit calibre et d'artériole, selon leur diamètre qui varie (de  $0.3\mu$  à  $7\text{mm}$ ) et les capillaires qui leur font suite (de  $3.5\mu$  à  $5.5\mu$ ). Puis des veinules post capillaires ( $10$  à  $30\mu$ ), ces dernières forment des veinules collectrices puis des veines dont le calibre ne cesse d'augmenter assurant le retour sanguin vers le cœur. <sup>[9][10]</sup>



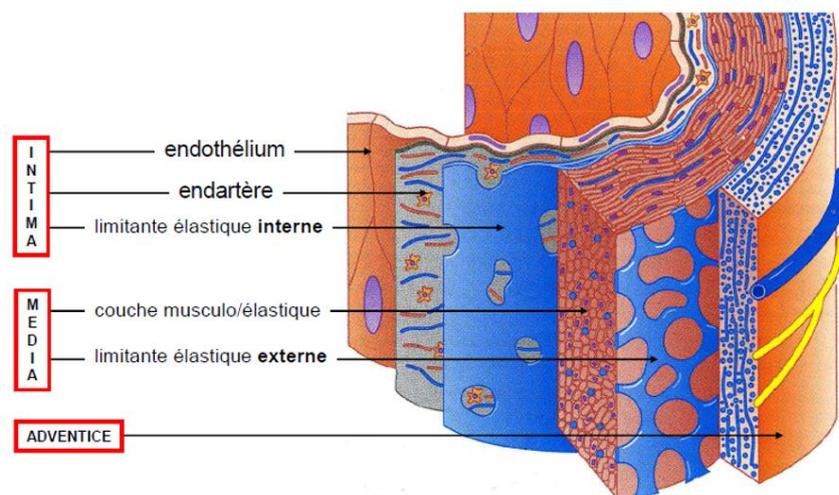
**Figure 3** – Structure topographique d'une circulation sanguine

### I.2.1. La paroi vasculaire

La paroi des vaisseaux est constituée principalement de trois tuniques distinctes :

- La plus interne : l'intima
- La couche intermédiaire : la média
- La couche externe : l'adventice

Elle comprend l'endothélium, un tissu musculaire lisse et un tissu conjonctif. La disproportion de ces derniers au niveau de la média permet de classer les artères en artère musculaire ou élastique. <sup>[9][10]</sup>



**Figure 4** – Structure tridimensionnelle du vaisseau sanguin

### I.2.1.1. L'intima :

Divisée en trois couches :

- L'endothélium,
- L'endartère,
- La limitante élastique interne (sépare l'intima de la média).

#### I.2.1.1.1. L'endothélium :

L'endothélium est l'épithélium de revêtement qui tapisse la surface interne des vaisseaux sanguins, constitué d'une monocouche de cellules jointives, qui ont un rôle de prévenir l'exposition du sous-endothélium synthétisé par elles même. Il a un rôle fondamental dans la physiologie et le métabolisme du vaisseau en fonction de son état d'activation, il assure la thrombo-résistance définit par le maintien de la fluidité du sang, empêchant ainsi la formation d'un caillot sanguin et la thrombo-génicité mise en mouvement dès le contact du sang avec le sous-endothélium.

Lorsque la membrane de la cellule endothéliale est activée, elle exprime à sa surface des protéines prothrombotiques (phospholipides et facteurs tissulaires), déclenchant le processus d'hémostase et induit la production des molécules qui en participent, telles que : le collagène, facteur tissulaire, protéines vaso-actives, prostacycline (antiagrégant et vasodilatatrices), thromboxane (pro-agrégant et vasoconstrictrice).<sup>[8][10][11]</sup>

Type d'activité	Molécules impliquées
Activité pro-agrégante plaquettaire	Facteur Willebrand, PAF, protéines d'adhésion
Activité antiagrégante plaquettaire	Protéoglycanes de surface, Prostacycline, 13-HODE
Activité pro-coagulante	Facteur V, facteur Willebrand, facteur tissulaire, surface de liaison des facteurs de la coagulation
Activité anticoagulante	Thrombomoduline, inhibiteur de la voie extrinsèque (TFPI), protéine S, protéase nexine I, glycosaminoglycanes.
Activité anti-fibrinolytique	Inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1)
Activité pro-fibrinolytique	Activateur tissulaire du plasminogène (tPA)
Adhérence de cellules hétérotypiques	Récepteurs (famille des sélectines, famille des immunoglobulines, complexe majeur d'histocompatibilité)
Angiogenèse	Facteurs de croissance (FGF, TGF, VEGF, TNF, angiogénine)
Maintien du tonus vasculaire	NO, prostacycline, bradykinine, endothéline, angiotensine II

**Tableau 2 :** Les différentes activités de l'endothélium, et des médiateurs impliqués

### I.2.1.1.2. L'endartère :

Couche mince qui s'adhère fortement à l'endothélium, constituée majoritairement de tissu conjonctif, parfois de cellules musculaires lisses, monocytes et macrophages. Elle représente le siège de développement d'athérosclérose. [10]

### I.2.1.1.3. La limitante élastique interne :

Elle sépare l'intima du média, constituée d'un réseau de fibres élastiques, percés de fenestrations permettant les échanges métaboliques et les cellules entre l'intima et la média. [10]

### I.2.1.2. La média :

C'est la plus épaisse couche, constituée de tissu musculaire (fibre musculaire lisse) et de tissu conjonctif (fibre de collagène, fibre élastique et matrice extra cellulaire). Le système nerveux autonome et les médiateurs chimiques vasoactifs synthétisés par la cellule endothéliale comme la NO et l'endothéline, agissent au niveau de la cellule musculaire lisse et sont responsables de la capacité vasomotrice des vaisseaux. [8][10][11]

### I.2.1.3. L'adventice :

C'est la couche externe des vaisseaux, elle repose sur la limitante élastique externe qui la sépare du média. Elle est constituée de fibres d'élastines fenestrées et de collagènes. C'est un élément de protection où se disposent les éléments nerveux (nervi-vasorum) ainsi que les vaisseaux irriguants eux même l'adventice et la partie externe de la média (vaso-vasorum). [10][12]

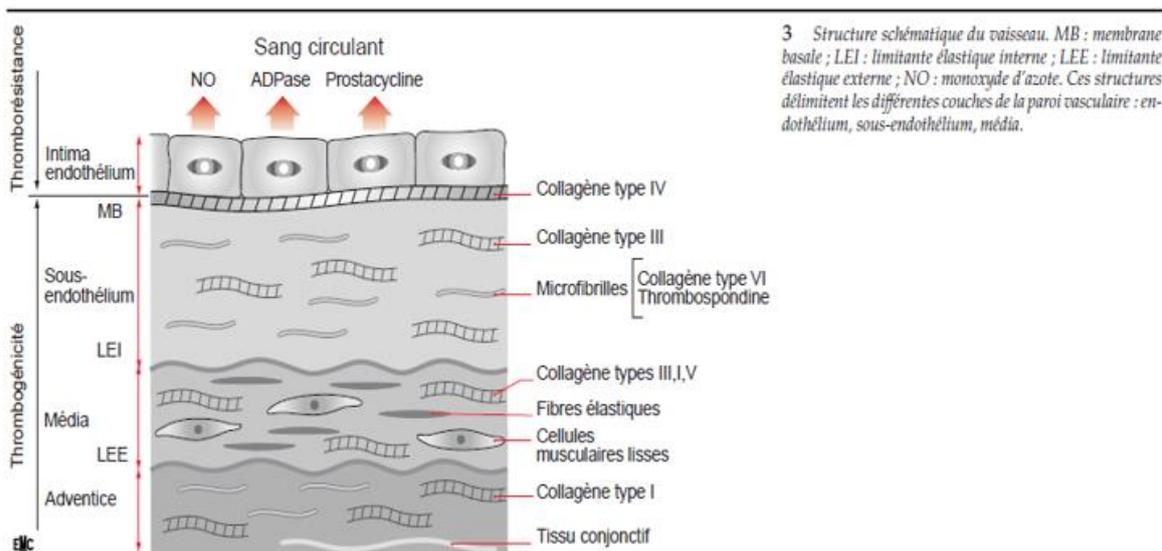


Figure 5 – Structure schématique du vaisseau sanguin

### I.3. Physiologie de l'hémostase

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à l'arrêt du saignement. A l'état normal, le sang composé de plasma et de cellules hématopoïétiques circule dans des conditions hémodynamiques variées au contact de l'endothélium vasculaire. La propriété fondamentale de la cellule endothéliale est de posséder une surface protectrice contre l'activation de l'hémostase.

Lors d'une brèche vasculaire, l'hémostase va s'activer, mettant en œuvre des processus complexes qui concourent à trois objectifs :

- Colmater la brèche vasculaire
- Arrêter le saignement
- Favoriser la réparation vasculaire [13]

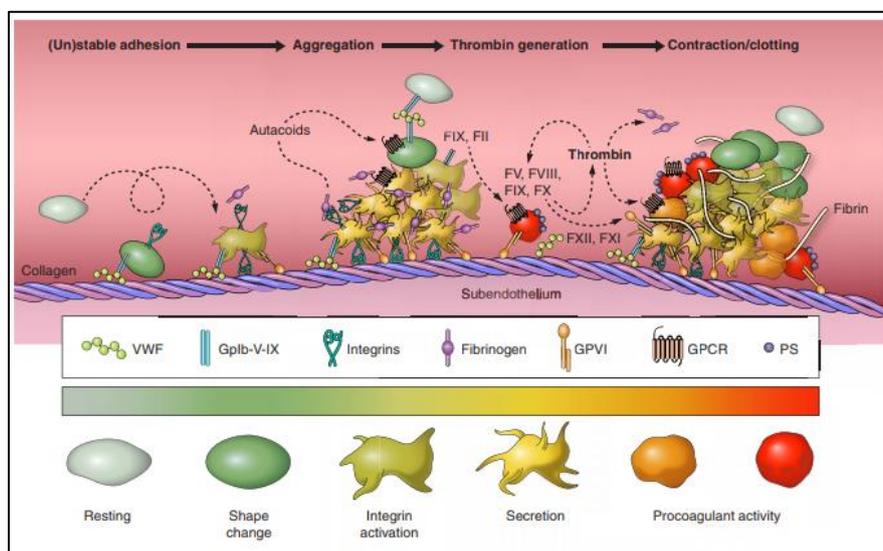


Figure 6 – Stades d'activation plaquettaire et de formation de thrombus.

Les plaquettes adhèrent à un facteur von Willebrand (VWF) / matrice de collagène, s'activer, sécréter le contenu granulaire, s'agréger via des intégrines, produire de la thrombine après avoir développé une surface pro-coagulante, et former un thrombus contracté avec de la fibrine. Carte thermique avec couleur passe du vert (signal de Ca<sup>2+</sup> faible) au rouge (signal de Ca<sup>2+</sup> élevé). Interactions des plaquettes avec le facteur de coagulation sont indiqués, comme décrit. Notez que les plaquettes pro-coagulantes fournissent une exposition à la phosphatidylsérine (PS) surface du complexe ténase (FVIII et FIX activés) et du complexe prothrombinase (FV et FX activés).

La thrombine formée fournit des réactions à rétroaction positive pour activer les plaquettes via GPCR, pour activer la coagulation et de convertir le fibrinogène en fibrine.

#### I.3.1. Hémostase primaire

L'hémostase primaire détermine l'ensemble des phénomènes physiologiques conduisant au comblement initial immédiat d'une brèche vasculaire et ceci grâce à la formation d'un caillot plaquettaire (appelé aussi : clou plaquettaire ou thrombus blanc).

Ce dernier obtenu entre 3 à 5 minutes, est délicat, temporaire et doit être secondairement renforcé par l'élaboration des processus de la coagulation qui représente l'hémostase permanente. [5][8]

Cette phase préliminaire est dominée par quatre Facteurs protagonistes :

- Les composants de la paroi vasculaire
- Les plaquettes sanguines
- Le facteur Willebrand (VWF)
- Le fibrinogène à l'état de trace.

L'interaction entre ses acteurs conduit à la formation du thrombus plaquettaire. <sup>[8][14]</sup>

### **I.3.1.1. Temps vasculaire :**

La paroi vasculaire avec ses trois tuniques « intima, média, et adventice » vues précédemment assure l'équilibre physiologique de l'hémostase grâce à leurs constitutions. <sup>[5]</sup>

La plus interne est composée d'une couche de cellules endothéliales où sa propriété essentielle est la thrombo-résistance, elle empêche la formation d'un caillot en maintenant la fluidité sanguine assurée d'une part, par la charge négative de la membrane et des plaquettes, qui permet un refoulement entre les deux et d'autre part, elle inhibe les plaquettes par la production d'agents anti-agrégants tels la prostacycline (PGI<sub>2</sub>), le monoxyde d'azote (NO), et l'ADPase (inactive l'ADP agent agrégant). Ainsi qu'une structure sous endothéliale qui est nettement thrombogène, elle initie aussi bien l'hémostase primaire que la coagulation en raison de sa composition macromoléculaire.

Cet équilibre entre les deux maintient bien l'hémostase à son état physiologique. <sup>[8][15]</sup>

#### **I.3.1.1.1. Vasoconstriction :**

C'est l'étape initiale suite à la survenue de la brèche vasculaire, la vasoconstriction réflexe et momentanée est induite par l'élasticité de la tunique sous-endothéliale des cellules musculaires lisses, mais surtout par le système nerveux neurovégétatif innervant les structures vasculaires. Elle se réalise par réduction du calibre vasculaire qui, par cette action ralentit le débit sanguin, par conséquent, protéger la stase circulatoire afin de favoriser l'hémostase.

Elle est renforcée et augmentée par de nombreuses substances sécrétées par les cellules endothéliales ou les plaquettes activées, comme la sérotonine, l'endothéline ou la Thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) <sup>[8][16]</sup>

### **I.3.1.2. Le temps plaquettaire**

Dès leur sortie du vaisseau, les plaquettes adhèrent à la structure sous-endothéliale qui a été mise à nue suite à la brèche vasculaire, renforcent la vasoconstriction grâce à l'apport d'adrénaline, de noradrénaline et de sérotonine au niveau de la lésion afin d'aboutir à la formation du thrombus blanc. Cette étape comporte trois étapes : <sup>[14][15]</sup>

#### **I.3.1.2.1. Adhésion plaquettaire**

L'adhérence des plaquettes aux surfaces sous-endothéliales comme le collagène se fait avant de sécréter leur contenu granulaire et d'agréger. <sup>[14]</sup>

Ce phénomène passif est facilité par la fixation de VWF plasmatique, synthétisé à la fois par les cellules endothéliales (70%) et les mégacaryocytes (30%), à la glycoprotéine Ib qui est le récepteur du collagène présente inclus sur la membrane plaquettaire. <sup>[5][8][14]</sup>

Différentes glycoprotéines plaquettaires telles que la GPIa, la GPIIa et la GP VI participent aussi à cette adhésion des plaquettes. Ces plaquettes adhérentes forment initialement une monocouche recouvrant la plaie vasculaire puis s'activent et recrutent d'autres circulantes. [8][15]

L'interaction de ces récepteurs avec leurs ligands respectifs aboutit à la transduction d'un signal intra-cytoplasmique déclenchant les différentes réactions métaboliques d'activation cellulaire. [16]

Les conditions rhéologiques du sang où les forces de cisaillement sont élevées, permet aux plaquettes de se mettre en contact très étroit avec la paroi. Ce phénomène appelé margination, favorise considérablement l'adhésion qui est transitoire conduit à l'activation plaquettaire en quelques secondes (10-20s). [15][17]

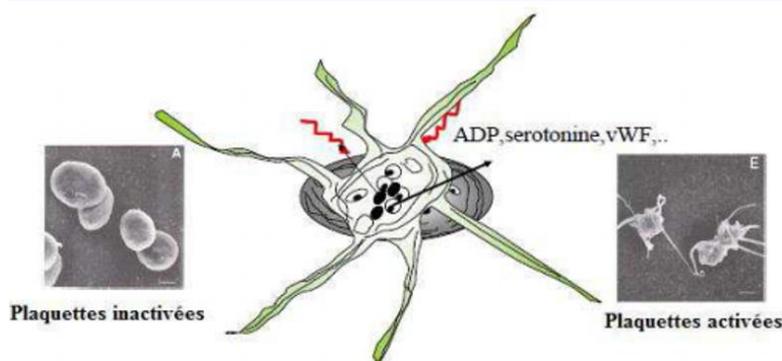
### I.3.1.2.2. Activation plaquettaire

Cette phase est caractérisée par l'importance de changement de forme des plaquettes et leur activation métabolique ainsi leurs réactions biochimiques. « Phénomène de release »

Les plaquettes vont interagir à travers des récepteurs spécifiques avec des stimuli qui sont le collagène, l'ADP née des cellules endothéliales lésées ou des GR, la thrombine et parfois l'adrénaline. Ce mécanisme actif demande de l'énergie, sous forme d'ATP dérivant du métabolisme du glucose, et la disponibilité des ions de calcium ( $Ca^{2+}$ ) à l'intérieur du cytoplasme, qui sont essentiels à l'activation du système contractile actine-myosine. [5][8]

A l'échelle morphologique, les plaquettes de discoïdes auparavant deviennent sphériques, émettent et forment des pseudopodes et finissent par s'étaler sur la surface d'adhésion.

Les granules intracytoplasmiques s'unissent avec le système canaliculaire ouvert et y libèrent leur contenu, puis le sécréter dans le plasma environnant. Ce contenu libère de nombreuses substances pro agrégantes (ADP, fibrinogène, sérotonine), pro coagulantes (facteur V, VWF, fibrinogène) ou vasomotrices (sérotonine, NO, TXA2) aboutissant à l'amplification de l'hémostase primaire et créant un milieu favorable à la coagulation plasmatique. [8]

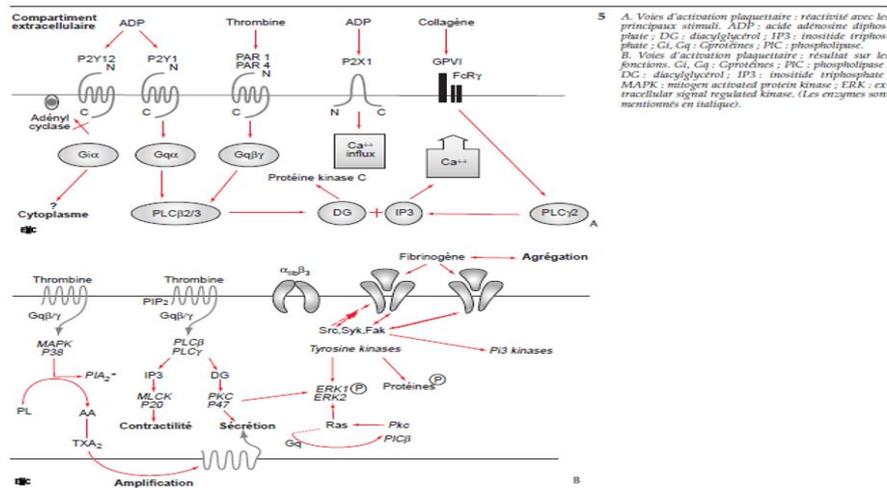


**Figure 7** – Aspect des plaquettes après l'activation

Alors qu'au niveau des interactions, on observe la synthèse des PGE modulateurs de la signalisation des plaquettes, qui est induite par l'enchaînement des réactions résultantes de la fixation de thrombine à son récepteur PAR [5] [15]

En outre, lors de l'activation plaquettaire, les complexes GP IIb-IIIa subissent une modification conformationnelle pour permettre la fixation de fibrinogène aux plaquettes. Ces dernières, activées, produisent plusieurs éléments actifs à partir de ses phospholipides membranaires comme l'acide arachidonique et les prostaglandines. Le premier est métabolisé par la phospholipase A2 pour obtenir la TXA2, puissant agent vasoconstricteur et pro-agrégant, et le deuxième modulant les activités plaquettaire et vasculaire. [5][8][18]

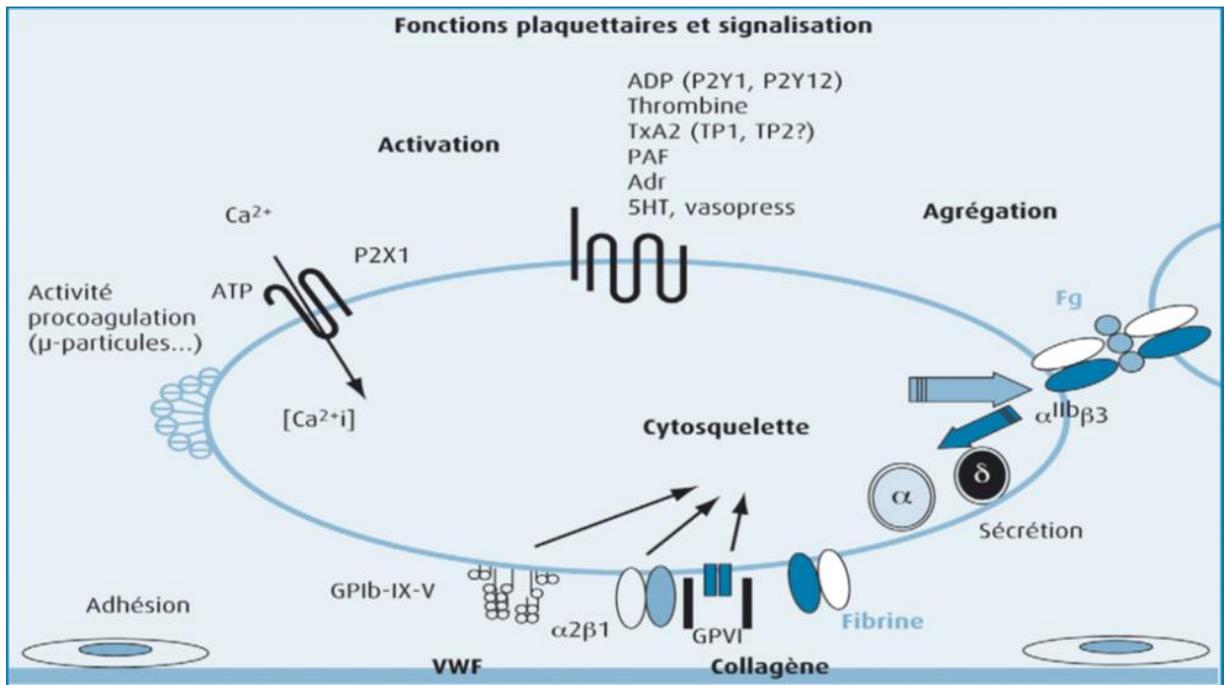
Un autre phénomène important le « flip-flop » membranaire se produit au cours de cette étape, permettant aux constitutions internes de la membrane de se manifester vers l'extérieur en contact avec le plasma. Ce changement tolère les phospholipides chargés négativement, et notamment la phosphatidylsérine, de devenir disponibles pour la fixation des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants, amplifiant par-là, considérablement les processus enzymatiques de la cascade de la coagulation. [8]



### I.3.1.2.2. Agrégation plaquettaire

Simultanément aux phases précédentes dont nous avons déjà abordé, l'agrégation qui est favorisée encore par l'augmentation de la concentration de Ca<sup>2+</sup>, se déroule par l'accouplement entre la première couche plaquettaire et de nouvelles plaquettes. Elle est produite grâce au fibrinogène qui anime de véritables ponts adhésifs inter plaquettaires par le biais de sa fixation à son récepteur membranaire spécifique, qui est la GPIIb/IIIa. [5][8]

L'agrégat obtenu est fragile et réversible, le contenu granulaire libéré par les plaquettes, ainsi qu'aux enzymes vont le consolider après constitution (agrégation irréversible), puis il sera rétracté en quelques minutes, sous l'action de système contractile plaquettaire, entraînant l'obturation de la lésion vasculaire et l'arrêt du saignement. In vivo cette étape se déroule simultanément avec un phénomène de recrutement amplifiant la masse cellulaire du clou plaquettaire hémostatique [8] [18]



**Figure 9** – Mécanisme d'adhésion, d'activation et d'agrégation plaquettaire

La lésion vasculaire entraîne la mise à nu du sous endothélium et l'exposition de collagène auquel se lie le facteur von Willebrand (VWF) circulant

### I.3.2. Hémostase secondaire ou coagulation [18,20]

C'est l'étape au cours de laquelle l'activation des différentes protéines de la coagulation aboutit à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble qui s'organise en réseau formant l'armature du caillot. L'enzyme responsable de cette transformation est la thrombine qui provient d'un précurseur inactif la prothrombine (facteur II).

La formation de la thrombine se fait par deux voies : la voie intrinsèque (endogène), et la voie extrinsèque (exogène).

Ces deux voies sont interdépendantes in vivo et conduisent à la conversion du facteur X en facteur Xa qui est responsable de la production de la thrombine.

**La voie extrinsèque** : est déclenchée par le facteur tissulaire (FT) libéré lors de la lésion de l'endothélium et qui sera activé en présence d'un cofacteur enzymatique « vitamine k ».

L'interaction entre FT et le facteur VII en présence du  $Ca^{2+}$  active le facteur VII en facteur VIIa, ce dernier active le facteur X en facteur Xa.

Selon le même processus le facteur VIIa exerce son activité sur le facteur XI.

**La voie intrinsèque** : est déclenchée par la modification des charges électrostatiques des cellules endothéliales qui activent le système de contact par la fixation des facteurs XII et XI, de la prékallïcérine et de KHPM sur une surface électronégative. Cette activation aboutit à la formation de facteur XIa.

Ensuite, en présence de  $Ca^{+2}$ , le facteur XIa protéolyse le facteur IX donnant le facteur IXa qui active le facteur X en Xa. Notons que le facteur VIIIa participe aussi à l'activation du facteur X.

Le facteur Xa (provient des 2 voies d'activation) active le facteur II en thrombine au sein d'un complexe appelé « prothrombinase » qui comprend le facteur Xa, le facteur V, le substrat (facteur II) et le  $Ca^{+2}$ .

La thrombine transforme le fibrinogène en fibrine instable et active le facteur XIII en facteur XIIIa ce dernier, en présence du  $Ca^{+2}$  permet de stabiliser le polymère de fibrine en créant des liaisons covalentes ce qui consolide le caillot.

La protection contre l'extension du processus de coagulation à distance de la brèche vasculaire est assurée par deux mécanismes principaux :

La dilution des enzymes de la coagulation par le flux sanguin qui empêche l'accumulation locale de la thrombine.

Le système d'inhibiteurs physiologiques : antithrombine AT, protéine C et S et le tissu factor pathwayinhibitor (TFIP).

L'AT inhibe les facteurs de la coagulation activés IIa, IXa, Xa, XIa et XII a. La protéine C, est une proenzyme vitamine K dépendante qui inactive, en présence de son cofacteur la protéine S les facteurs V et VIIIa.

Le TFIP inhibe l'activité du Xa et du complexe [FVII activé - FT].<sup>[18][20]</sup>

Facteur	Nom	Fonction	Lieu de synthèse	Vitamine K dépendance
<b>Facteurs de la coagulation</b>				
I	Fibrinogène	Substrat	Foie	
II	Prothrombine	Zymogène	Foie	+
V	Proaccélérine	Cofacteur	Foie	
VII	Proconvertine	Zymogène	Foie	+
VIII	Facteur antihémophilique A	Cofacteur	Foie	
IX	Facteur antihémophilique B	Zymogène	Foie	+
X	Facteur Stuart	Zymogène	Foie	+
XI	Facteur Rosenthal	Zymogène	Foie	
XII	Facteur Hageman	Zymogène	Foie	
XIII	Facteur stabilisant la fibrine	Zymogène	Foie	
	<b>Facteur tissulaire</b>	Récepteur VIIa	Multicellulaire	
<b>Facteurs inhibiteurs</b>				
	Antithrombine	Inhibiteur	Foie	
	Protéine C	Zymogène	Foie	+
	Protéine S	Cofacteur	Foie	+
	Thrombomoduline	Récepteur IIa	Cellule endothéliale	

**Tableau 3** – Facteurs et protéines de la coagulation

### **I.3.3. Fibrinolyse :**

C'est le 3ème temps de l'hémostase qui assure la disparition du caillot de fibrine et empêche son installation et surtout son extension. Elle est assurée par la transformation d'un zymogène, le plasminogène circulant dans le plasma et synthétisé par les hépatocytes en une enzyme protéolytique puissante, la plasmine. [18]

L'activation du plasminogène peut être faite par la voie dépend du facteur XII ou par les activateurs de plasminogène ( PAs), divisés classiquement en deux groupes : les PAs endogènes comme l'activateur tissulaire ( t-PA) d'origine endothéliale et les PAs exogènes telles que l'urokinase (u-PA) synthétisée par des différentes cellules, en particulier par des cellules qui ont la morphologie des fibroblastes, mais aussi par les cellules épithéliales et la streptokinase (SK) produit dérivé des streptocoques. [19]

Au niveau du caillot, la plasmine hydrolyse la fibrine en produits de dégradations (PDF) comme la fibrine D-dimère. [20]

Les inhibiteurs de la fibrinolyse comportent des inhibiteurs de la plasmine principalement l' $\alpha$ -antiplasmine, synthétisée par les cellules hépatiques, elle permet d'inactiver la plasmine produite en excès, et les inhibiteurs des PAs essentiellement le PAI-1 qui est synthétisé par les cellules endothéliales et localisées au niveau de granules  $\alpha$  des plaquettes. [14]

## **I.4. Explorations biologiques de l'hémostase**

### **I.4.1. Les explorations de 1<sup>ère</sup> intention :**

#### **I.4.1.1. Le temps de saignement (TS) :**

C'est le temps nécessaire à l'arrêt du saignement d'une plaie capillaire.

La technique de Duke (VN < 5min) qui consiste à produire une incision au lobe de l'oreille doit être abandonnée. Elle n'est pas suffisamment sensible.

Aujourd'hui, la technique de référence est la technique d'Ivy modifiée, avec 3 points ou incision sur l'avant-bras sous pression de 40 mm de mercure obtenus par un brassard. La valeur normale est de 4 à 8 min. [21]

Le TS explore l'hémostase primaire, c'est-à-dire les fonctions vasculaires et plaquettaires (exploration globale in vivo) mais il est peu sensible et extrêmement relatif à l'opérateur donc il a été remplacé par le temps d'occlusion plaquettaires (TOP) car il n'est pas absolument prédatif du risque hémorragique. [21][22]

#### **I.4.1.2. Temps d'occlusion plaquettaire (TOP) :**

Il correspond au temps nécessaire à la formation d'un thrombus plaquettaire qui va occlure la membrane percée. Il est mesuré par le platelet fonction analyser (PFA) 100R. et s'exprime en seconde.

Le principe de ce test est de mesurer la formation d'un thrombus plaquettaire à partir d'un échantillon du sang total veineux prélevé sur citrate, dans des conditions rhéologiques standardisées. Les valeurs normales sont définies dans chaque laboratoire (VN < 150 s).

Le TOP a une très bonne sensibilité pour la détection de la plupart des types de la maladie de Willebrand

(<98%), en revanche sa sensibilité diminue pour la détection du thrombus pathologique.<sup>[22]</sup>

Les limites d'interprétation : plaquettes ↓ à 50 G/l

Hématocrite ↓ 27%

#### **I.4.1.3. Numérotation des plaquettes NP :**

Elle est réalisée sur un prélèvement sanguin veineux périphérique sur éthylène diamine tétra-acétique l'EDTA. L'automate renseigne sur le nombre des plaquettes 150 000 à 400 000 plaquettes / $\mu$ L soit 150 à 400x10<sup>9</sup> L ou 150 à 400 G/L et également sur la distribution des plaquettes en fonction de leur taille par la mesure de VPM.<sup>2</sup>

Cet examen s'impose en cas de TS allongé. Elle peut être imputée à une thrombopénie si elle est inférieure de 75 000/mm<sup>3</sup>, supérieure à cette valeur explique une altération de l'hémostase primaire donc un problème d'adhésion ou d'agrégation plaquettaire.<sup>[21]</sup>

*Remarque :*

Il faut toujours prendre en considération que l'effet des antiagrégants plaquettaires, voir la thrombopathie médicamenteuse chez un patient sous AAP, n'affecte que 50% des plaquettes sanguines.<sup>[23]</sup>

#### **I.4.1.4. Dosage du fibrinogène**

Il est effectué par une mesure chronométrique. Sa valeur normale est comprise entre 2 et 4 g/l.<sup>[21]</sup>

#### **I.4.1.5. Taux de la prothrombine résiduelle dans le sérum :**

Il est simple à effectuer mais peu utilisé, consiste à mesurer le taux de facteur II dans le sérum obtenu après coagulation du sang prélevé dans un tube sec. Ce test a l'avantage de prendre le rôle de la membrane plaquettaire dans la coagulation. Il est perturbé en cas des thrombopathie, déficit en fonction de la coagulation ou anomalies de la membrane plaquettaire

### **I.4.2. Explorations de 2eme intention (diagnostic) :**

#### **I.4.2.1. Dosage du facteur de Willebrand :**

Le diagnostic biologique repose sur la mesure de l'antigène Willebrand et de l'activité cofacteur de la ristocétine en agragonétrie ou l'agglutination sur lame. On doit prendre en considération le groupe sanguin du patient car le taux de FVW est physiologiquement plus bas chez les patients de groupe Rh+.<sup>[22]</sup>

#### **I.4.2.2. Étude de l'agrégation plaquettaire par transmission optique :**

Elle a un pour but principal de reproduire les différentes étapes de l'hémostase primaire, elle a été décrite par Born. Elle enregistre la transmission d'un faisceau lumineux à travers la suspension des plaquettes soumises à l'action des différents agonistes. Cette étude n'est pas standardisée, elle est réalisée en comparaison à un témoin à cause de la grande variabilité de réponses entre les sujets normaux.<sup>[21]</sup>

Il y a des tests qui confirment la pathologie suspectée comme :

#### **I.4.2.3. Cytométrie en flux :**

C'est un test très important et complémentaire de l'agrégation plaquettaire. Il confirme le diagnostic du déficit en GPIIb GPIIIa dans la thrombasthénie de Glanzmann ou en GPIb dans la maladie de Bernard-Soulier grâce à des anticorps monoclonaux spécifiques qui détectent les GP sur la surface des plaquettes. Ce dernier permet aussi l'étude de l'état de l'activation plaquettaire. Lorsque ces réponses sont diminuées, elles peuvent traduire une anomalie de sécrétion ou d'activation.<sup>[21]</sup>

#### **I.4.2.4. Test à la mépacrine :**

Après activation des plaquettes, les granules denses au niveau des nucléodes libèrent une substance fluorescente qui est concentrée à son niveau.<sup>[21]</sup>

#### **I.4.2.5. Relargage de sérotonine marqué au carbone 6 :**

Cette méthode a une très bonne reproductibilité. Il est spécifique aux anomalies de sécrétion (présente dans les granules danses des plaquettes), c'est le gold standard de la mesure de la sécrétion plaquettaire<sup>[21]</sup>

#### **I.4.2.6. Microscope électronique :**

Il aide à détecter les anomalies de structures des plaquettes, mais il nécessite un laboratoire spécifique.

En fin une meilleure connaissance des interactions plaquettes-vaisseaux est obligatoire car elles présentent un rôle très primordial dans l'hémostase primaire mais aucun moyen d'étude n'existe à ce jour.<sup>[21]</sup>

## **I.5. L'hémorragie**

### **I.5.1. Définition :**

Le saignement, également appelé « hémorragie » en terme médical est le nom utilisé pour décrire un écoulement du sang hors des vaisseaux sanguins. Il peut s'agir d'une perte de sang à l'intérieur du corps, appelée hémorragie interne, ou d'une perte de sang à l'extérieur du corps, appelée hémorragie externe. Dans tous les cas l'hémorragie est une urgence.

L'hémorragie concerne presque toutes les zones du corps. Des saignements internes se produisent lorsque le sang s'écoule par un vaisseau sanguin ou un organe endommagé dans un l'espace interstitiel ou dans une cavité interne.

Le saignement externe se produit lorsque le sang sort par une coupure dans la peau ou par saignement tissulaire à travers un orifice naturel du corps, comme : le vagin (métorrhagies), le rectum (rectorrhagies), le nez (épistaxis), la bouche (stomatorrhagies)...

L'hémorragie peut être artérielle, veineuse ou capillaire. Elle est plus importante, plus rapide et moins métrisable quand elle est artérielle. Le sang est alors de couleur rouge clair. En cas d'hémorragie veineuse le sang est de couleur rouge foncé, et l'hémorragie est plus facile à arrêter.

L'hémorragie peut survenir suite à un traumatisme, une maladie ou une prise médicamenteuse souvent prolongée. <sup>[24]</sup>

#### **Remarque :**

On peut dire qu'une hémorragie est une perte de sang pathologique de grande ampleur qui nécessite une intervention médicale et/ou chirurgicale, quant au terme saignement ; il peut être employé pour désigner un état physiologique de perte de sang comme le saignement menstruel par exemple. Comme il peut être employé pour désigné un état pathologique bénin comme l'épistaxis.

### **I.5.2. Complications locales des stomatorrhagies**

- Les hématomes, ou collections de sang enkystées dans les tissus mous de coloration rouge foncé, violacée ou noirâtre. Le sang s'infiltré dans certains tissus, en particulier le tissu cellulaire bucco-maxillo-facial.
- L'infection
- L'encombrement et la compression voire obstruction des voies respiratoires supérieures (en cas d'hématome du plancher buccal par exemple).
- Les hémorragies sous-muqueuses ou purpuras : taches rouges infiltrant seulement les muqueuses (pétéchies si elles sont punctiformes, ecchymoses quand c'est des taches larges) <sup>[25]</sup>



**Figure 10** – Volumineux hématome de la joue après extraction d'une molaire mandibulaire incluse

**Le sang s'est infiltré dans le tissu cellulaire sous-jacent.**



**Figure 11** – Caillot exubérant après extraction des racines infectées de 21 et 22

**Dans ce cas, seules les causes locales étaient responsables du saignement.**

## **I.6. Physiopathogénie de la thrombose**

### **I.6.1. Définition et étiologie**

Il s'agit d'un phénomène pathologique consistant en la formation anormale d'un thrombus dans une artère ou une veine. Ce thrombus est formé de fibrine, de GB et de plaquettes en quantité minimale dans un thrombus veineux et en quantité majeure en cas de thrombus artériel. Elle peut être causée par :

- Une plaque d'athérome (dépôt graisseux) ;
- Un ralentissement circulatoire (de l'insuffisance cardiaque ou de polyglobulie) ;
- Un état d'hypercoagulation (déficit en antithrombine III, en protéines C, et S) <sup>[26]</sup>
- L'âge, antécédents personnels, contraception orale, grossesse et post-partum, obésité, certains cancers, ainsi qu'aux anomalies de la coagulation, thrombose veineuse iatrogène ou médicamenteuse, Thrombophilie et tabagisme sont des causes favorisant l'apparition de thromboses. <sup>[27][28]</sup>

### **I.6.2. Physiopathologie de la thrombose**

Elle peut être abordée à partir de trois composantes qui sont la triade de Virchow :

- Une lésion de la paroi vasculaire,
- Une anomalie du flux sanguin (stase veineuse ou artérielle),
- Un état d'hypercoagulabilité. <sup>[27]</sup>

Les rôles respectifs de ces dysfonctionnements diffèrent selon qu'il s'agisse de thrombose veineuse ou artérielle. En effet, La physiopathologie de la thrombose artérielle repose essentiellement sur les interactions plaquettes-paroi vasculaire, avec un rôle primordial des lésions pariétales induites par l'athérome et le vieillissement vasculaire. <sup>[29]</sup>

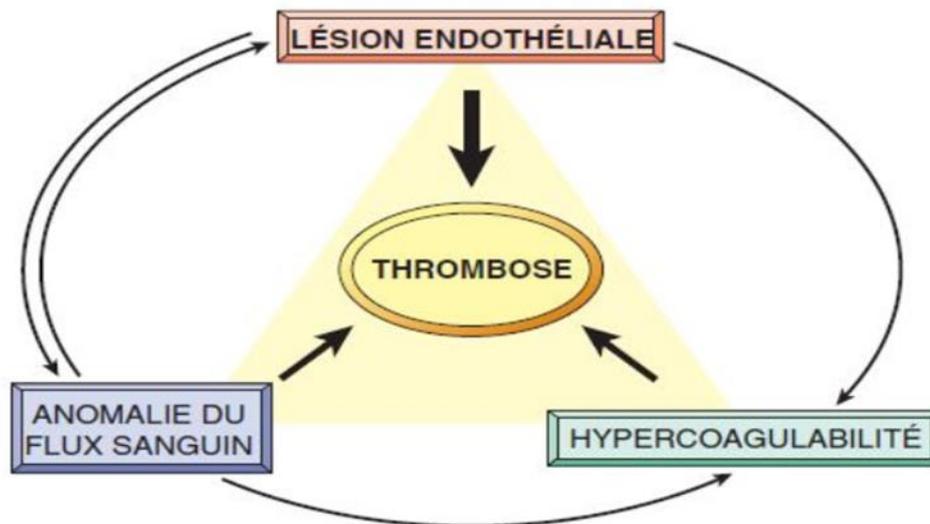
La stase, à elle seule, ne peut pas induire de thrombose. Par contre, elle constitue un facteur favorisant. La réduction du flux peut être associée à une hyperviscosité sanguine qui est principalement influencée par l'hématocrite d'où le rôle des polyglobulies sur les thromboses. Ainsi la paroi peut aussi induire la stase : compression d'origine extra vasculaire, altération majeure de l'endothélium des grandes insuffisances veineuses.

Les plaquettes ont un rôle très important aussi dans le mécanisme de la thrombose artérielle par leur adhésion sur l'endothélium altéré au niveau des GP et induit l'activation et l'agrégation plaquettaire donc la formation d'un thrombus plaquettaire initiale, ce dernier sera consolidé avec la fibrine et former un thrombus fibrino-cuorique. Cependant le taux plaquettaire n'est pas un élément central dans le risque de thromboses. <sup>[29][30]</sup>

Les altérations endothéliales sont particulièrement une cause dans la maladie artérielle, plus que dans la thrombose veineuse. Toute altération de cette fonction endothéliale peut agir en faveur des thromboses. L'endothélium ne peut plus assurer l'hémostase convenablement.

La thrombose artérielle peut avoir comme conséquence une ischémie d'aval responsable d'un infarctus de myocarde (IDM), d'ischémies vasculaires cérébraux, etc.... <sup>[29]</sup>

Les thérapeutiques anti-thrombotiques ont pour but soit d'obtenir une hypocoagulabilité soit d'inhiber l'adhésion et l'agrégation plaquettaire comme les agents antiplaquettaires qui sont utilisés principalement pour la prévention ou le traitement des thromboses artérielles (pour lesquelles le rôle des plaquettes est capitale) <sup>[30]</sup>



**Figure 10** – Triade de Virchow

## II Les antiagrégants Plaquettaires

### II.1. Définition

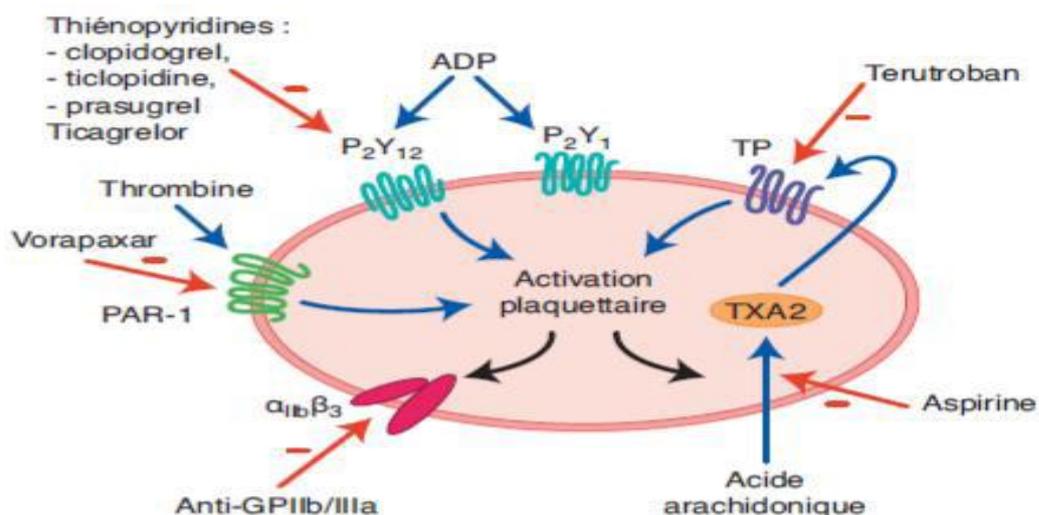
Il s'agit des médicaments utilisés dans le traitement de nombreuses pathologies cardiovasculaires. Ils occupent une place primordiale dans la prévention et le traitement des maladies artérielles athérotrombotiques. [23]

Tous les AAP agissent sur l'hémostase primaire dont ils détériorent l'adhésivité et l'agrégabilité plaquettaires selon différents mécanismes d'action [23][32]

### II.2. Classification :

Les AAP ont longtemps été principalement représentés par l'aspirine. Actuellement il en existe 5 familles pouvant être prescrits en monothérapie ou bi.

- 1) Les inhibiteurs de la voie des PGE dont les anti-COX1 : anticyclo-oxygénases 1 (aspirine) avec le renouveau des inhibiteurs des récepteurs au TXA2 ;
- 2) Les Thiénopyridines ou inhibiteurs irréversibles du récepteur P2Y<sub>12</sub> à l'ADP ou adénosine diphosphate (Ticlopidine, Clopidogrel, Prasugrel), et les inhibiteurs réversibles (Cangrélor) ;
- 3) Les inhibiteurs des intégrines plaquettaires GPIIb/IIIa (Abciximab, Tirofiban, Eptifibatide) ;
- 4) Les inhibiteurs des Phosphodiésterases (PDE) avec le Dipyridamole et Cilostazol,
- 5) Les anti-PAR (Protease Activated Receptor), antagonistes du récepteur plaquettaire de la thrombine. [33]



**Figure 13** – Voie d'activation de la plaquette et sites d'action des principaux inhibiteurs plaquettaires

## II.2.1. Inhibiteurs de la voie des prostaglandines

Les inhibiteurs de la voie des prostaglandines dont les anticyclo-oxygénase (anti COX-1) bloquent la synthèse de thromboxane A2 (TxA2).

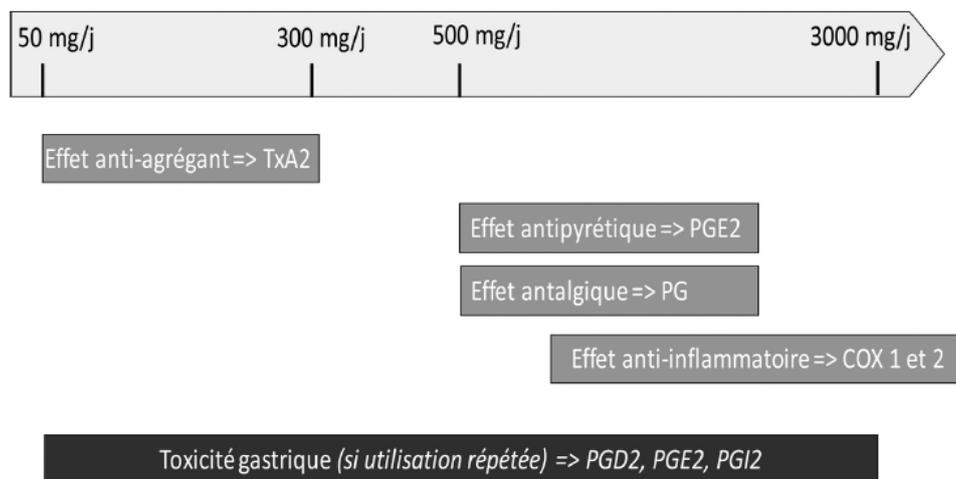
Il existe deux types :

- Des inhibiteurs dont l'action est irréversible : l'aspirine.
- Des inhibiteurs dont l'action est réversible : les autres AINS.

- Mécanisme d'action

### II.2.1.1. L'aspirine

L'aspirine est un acide acétylsalicylique (AAS) et il fait partie de la famille des AINS. Au début, elle était utilisée pour ses propriétés antalgique, anti-inflammatoire et antipyrétique à partir de fortes doses (500 mg à 3000 mg). Aujourd'hui, elle est prescrite dans la prévention des maladies cardiovasculaires grâce à ses propriétés antiplaquettaire qui apparaissent à partir de faibles doses (50 mg à 300 mg).<sup>[34]</sup>



**Figure 14**—Illustration de l'effet dose dépendant de l'aspirine. PG : prostaglandines ; TxA2 : thromboxane A2 ; COX : cyclo-oxygénase.

L'aspirine inhibe in vivo et in vitro les fonctions plaquettaires de sécrétion et agrégation. Cette inhibition passe par une acétylation irréversible de la prostaglandine synthétase (appelé également cyclo-oxygénase COX-1) qui catalyse la conversion de l'AA en PGH<sub>2</sub>. Ce dernier est un précurseur de plusieurs prostanoides dont le TxA2 (agent puissant vasoconstricteur et agrégant) dans les plaquettes et le prostacycline PGI<sub>2</sub> (agent puissant vasodilatateur et antiagrégant) dans les cellules endothéliales.<sup>[35]</sup>

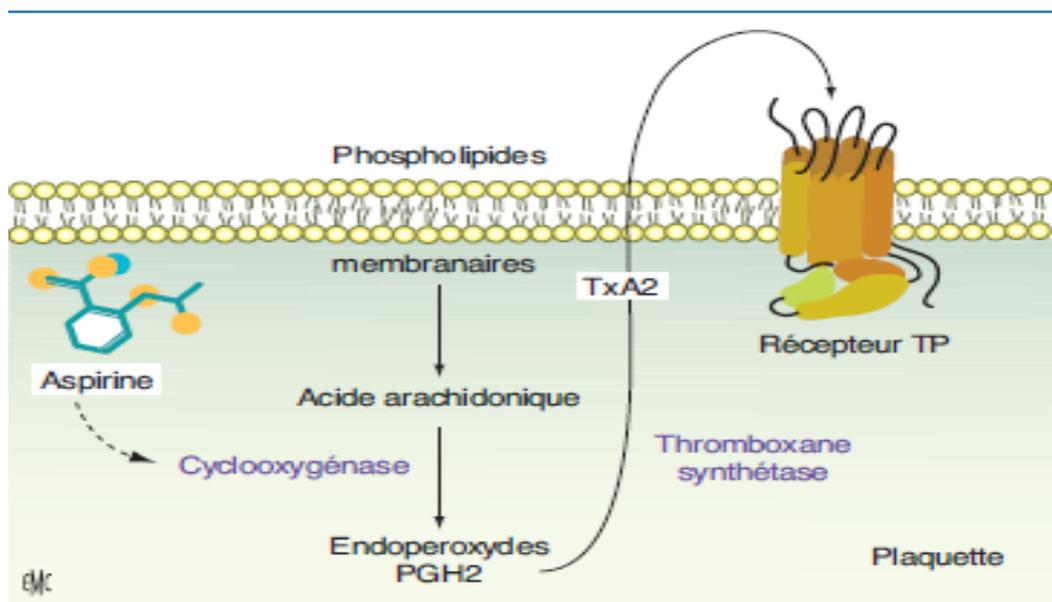
L'inhibition de la COX-1 plaquettaire est irréversible car les plaquettes sont dépourvues de noyau donc elles sont incapables de synthétiser de nouvelles molécules d'enzyme. Par contre,

l'inhibition de la COX-1 endothéliale est réversible à cause de la synthèse permanente de cette enzyme par les cellules endothéliales. Cette inhibition est immédiate dès le contact de l'aspirine avec les plaquettes dans la circulation porte (30 à 40 après son ingestion) et elle persiste durant toute la vie des plaquettes malgré la demi-vie courte de l'aspirine (15 à 20 minutes dans le plasma) avec une inhibition de 95% de la TXA2.

Après l'arrêt de l'aspirine, l'activité enzymatique revient progressivement au fur à mesure de renouvellement des plaquettes et l'effet inhibiteur peut se prolonger parfois jusqu'au dizaine de jours après la dernière prise de l'aspirine. [36]

Pour son effet antiagrégant plaquettaire il n'existe pas une relation dose/effet, une dose faible (50mg à 100mg) inhibe la quasi-totalité de l'activation de COX-1, et les doses les plus élevées n'ayant pas montré de supériorité clinique dans les pathologies cardiovasculaires, mais il y a un surcroît de risque hémorragique et les effets indésirables gastro-intestinaux, Cela permet également de réduire le risque hémorragique en utilisant des faibles doses d'aspirine. [36]

L'aspirine administrée par voie orale est rapidement hydrolysée au niveau de la muqueuse intestinale, elle a un métabolisme hépatique et une élimination rénale [34]



**Figure 15** –Pharmacologie de l'aspirine.

### II.2.1.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS comme l'indométacine (Indocid®), l'ibuprofène (Brufen®), le Flurbiprofène (Cebutid®) empêchent l'agrégation plaquettaire en inhibant la COX-1 mais contrairement à l'aspirine, cette inhibition est réversible, ainsi leur durée d'action antiplaquettaire est plus courte (moins de 24h) qui pourrait leur confrère une meilleure sécurité d'emploi avec une réversibilité rapide du risque hémorragique. [30,36]

### II.2.1.3. La voie adjuvante : Inhibiteurs de la voie à la TXA2

A cause de la résistance à l'aspirine et la production des TXA2 par les plaquettes non inhibées, des nouvelles molécules sont proposées telles que le Terutroban qui agit en aval de l'action de l'aspirine grâce à une inhibition réversible du récepteur au TXA2 (TP). Le Terutroban a aussi une action sur les cellules endothéliales induisant une inhibition de la vasoconstriction des vaisseaux ainsi qu'un effet bénéfique sur les plaques d'athérosclérose. Une étude de phase III (PERFORM), actuellement en cours, évalue l'efficacité et la sécurité de cette molécule, comparativement à l'aspirine, après un accident ischémique cérébral. Une étude clinique a démontré qu'une dose quotidienne de 10 mg de Terutroban est suffisante pour produire un effet antiplaquettaire soutenu pendant 24 heures.<sup>[37]</sup>

## II.2.2. Les inhibiteurs du récepteur P2Y12 à l'ADP

L'ADP est indispensable pour l'activation plaquettaire, il se fixe au niveau de ses récepteurs plaquettaire (P2Y1, P2Y12). Il existe des molécules dont leur mécanisme d'action agit au niveau de ces récepteurs par blocage irréversible telles que les thiéno-pyridines (Ticlopidine, clopidogrel, Prasugrel) ou par blocage réversible comme le Cangrélor et Ticagrelor<sup>[33]</sup>

### II.2.2.1. Les Inhibiteurs irréversibles

- Mécanisme d'action

#### II.2.2.1.1. Clopidogrel et Ticlopidine

Est un antiplaquettaire commercialisé depuis 1999 proche de Ticlopidine, bénéficiant d'une indication thérapeutique plus importante et n'entraîne pas à priori les problèmes hématologiques que la Ticlopidine qui était le premier sur le marché.

Le clopidogrel est métabolisé dans la forme active grâce au cytochrome hépatique P450(CY3A4). Il permet de manière indirecte de bloquer l'activation de l'ADP dépendante de la GPIIb/IIIa. L'activation plaquettaire à l'ADP du récepteur P2Y12 est à l'origine de l'inhibition de l'adénylate cyclase via la protéine Gi (protéine G inhibitrice), la diminution de l'AMPc intra-plaquettaire, l'activation de plusieurs protéines ; AMP, ainsi la phosphorylation de la protéine VASP (vasodilatator simulated phosphoprotein) car en présence de la VASP non phosphorylée, la GPIIb-IIIa en conformation active s'attache au fibrinogène et assure la formation d'agrégat plaquettaire qui conduit à un remaniement membranaire et même à une libération de nombreux effecteurs plaquettaires.<sup>[38]</sup>

Dans le compartiment vasculaire, ces effecteurs participent à des boucles auto-amplifiées pour la réponse pro-thrombotique et pro-inflammatoire. Contrairement, pour les VASP phosphorylée on aura une moindre activation plaquettaire avec une conformation inactive de la GP IIB-IIIa par l'absence de lien avec le fibrinogène.<sup>[39]</sup>

La prise du Clopidogrel est strictement orale avec un pic plasmatique qui apparaît une heure après l'ingestion, et son absorption se fait dans le tractus gastro-intestinal, avec un métabolisme hépatique. Sa demi-vie est d'environ 8 heures.<sup>[40]</sup>

A l'inverse du Ticlopidine qui a une résorption digestive rapide et importante de 80%. Son métabolisme et mal connu, son élimination est principalement urinaire à 60%. Après l'arrêt du traitement l'effet antiplaquettaire persiste et le retour à la normale se fait 4 à 8 jour après<sup>[41]</sup>

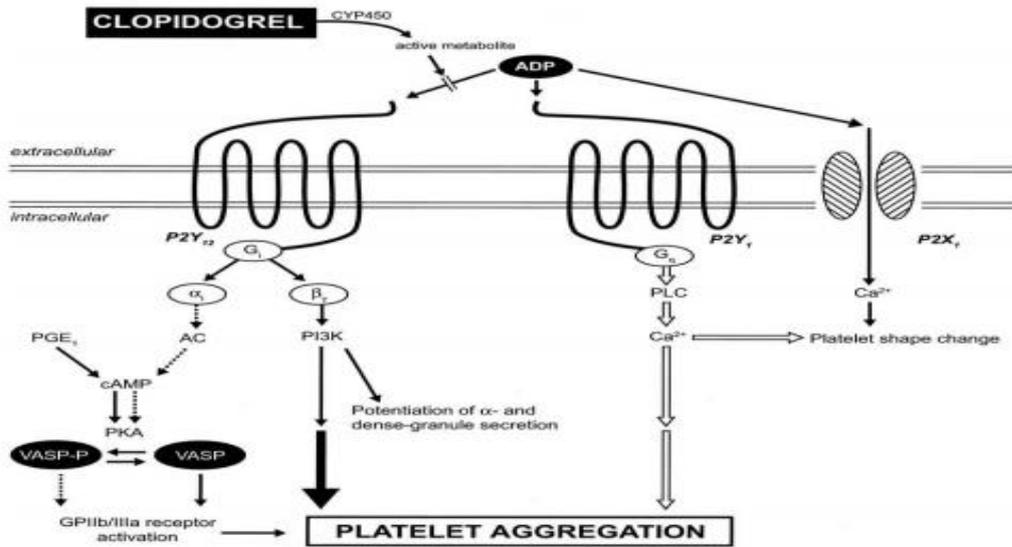


Figure 16 – Mécanisme d'action du clopidogrel

### II.2.2.1.2. Prasugrel

En comparaison avec les deux médicaments précédents, son mode d'action métabolique est plus direct. Les métabolites actifs du clopidogrel et Prasugrel ont la même affinité pour le récepteur P2Y12 mais contrairement au clopidogrel qui a 2 voies de métabolisation qui sont en compétition, le Prasugrel n'a qu'une seule voie qui englobe une hydrolyse par des estérases en suite une oxydation par CYP ou CYP3A et CYP2136 qui sont les métabolites actifs responsables de plus de la moitié de la transformation, donc ce métabolisme simple explique le meilleur rendement du Prasugrel et sa moindre variabilité individuelle.

A l'ingestion de 60 mg de Prasugrel, l'inhibition de la fonction plaquettaire est à 20% après 30 minutes, et maximale une à deux heures après.

L'élimination se fait grâce à la voie hépatobiliaire et la voie digestive. Leur efficacité pharmacodynamique est dix fois supérieure à celle du clopidogrel avec un délai d'action plus court et une variabilité non négligeable de la réponse biologique au Prasugrel ainsi le risque de saignement excessif est non négligeable surtout pour les sujets âgés avec poids corporel faible. [33]

### II.2.2.2. Les inhibiteurs réversibles

#### II.2.2.2.1. Les cyclopentyl-triazolo-pyrimidines (ticagrelor)

Ticagrelor plus puissant que le clopidogrel face au risque de mortalité des accidents cardio-vasculaires, un IDM ou un angor instable, il prouve son efficacité chez les malades non répondeurs au clopidogrel.

Le Ticagrelor se consolide réversiblement au récepteur P2Y12 des plaquettes sanguines. Ce qui permet de le différencier des autres AAP « l'aspirine, le clopidogrel, ou le Prasugrel ».

Pas besoin d'être métabolisée, la molécule est directement active. Même lorsque celle-ci est administrée à forte dose, elle prend un délai d'action moins long que celui de clopidogrel. Donc les plaquettes reprennent la fonction d'agrégabilité physiologique après fin du traitement. [32]

### II.2.2.2.2. Cangrélol

C'est l'analogue d'ATP, ainsi le seul inhibiteur intraveineux de P2Y<sub>12</sub>, il se lie d'une manière directe et réversible, et surtout compétitive.

Il arrive à ces concentrations en quelques minutes avec des effets plaquettaires très importants en inhibant l'action d'agrégabilité à 90% avec des doses de 1 à 4 µg/kg/min., et cette action reprend son niveau de base dans 30/60 minutes car sa demi-vie se caractérise par son délai court.

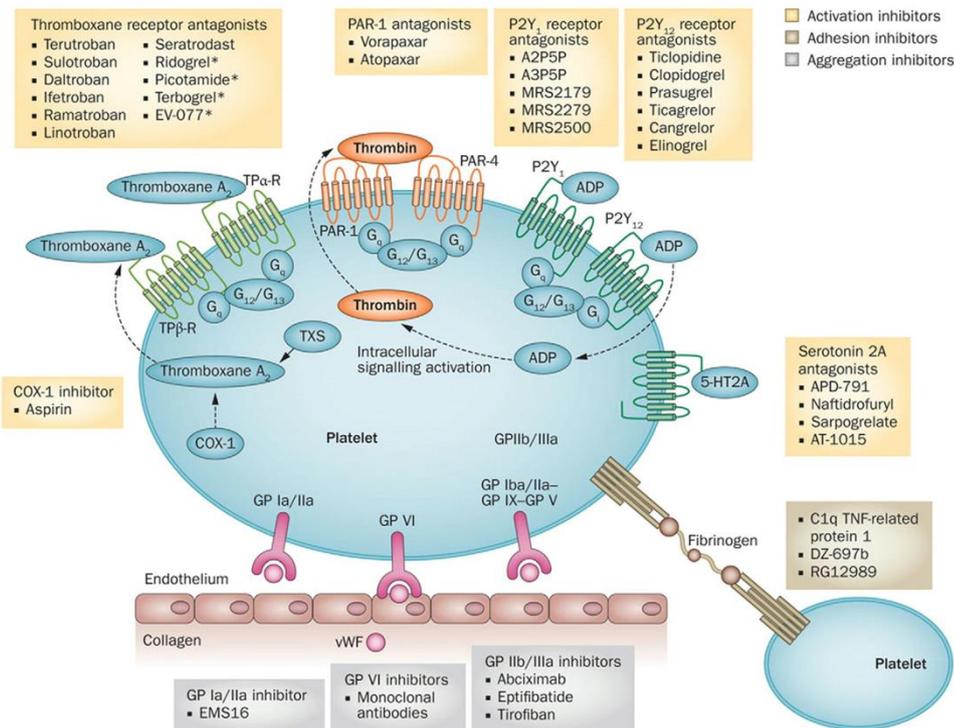
Le clopidogrel et même le Prasugrel doivent être administrés juste après l'arrêt du Cangrélol.

Contrairement au clopidogrel, il n'a pas un métabolisme hépatique (il se fait par voie de signalisation de la déphosphorylation).

Il est très utile pour les patients qui ne peuvent pas recevoir un traitement per os à cause des vomissements, choc cardiogénique, et même pour les sujets non prétraités en inhibiteur de P2Y<sub>12</sub> avec une nécessité d'une angioplastie.

Avec sa réversibilité rapide, il y aura toujours l'avantage d'arrêter en cas de problèmes hémorragiques.

Cangrélol n'a aucun avantage ischémique par rapport au DAPT (Dual antiplatelet therapy) avec AAS et même clopidogrel. [42]



**Figure 17** – Voies d'activation plaquettaire ciblées par les agents antiplaquettaires actuellement approuvés et émergents

Des processus de signalisation intracellulaires complexes entraînent la production et la libération locales de plusieurs agonistes, qui se lient à leurs récepteurs couplés aux protéines G respectifs, médiant l'activation des paracrines et des plaquettes autocrines. De plus, ils potentialisent les actions des autres (par exemple, la signalisation P2Y<sub>12</sub> module la génération de thrombine). L'intégrine plaquettaire principale GPIIb/IIIa assure la médiation de la dernière

étape commune d'activation plaquettaire en subissant un changement de forme conformationnel et en liant le fibrinogène et le VWF conduisant à l'agrégation plaquettaire.

Le résultat net de ces interactions est la formation de thrombus médié par les interactions plaquettes / plaquettes avec la fibrine. Les thérapies actuelles et émergentes inhibant les récepteurs plaquettaires, les intégrines et les protéines impliquées dans l'activation plaquettaire comprennent les inhibiteurs de la TXA2 synthase, les inhibiteurs du récepteur TP, les antagonistes des récepteurs ADP, le GPIIb / IIIa inhibiteurs, et les nouveaux antagonistes PAR et antagonistes d'adhésion. \* Antagonistes combinés des récepteurs du thromboxane et inhibiteurs du TXS. ADP : adénosine diphosphate ; GP : glycoprotéine ; PAR : récepteur activé par la protéase ; TP : récepteur du thromboxane ; TXA2 : thromboxane A2 ; VWF : facteur de Von Willebrand ; 5-HT2A : récepteur 5-hydroxy tryptamine 2A. \*Modifié avec la permission de Franchi et Angiolillo.

### **II.2.3. Les inhibiteurs des intégrines plaquettaires GPIIb/IIIa :**

- Mécanisme d'action

Il s'agit des AAP les plus puissants et les plus chers utilisables par voie IV.

Tous les médicaments de cette famille agissent sur la voie commune finale de l'agrégation plaquettaire <sup>[32]</sup> en bloquant la fixation de ligands naturels, notamment le fibrinogène et le facteur VWF, au récepteur GPIIb/ IIIa. <sup>[23]</sup>

#### **II.2.3.1. L'Abciximab (RéoPro)**

Est un anticorps monoclonal chimérique présentant une double spécificité. D'une part il empêche irréversiblement la fixation du fibrinogène sur son récepteur plaquettaire GPIIb/IIIa. D'autre part il bloque le récepteur de la vitronectine, médiateur pro coagulant. L'effet antiplaquettaire est maximal en quelques minutes après le bolus IV initial et persiste 24 à 48h après l'arrêt de la perfusion. <sup>[23][32]</sup>

#### **II.2.3.2. L'Eptifibatide (INTEGRELLIN) et le Tirofiban (AGRASTAT)**

Sont anti GPIIb/IIIa de synthèse. Leur effet antiagrégant est un peu moins marqué et immédiatement réversible après l'arrêt de la perfusion en raison de leur courte demi vie. <sup>[32]</sup>

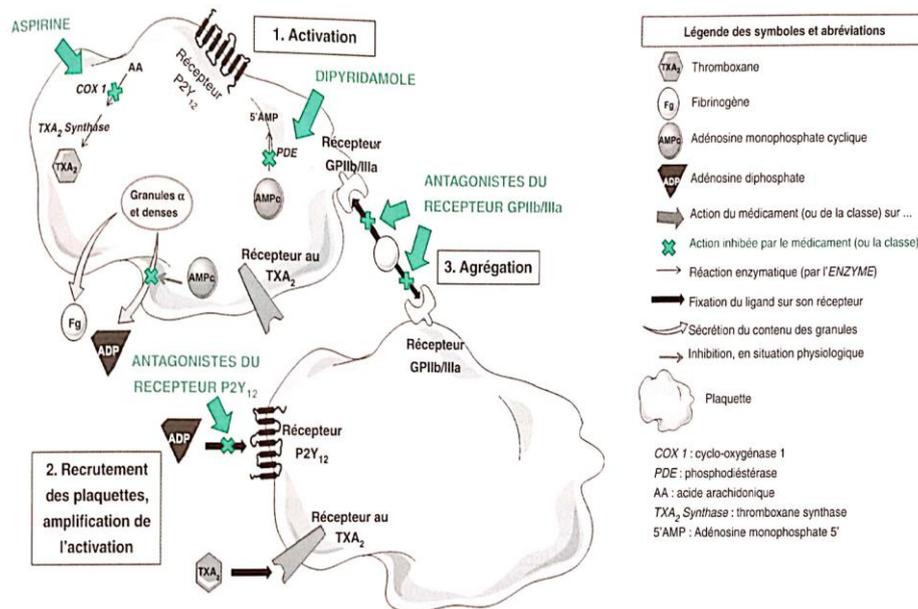
- En conclusion, les patients qui ont un faible risque de complications ischémiques doivent être mis sous aspirine et clopidogrel, car les anti GPIIb/IIIa sont plus puissants certes, mais ils ne fournissent pas un bénéfice supplémentaire pour eux. C'est ce qui fournit un avantage pour le patient et pour l'hôpital en raison de leur cout élevé. <sup>[32]</sup>

#### **Remarque :**

- Inhibiteurs de GPIIb/IIIa actifs par voie orale :

Des essais ont évalué des médicaments de cette famille qui sont actifs par voie orale de « première génération », on peut citer (Orbofiban, xemilo-fiban, et roxifiban) dont ils n'ont actuellement pas confirmé une efficacité clinique similaire et un bénéfice par rapport à l'acide acétylsalicylique et aux inhibiteurs intraveineux. Ceci pourrait être expliqué par la difficulté de mai

ntenir un taux thérapeutique constant par une administration orale. En outre ces médicaments induisent fréquemment une thrombocytopénie [23]



**Figure 18** –Mécanisme d'action des antagonistes du récepteur GPIIb/IIIa et d'autres AAP

#### II.2.4. Les inhibiteurs des phosphodiéstrases :

Les phosphodiéstrases sont des enzymes qui englobent 11 classes. Ils catalysent le clivage hydrolytique des nucléotides cycliques AMP<sub>c</sub> (adénosine monophosphate cyclique) et GMP<sub>c</sub> (guanosine monophosphate cyclique), activant ainsi les intégrines GPIIb/IIIa permettant l'activation et l'agrégation plaquettaire. [33]

Les inhibiteurs des phosphodiéstrases ont été l'objet d'un intérêt particulier en pathologie cardio-vasculaire. Cependant la posologie et les effets indésirables associés limitent leur utilisation. [35]

Les AAP qui représentent cette famille sont : le Dipyridamole et le Cilostazol. L'utilité du Dipyridamole comme antiagrégant dans le monde de la cardiologie interventionnelle a vite été dépassée par l'avènement des thiénopyridines et la démonstration de son absence d'efficacité dans la prévention des resténoses intrastent vs placebo. Il existe actuellement le Cilostazol qui a prouvé son efficacité pas seulement comme AAP mais aussi au-delà de ça. [33]

- Mécanismes d'action et propriété pharmacodynamique

Ces substances bloquent la phosphodiéstrase plaquettaire conduisant à l'accumulation de l'AMP<sub>c</sub> et la GMP<sub>c</sub> intracellulaires, ce qui empêche l'activation des intégrines GPIIb/IIIa, donnant ainsi un effet antiagrégant. La relaxation de ces protéines contractiles de la membrane des plaquettes entraîne leur retour à la forme discoïde, dépourvues de leur fonction et leur propriété d'adhésion. [35][43]

### II.2.4.1. Dipyridamole :

- Synthétisé la première fois en 1959.
- Le Dipyridamole est un inhibiteur des PDE 5, 6,10 et 11.
- Administrable par voie orale ou intraveineuse.
- Métabolisme hépatique avec excrétion biliaire.
- La demi-vie d'élimination est de 3 à 11 heures.
- Il agit selon plusieurs actions :
  1. L'accumulation des AMP<sub>c</sub> et GMP<sub>c</sub> et le maintien de la VASP à l'état phosphorylé donnant un effet antiagrégant par l'inhibition de l'activation l'intégrine GPIIb/IIIa plaquettaire.
  2. Effets indirects de potentialisation des effets antiplaquettaires des eicosanoïdes. Par plusieurs mécanismes : stimulation de l'activité de l'adénylate-cyclase et la biosynthèse de prostacycline et la protéger de la cassure. Cette dernière en association avec la PGE induit une élévation secondaire des nucléotides cycliques.
  3. Propriétés antioxydantes :
    - ✓ Directes : par la suppression des radicaux libres oxydants et l'empêchement des LDL (low density lipoprotein) de l'oxydation (moteur de développement de la plaque d'athérome).
    - ✓ Indirectes : par inhibition de la recapture de l'adénosine, qui est le substrat de la formation de l'AMP<sub>c</sub>.<sup>[33][43]</sup>

### II.2.4.2. Cilostazol :

- Inhibiteur des PDE 3.
- Administré par voie orale.
- Métabolisé par le système des cytochromes microsomaux hépatiques dont les métabolites sont excrétés par les urines.
- Il agit selon plusieurs actions :
  1. Effet antiagrégant : en augmentant le taux des nucléotides cycliques intra plaquettaires, par blocage de l'externalisation de la P-sélectine membranaire (molécule d'adhésion qui participe à des interactions leuco-plaquettaires et entre plaquettes et les cellules endothéliales.
  2. Effet indirect antiagrégant : en potentialisant les prostaglandines
  3. Effet anti-artérioscléreux : diminution de relargage de cytokine par les cellules endothéliales.
  4. Effet vaso-dilatateur. : <sup>[33]</sup>

**Remarque :** Le Cilostazol n'augmente pas le temps de saignement.

## II.2.5. Les inhibiteurs du récepteur à la thrombine (inhibiteurs du récepteur PAR-1)

### II.2.5.1. Vorapaxar (SCH 530348 – Zontivity©) :

La thrombine est un agoniste puissant pour une variété de réponses cellulaires, notamment l'agrégation plaquettaire et la prolifération des cellules des muscles lisses vasculaires. Ces actions sont médiées par un récepteur de la thrombine appelé récepteur-1 activé par la protéase (PAR-1).<sup>[44]</sup>

Le Vorapaxar est un nouvel antiagrégant plaquettaire antagoniste compétitif et sélectif de ce récepteur 1 activé par la protéase (PAR-1), découvert par Schering-Plough et développé par la compagnie pharmaceutique Merck.<sup>[45]</sup>

- Mécanisme d'action

Le Vorapaxar inhibe les actions cellulaires de la thrombine sans affecter la fonction enzymatique de celle-ci sur le fibrinogène. Le PAR-1 est le principal récepteur de la thrombine présent sur les plaquettes chez l'homme.<sup>[45][46][47]</sup>

Les récepteurs PAR-1 sont également exprimés dans une grande variété de types de cellules, y compris les cellules endothéliales, les neurones et les cellules musculaires lisses ; cependant, les effets pharmacodynamiques de Vorapaxar dans ces types de cellules n'ont pas été évalués.<sup>[45]</sup>

Vorapaxar inhibe puissamment l'agrégation plaquettaire liée à la thrombine diminuant ainsi la formation de caillot sanguin (thrombus). Comme tous autres agents qui interfèrent avec la formation des caillots sanguins, le Vorapaxar augmente le risque de saignement, y compris les saignements mortels.<sup>[46]</sup>

Vorapaxar a obtenu l'approbation de la FDA (U.S Food And Drugs Administration – L'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments) le 8 Mai 2014 sur la base de résultats de l'antagoniste des récepteurs de la thrombine dans la prévention secondaire des événements ischémiques athérotrombotiques (TRA 2P) – Thrombolyse dans l'essai d'infarctus du myocarde (TIMI).<sup>[45]</sup>

Le Vorapaxar inhibe ainsi une voie supplémentaire de l'activation des plaquettes sanguines par rapport aux autres AAP existants déjà.

In vitro, le Vorapaxar inhibe l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine et le peptide agoniste des récepteurs de la thrombine (TRAP) mais n'inhibe pas l'agrégation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate (ADP), le collagène ou un mimétique du thromboxane et n'affecte pas les paramètres de coagulation comme le temps de saignement ex vivo contrairement à d'autres médicaments.<sup>[45][48]</sup>

Suite à la prise d'une dose, un pic plasmatique est observé 1h après, avec une biodisponibilité aux alentours des 100%. Le métabolisme est hépatique via CYP3A4 et CYP2J2(5). Bien que le Vorapaxar soit un PAR-1 réversible antagoniste, sa longue demi-vie moyenne de 180h (5-13 jours) le rend effectivement irréversible.<sup>[45][49]</sup>

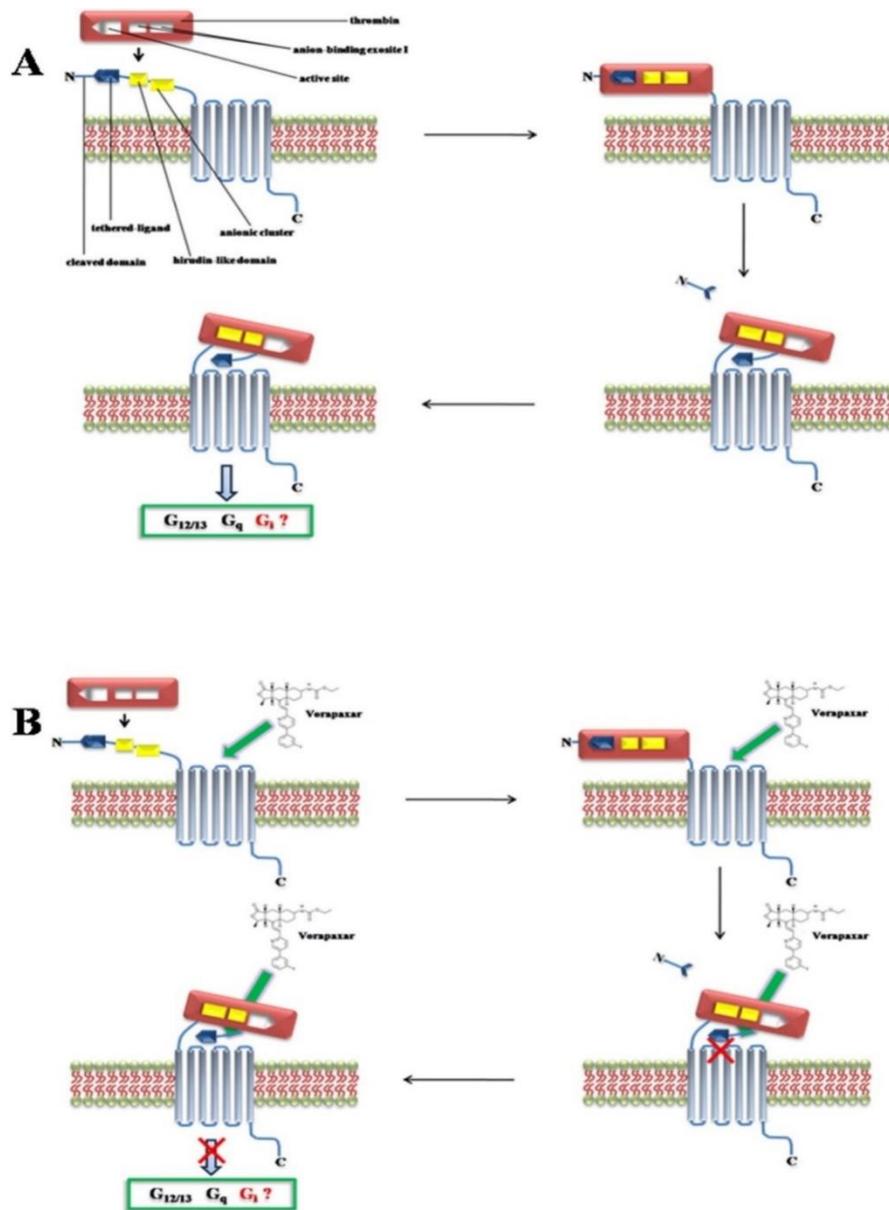


Figure19 - Mécanisme d'action du Vorapaxar

### II.2.5.2. Atopaxar (E-5555)

C'est le deuxième médicament dans les antagonistes du PAR-1. L'Atopaxar est un inhibiteur oral puissant du PAR-1 développé par Eisai.

- Mécanisme d'action

Comparé au Vorapaxar, l'Atopaxar est un agent synthétique avec une demi-vie d'élimination plus courte et un métabolisme gastro-intestinal primaire. Les études indiquent la présence de propriétés anti-inflammatoires potentielles de cette molécule. Cependant les effets de l'Atopaxar sur les biomarqueurs de l'inflammation et de l'activation plaquettaire restent inconnus.<sup>[50]</sup>

Le médicament n'est actuellement pas disponible dans le commerce.

L'Atopaxar a été étudié dans deux essais de phase II :

- « J-LANCELOT » (Japanese-Lesson from Antagonizing the Cellular Effect of Thrombin in)
- « LANCELOT ACS » (Lessons from Antagonizing the Cellular Effect of Thrombin-Acute Coronary Syndromes)

Cela pour définir l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité chez les patients atteints de syndromes coronariens aigus ou de maladie coronarienne stable en plus du traitement antiplaquettaire standard, mais l'étude montre la présence de problèmes de sécurité, tels que l'augmentation des enzymes hépatiques et l'allongement de l'intervalle QTcF (QT Corrigé par la formule de Fridericia), en plus d'une faible efficacité ont suspendu la poursuite de l'évaluation de l'Atopaxar. Par conséquent d'autres études (par exemple la phase III) sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'Atopaxar.[51] [52]

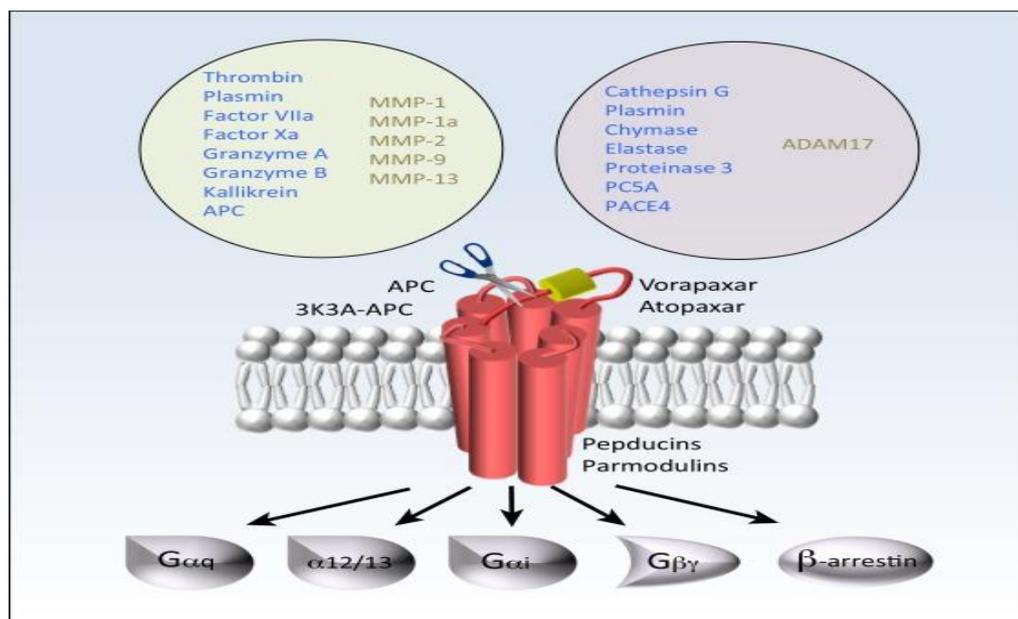


Figure20 –Mécanisme d'action du Vorapaxar et Atopaxar

### II.3. Indications :

#### ○ **Aspirine** : [53]

L'aspirine est indiquée dans les maladies cardiovasculaires pour prévenir les accidents vasculaires ischémiques soit en prévention primaire chez les patients avec un risque cardiovasculaire élevé ( plus de 50ans , grade 2B ) d'où elle est prescrite seule et au long cours (75-160 mg/j) soit en prévention secondaire après le première accident ischémique lié à l'athérosclérose (IDM : infarctus de myocarde ou AVC : accident vasculaire cérébral) qui permet de prévenir la récurrence d'environ 30% et la mortalité de 9%. Ces indications sont :

- Angor stable et instable
- Artériopathie périphérique
- Fibrillation auriculaire
- Valvulopathies et prothèses vasculaires
- La prothèse endovasculaire (Stent)
- Après syndrome coronarien aigu (SCA)
- Après revascularisation

#### ○ **AINS** :

Les AINS sont indiqués dans la prévention des maladies cardiovasculaires à cause de son effet antiagrégant plaquettaire comme le Flurbiprofène qui est indiqué dans la prévention secondaire des accidents ischémiques de myocarde (AIM) ou des thromboses après revascularisation myocardique (angioplastie coronaire, pontage aorto-coronarien) lorsque le traitement par aspirine est temporairement contre indiqué [53]

#### ○ **Clopidogrel** :

- Accidents coronariens
- Syndrome coronarien aigu (SAC) :
- Angor stable
- Revascularisation
- Angioplastie coronaire
- Pontage Corto coronaire veineux saphène
- Accidents vasculo-cérébraux (AVC) : pour une meilleure prévention de récurrence d'accidents ischémiques transitoires.
- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

#### ○ **Ticlopidine** :

Elle est prescrite pour la prévention des :

- Accidents ischémiques majeurs essentiellement coronaires
- Complications artérielles après un premier AVC engendré par l'athérosclérose
- Thrombose subaiguë sur stent
- Troubles plaquettaires induits par les circuits extracorporels

#### ○ **Cangrélol**

Il est indiqué chez les patients ayant une angine de poitrine ou même après l'angiographie, et les STEMI (Stent thrombosis-segment elevation myocardial infraction) avec une dose de 30µg/kg suivi de 4µg/kg/min 2 à 4 h en perfusion exactement comme une dose de 300 à 600

mg du clopidogrel avant ou même immédiatement après le PCI (Percutaneous coronary intervention).

#### ○ **Tirofiban et l'Eptifibatide**

L'indication de Tirofiban et l'Eptifibatide en cas de syndrome coronarien aigüe (SCA) a réduit l'incidence des IDM et des revascularisations ultérieures. Ses deux agents ont prouvé leur bénéfice sur les patients à plus haut risque qui subiront une angioplastie 1 à 2 jours après l'hospitalisation. [32]

Avant indication des inhibiteurs GPIIb/IIIa chez les patients présentant un angor instable, une coronographie est appliquée. Si elle indique une angioplastie, une perfusion d'Abciximab ou d'Eptifibatide est réalisée avant la procédure et pendant 12 à 24h. Car, elle permet de réduire l'incidence des complications liées à l'angioplastie. [32]

Outre ses indications seuls, les antagonistes GPIIb/IIIa peuvent être utilisés en association avec l'aspirine et l'héparine (sauf Eptifibatide et Tirofiban) essentiellement chez les patients devant subir une ICP « intervention coronarienne percutanée » précoce. [23]

#### ○ **Dipyridamole :**

- Le maintien de la perméabilité des pontages aorto-coronaires veineux en post-opératoire et à plus long terme (combinaison de l'aspirine avec le Dipyridamole).
- Prévention d'accidents thromboemboliques en cas de prothèse valvulaire.
- Prévention des accidents ischémiques cérébraux chez les patients avec des antécédents d'AVC et d'AIT. [33]

#### ○ **Cilostazol :**

- Après angioplastie coronaire (en association à l'aspirine et au clopidogrel) : En cas d'implantation d'un stent nu et un stent actif. [33]

#### ○ **Vorapaxar**

Le médicament est approuvé pour :

- La réduction du risque d'IDM
- D'accident vasculaire cérébral,
- Prophylaxie de la thrombose
- De mort cardiovasculaire
- Et de besoin de soins coronariens revascularisation chez les patients ayant déjà subi un IDM ou une maladie artérielle périphérique (MAP). [45]

Il est le plus souvent en association avec l'AAS ou le Clopidogrel. Et il n'existe pas des études sur l'effet du Vorapaxar seul.

## **II.4. Posologie :**

Type	DCI	Spécialité	Présentation	Dose de charge	Dose suivantes	Demi-vie
Inhibiteurs de COX	Acétyle-salicylate de DL lysine	Kardégic Modixis	Sachets 75,160 et 300 mg Pdre p sol inj 500 mg/5 ml	250 ou 500 mg IV en 1 à 3 min	Per os 75 à 300 mg/jr (1 sachet/jour)	15 à 20 min
	Flurbiprofène	Cébutid	Cp 50 mg	-	100 mg/jr en 2 prises	3.5 à 4 h
Inhibiteur d'AMPc	Dipyridamole	Persantine	-Cp 75mg - sol inj 10mg/2ml/a mpoule	-	-300mg/jr en 2 à 3 prises -0.56 à 0.95 mg/kg en IV court de 4 à 6 minutes	12h (3 à 11h)
		Cléridium	Cp pellicule sécable 150mg	-	-300mg/jr en 2 à 3 prises	12h
Inhibiteur d'AMPc	Cilostazol	Pletal	Comprimé 100 mg	-	200 mg /jr chez les adultes 30min à 2h avant les repas	11 à 13h
Antagonistes du récepteur P2Y <sub>12</sub>	Ticlopidine	Ticlid +G	Cp 250 mg	-	250 mg 2fois/jr	30 à 50h
	Clopidogrel	Plavix+G	Cp 75 et 300 mg	600 mg (300 mg si fibrinolyse)	75 mg	8h
	Prasugrel	Efient	Cp 10 mg	60 mg	10 mg	7h

	Ticagrelor	Brilique	Cp 90 mg	180 mg	90 mg 2 fois/jr	7h
	Cangrélol	Kangresco 1	Sol p perf	Bolus 30 µg/kg	4µg/kg/min	3 à 6h
Antagonistes du récepteur GPIIb/IIIa	Abciximab	RéoPro	Sol inj ou p perf 10mg /5ml	(Bolus) 0.25mg/kg en 1 min	0.125µg/kg/min (Max 10µg/min)	
	Eptifibatide	Integrilin	Sol inj 2 mg/ml  Sol p perf 0.75mg/ml	(Bolus) 180µg/kg	2µg/kg/min chez l'insuffisant rénal)  (Max 48h)	2.5h
	Tirofiban	Agrastat	Sol p perf 250µg/ml  Sol p perf 50µg/ml	-(bolus) si pas d'angiographie dans les 48h : 0.4µg/kg/min pendant 30min  -si ICP : 25µg/kg en 3 min	-0.1µg/kg/min  -si ICP : 0.15µg/kg/min pendant 18 à 24h  (Max 48h)	1.5h
Antagoniste du récepteur de la trombine (récepteur activé par la protéase PAR-1	Vorapaxar	Zontivity	Cp 2.08 mg	-	2.08 mg	180 h
	Atopaxar	-	-	-	-	-

**Tableau 4 :** Les différents antiagrégants plaquettaires

### **III La prise en charge des patients sous antiagrégants plaquettaires en odontostomatologie :**

La prise en charge des patients sous AAP représente un défi en chirurgie orale, du fait d'une balance risque/risque : risque thrombotique – risque hémorragique. Le risque thrombotique apparaît lors de l'arrêt de traitement AAP et le risque hémorragique apparaît en per et postopératoire lié au maintien des AAP.

Que doit faire le médecin dentiste dans tel cas ?

Les médicaments antiplaquettaires doivent-ils être poursuivis ou arrêtés ?

Le type de procédure dentaire et le nombre de médicaments antiplaquettaires sont-ils importants ? [54]

#### **III.1. Evaluation du risque hémorragique :**

La complication la plus redoutée de traitement par antiagrégants plaquettaires est l'hémorragie, donc il est primordial avant tout geste chirurgical d'évaluer le risque hémorragique opératoire qui est lié à 3 facteurs principaux :

- Les caractéristiques du patient,
- La nature de traitement AAP (monothérapie ou bithérapie)
- La nature de l'acte à réaliser.

Cette évaluation repose avant tout sur l'interrogatoire médical et l'examen clinique. [55]

##### **III.1.1. Selon le patient :**

- **Age**

En raison de la modification du profil épidémiologique de certaines pathologies cardiovasculaires et de l'apparition de nouveaux facteurs de risque, la prévalence de ces pathologies notamment ischémiques augmente de plus en plus chez les sujets de moins de 50 ans voire même chez les sujets jeunes, d'après les publications de plusieurs auteurs.

- **Médicaments et alimentation**

Les prescriptions médicamenteuses peuvent induire de nombreuses interactions avec les AAP. Ces interactions peuvent potentialiser leur effet et donc augmentation du risque hémorragique (AVK, AINS, antifongique azolé ...) [56]

L'alimentation, les jus de fruits et certaines plantes médicinales peuvent également interagir avec les AAP, influencer leur efficacité mais aussi être à l'origine de surdosage. Ces interactions ne doivent être ni méconnues, ni sous-estimées. La période postopératoire est une période critique car elle s'accompagne bien souvent d'une nouvelle prescription et/ou d'une modification des habitudes alimentaires. Un suivi clinique et/ou biologique est nécessaire encas de prescription anti-infectieuse et/ou antalgique. [56][57]

Overview of foods, herbs and supplements potentially active on platelet functions.

Foods	Herbs	Dietary supplements
Garlic ( <i>Allium sativum</i> )	Ginkgo ( <i>Ginkgo biloba</i> )	Omega 3-PUFAs (DHA/ EPA)
Onion ( <i>Allium cepa</i> )	Asian and American ginseng ( <i>Panax ginseng</i> and <i>Panax quinquefolius</i> )	Vitamin E (α-tocopherol)
Tomato ( <i>Solanum lycopersicum</i> )	Turmeric ( <i>Curcuma longa</i> )	Vitamin B3 (niacin)
Berries: bilberry ( <i>Vaccinium myrtillus</i> ), aronia berry ( <i>Aronia melanocarpa</i> ), cranberry ( <i>Vaccinium sect. Oxycoccus</i> ), sea buckthorn berry ( <i>Hippophae rhamnoides</i> )	Chinese cinnamon ( <i>Cinnamomum cassia</i> )	
Grape ( <i>Vitis</i> )	Tarragon ( <i>Artemisia dracunculoides</i> )	
Cocoa ( <i>Theobroma cacao</i> )	Willow ( <i>Salix alba</i> )	
Ginger ( <i>Zingiber officinale</i> )	Feverfew ( <i>Tanacetum parthenium</i> )	
Black tree fungus ( <i>Auricularia polytricha</i> )	Dong quai ( <i>Angelica sinensis</i> )	
Beetroot ( <i>Beta vulgaris</i> )	Meadowsweet ( <i>Hilpendula ulmaria</i> )	

DHA: docosahexaenoic acid; EPA: eicosapentaenoic acid.

**Tableau 5** : Overview of foods, herbs and supplements potentially active on platelet functions.

- **Pathologies associées**

Le risque hémorragique chez les patients sous AAP peut être potentialisé en cas d'association de pathologies générales avec trouble d'hémostase ou des pathologies qui modifient le métabolisme ou l'élimination de ces médicaments en risquant de provoquer un surdosage (insuffisance rénale ou hépatique).<sup>[58]</sup>

- **Conditions locales :**

Les pathologies de la gencive (gingivite, parodontite ...), la présence de foyers infectieux (granulome, kyste radiculaire, péricoronarite ...), vont provoquer un phénomène de vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire, provoquant un saignement. Plus une difficulté de réalisation des points de suture et traction des tissus mous en absence de gencive attachée.<sup>[56]</sup>

- **Observance de complaisance et l'autonomie du patient :**

Il faut prendre en compte la capacité du patient à suivre rigoureusement les conseils post opératoires dans l'évaluation du risque hémorragique. Les patients qui souffrent de maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson ou qui présentent un trouble physique ou mental peuvent trouver des difficultés pour suivre ces conseils donc un risque postopératoire majoré.<sup>[59]</sup>

<b>Facteurs de risque de saignement spontané ou provoqué</b>
Âge : plus fréquent après 65 ans et plus grave après 75 ans
Faible masse pondérale (chez l'adulte poids < 50 Kg)
Perte d'autonomie et/ou absence de coopération (patient à mobilité réduite, handicapé, sous tutelle ...)
Dysfonction rénale sévère (dialyse, transplantation rénale, insuffisance rénale sévère : clairance de la créatinine < 20 ml/mn)
Insuffisance cardiaque sévère
Hypertension artérielle (HTA) mal contrôlée (pression systolique > 160 mmHg)
Anémie
Pathologie intercurrente modifiant le métabolisme des antithrombotiques et risquant de provoquer un surdosage : hépatopathie chronique (cirrhose) ou biologique (bilirubine > à 2 fois la normale associée à ASAT/ALAT > 3 fois la normale) ou destruction de la flore intestinale (antibiotiques, diarrhée)
Association avec des médicaments à l'origine d'une potentialisation des molécules antithrombotiques (AINS, Millepertuis, antifongiques azolés, vérapamil ...)
INR instable
Consommation excessive d'alcool

**Tableau 6 :** Âge et comorbidités associés à une augmentation du risque d'événement hémorragique chez les patients traités par un antithrombotique.

### **III.1.2. Selon le traitement par AAP :**

Le traitement par AAP peut être prescrit seul (monothérapie) ou en association avec d'autre AAP (bithérapie), cette prescription est capable d'augmenter le risque hémorragique en chirurgie orale qui diffère d'une molécule à une autre.

#### **III.1.2.1. Monothérapie**

Plusieurs études ont évalué le saignement après extraction dentaire chez des patients sous aspirine ou Clopidogrel comparativement à des patients ne prenant pas d'aspirine ou ayant interrompu leur traitement par AAP 7 jours avant la procédure dentaire ou sous AINS. Même si les deux études signalent un saignement important chez les patients sous AAP comparativement aux groupes contrôles, il n'existe pas de différence significative. De plus, aucune différence en termes d'incidence de saignement postopératoire entre les groupes n'est rapportée.<sup>[56]</sup>

### III.1.2.2. Bithérapie

Une méta-analyse a été réalisée pour comparer le risque de saignement en peropératoire et postopératoire d'une chirurgie buccale mineure chez les patients traités par AAP en monothérapie ou bithérapie et les patients qui ne prennent pas des AAP.<sup>[60]</sup>

En peropératoire, le risque de saignement était plus élevé chez les patients sous bithérapie comparativement aux patients sous monothérapie mais pas par rapport aux patients qui ne prennent pas des AAP, les différences de risque n'étaient pas significatives.<sup>[60]</sup>

En post opératoire, le risque de saignement était significativement plus élevé chez les patients sous bithérapie que chez les patients sous monothérapie ou qui ne subissent pas un traitement par AAP. Ce risque était facilement contrôlable par les mesures locales d'hémostase.<sup>[60]</sup>

En plus, l'incidence de saignement avec l'association aspirine + Dipyridamole est similaire à celle observée avec l'aspirine seule.<sup>[56]</sup>

Une étude comparative a été réalisée pour examiner le temps de saignement après une extraction dentaire chez les patients sous Aspirine + Clopidogrel et Aspirine + Prasugrel. Ils ont noté une augmentation de temps de saignement plus de 10 minutes chez les patients sous Aspirine + Prasugrel comparativement aux patients sous Aspirine + Clopidogrel. Cela explique l'efficacité du Prasugrel par rapport au Clopidogrel dans l'inhibition plaquettaire qui conduit à l'augmentation du temps de saignement.<sup>[61]</sup>

### III.1.3. Selon l'acte

Afin de prendre en charge d'une manière efficace et en toute sécurité les patients sous AAP, le praticien est appelé à évaluer le risque hémorragique vis-à-vis aux actes envisagés.

Cette évaluation dépend de plusieurs paramètres :

- ✓ La capacité de contrôler le saignement postopératoire avec les mesures simples d'hémostase mécanique (suture et compression).
- ✓ Le site de saignement : au niveau de certaines régions telles que le plancher, la langue et le sinus, l'hémorragie ne peut être contrôlable.
- ✓ La nature des tissus (osseux ou muqueux).
- ✓ La technique chirurgicale et le mode opératoire.
- ✓ L'expérience du praticien.
- ✓ La durée de l'intervention.
- ✓ La modalité de la chirurgie (programmée ou urgente).

Classification des actes en fonction du risque hémorragique : <sup>[59,63]</sup>

Actes sans risque hémorragique	Actes à risque hémorragique modéré	Actes à haut risque hémorragique
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Soins conservateur.</li> <li>-Soins prothétique supra gingivaux.</li> <li>-Anesthésie para-apicale, intra-ligamentaire et intra-septale.</li> <li>-Détartrage.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Avulsion en secteur localisée.</li> <li>-Implant unitaire.</li> <li>-Détartrage sous-gingival.</li> <li>-Surfaçage.</li> <li>- Chirurgie endodontique, énucléation de kystes et tumeurs bénignes (lésion &lt; 3cm).</li> <li>-Biopsie-exérèse muqueuse orale (<math>\leq 1</math>cm)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Avulsions de plus de 3 dents.</li> <li>-Avulsions des dents temporaires.</li> <li>-Avulsions en zone inflammatoire.</li> <li>-Avulsions des dents incluses.</li> <li>-Chirurgie parodontale mucco-gingivale.</li> <li>-Désinclusion avec traction chirurgico-orthodontique.</li> <li>-Implants multiples.</li> <li>-Elévation du plancher du sinus.</li> <li>- Chirurgie endodontique, énucléation de kystes et tumeurs bénignes (lésion &gt; 3cm).</li> <li>- Biopsie-exérèse des pseudotumeurs et tumeurs bénignes de la muqueuse buccale (&gt;1cm).</li> </ul>

**Tableau 7 :** Évaluation hémorragique en fonction du type d'acte.

### **III.2. Doit-on arrêter le traitement par AAP pour une intervention bucco-dentaire ?**

Alors que jusqu'en 2000, la majorité des auteurs préconisait l'arrêt du traitement AAP avant une intervention chirurgicale orale, nous savons aujourd'hui que celui-ci n'est plus justifié et acceptable.

La prise en charge des patients traités par AAP en odontologie a été clairement définie en 2005 par la SFMBCB (Société Française de Médecine Buccale et Chirurgie Buccale), qui a établi des recommandations qui concernent les AAP prescrits au long cours en ambulatoire.

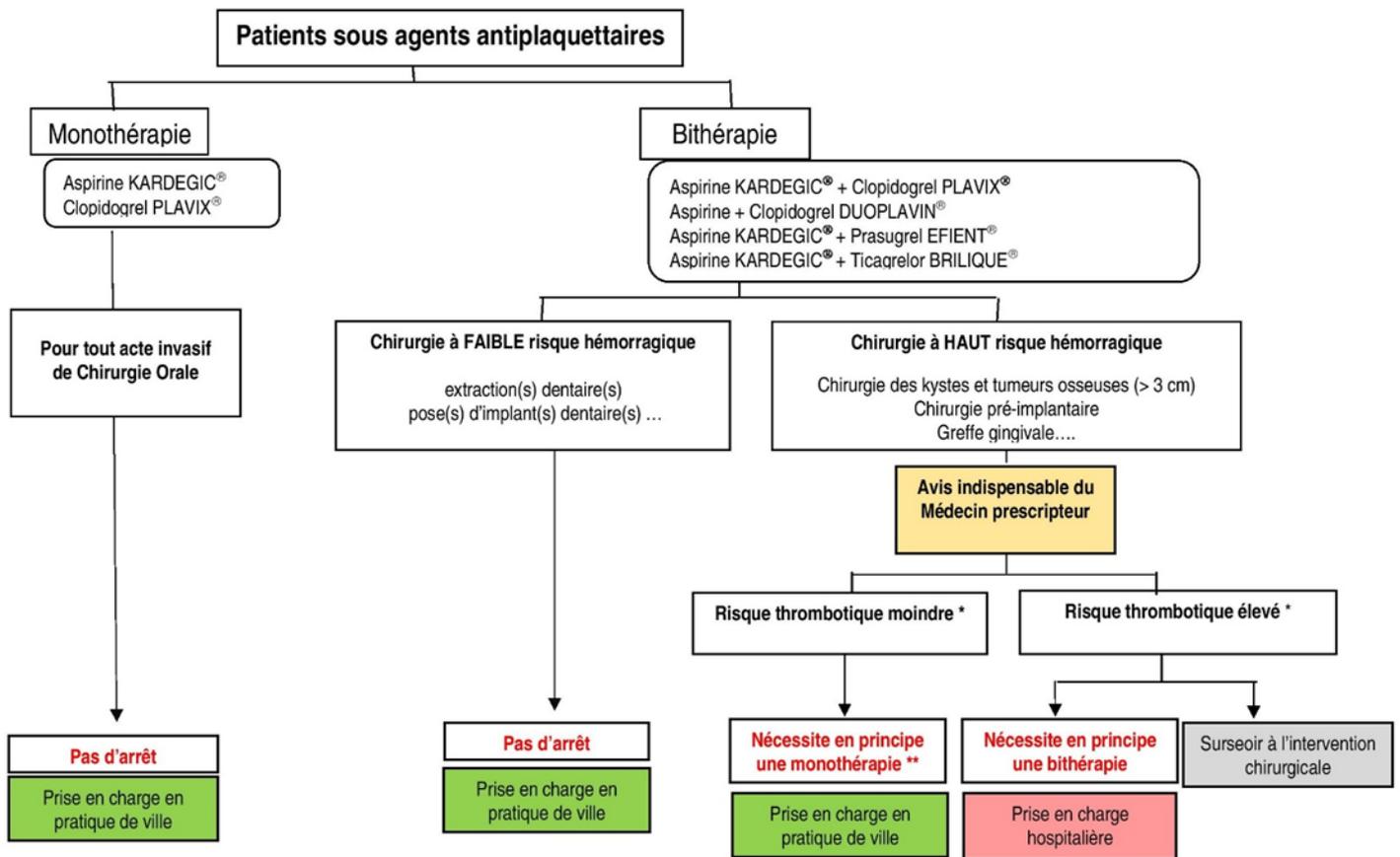
De nombreuses études rétrospectives rapportent la survenue de SCA, d'IDM, d'AVC ischémiques et de décès chez des patients ayant interrompu leur traitement par aspirine durant la période postopératoire immédiate et dans le mois suivant.

De plus, Minassian et coll., rapportent en 2010 dans une enquête observationnelle rétrospective de patients ayant un antécédent de SCA (n = 650 patients) ou d'IDM (n = 525), une augmentation significative du nombre d'événement thrombotique durant les 4 semaines qui suivent un traitement dentaire. Des observations similaires sont rapportées avec un arrêt prématuré ou inapproprié du clopidogrel. Les complications thrombotiques indésirables ne sont pas immédiates et suivent l'interruption de l'aspirine et/ou du clopidogrel dans un délai moyen de 8 à 25 jours.

La poursuite du traitement par AAP avant une intervention chirurgicale permet d'assurer la prévention du risque thrombotique. En contrepartie, cette stratégie thérapeutique majore le risque de saignement péri-opératoire.

Le risque de saignement post-extractionnel en cas de maintien du traitement par aspirine ou clopidogrel moyen est estimé à moins de 2 % avec des valeurs extrêmes allant de 0 à 18 % selon les études.

En conclusion, toutes les données de la littérature soulignent le danger potentiel avec une augmentation de la morbi-mortalité en cas d'arrêt du traitement par AAP chez les coronariens ou chez les patients ayant une pathologie vasculaire cérébrale, donc l'arrêt du traitement par AAP n'est pas justifié.<sup>[23]</sup>



\* Détermination du niveau de risque thrombotique site consultable : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) , « Recommandations : Antiagregants-plaquettaires : prise en compte des risques thrombotiques et hémorragique pour les gestes percutanés chez le coronarien » (HAS novembre 2013).

\*\* Monothérapie : poursuivre la prescription d'aspirine, délai d'interruption: clopidogrel : 5 jours, prasugrel : 7 jours, ticagrelor 3 à 5 jours.

**Figure 21** – Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale.

### III.3. Prise en charge proprement dite

#### III.3.1. En préopératoire

##### III.3.1.1. L'anamnèse

L'anamnèse est le point de départ de la prise en charge du patient, il permet de prendre certaines précautions en pré, per et post opératoire grâce à la mise en évidence d'un risque comme le risque hémorragique secondaire à la prise des médicaments antiagrégants plaquettaires. <sup>[64]</sup>

Une enquête médicale est réalisée au cours de l'entretien oral où le praticien pose toute une série de questions qui permet de mettre en évidence <sup>[65, 66,23]</sup>

- L'information concernant l'état civil du patient, ses coordonnées personnelles et professionnelles
- Le motif de la consultation : qui est indispensable à noter et doit être pris en compte dans l'établissement du plan de traitement.
- Les antécédents personnels et médicaux : toute maladie d'ordre générale doit être déclarée : les troubles allergiques, les maladies cardiovasculaires, les pathologies susceptibles de favoriser le saignement (atteinte rénale ou hépatique...) ainsi les médicaments pris : AVK, AAP, AINS le plus souvent en automédication. Si le patient a pris des AAP il faut préciser la nature de ce traitement : en monothérapie ou en bithérapie.

Une fiche navette soigneusement remplie par le médecin traitant, permet d'obtenir de meilleurs renseignements sur la pathologie générale et les médicaments en cours.

- Antécédents chirurgicaux : cette évaluation vise à apprécier le comportement hémorragique éventuel du patient dans un contexte chirurgical et permet de mettre en évidence un saignement anormal ou complication hémorragique post chirurgicale.
- Antécédents familiaux : sont également déclarés, car le patient peut être porteur d'une maladie présentant un risque méconnu mais peut apparaître ou interrompre la prise en charge du patient.

Dans le cas où le malade est traité par les AAP, le médecin dentiste peut poser une série de questions pour évaluer le grade de risque hémorragique chez ces patients <sup>[67]</sup> :

- Le passé des saignements anormaux, apparus depuis la petite enfance (chute d'une dent temporaire...) ou plus tard dans la vie d'adulte (extraction, épistaxis, gingivorragies sans cause apparente, menstruation abondante...)
- La survenue de saignements : spontanés, répétés sans cause traumatique déclenchant objectivable ou provoqué par un traumatisme léger qui normalement n'entraîne pas d'hémorragie.
- La localisation de saignement : étendue, provenant de plusieurs territoires cutanés, ou localisés
- Le caractère récidivant : après quelques heures ou quelques jours suivant le traumatisme et dans quelles circonstances ?

- La nécessité d'une transfusion sanguine après un acte chirurgical courant (extraction) et son explication ;
- L'apparition d'ecchymoses fréquentes sans cause apparente.

L'anamnèse se termine par le recueil de données concernant le patient : habitudes de vie, intoxication alcool-tabagique éventuelle, état vaccinal...etc. [64]

### III.3.1.2. Examen clinique

Il remplace la subjectivité du patient par l'objectivité du praticien, il est basé sur l'inspection et la palpation et il se fait en 2 temps : examen exobuccal, examen endobuccal. [64 ;65]

#### Examen clinique exobuccal [64 ;65] :

- Au cours de l'interrogatoire, le médecin dentiste peut observer certains signes physiques du patient comme des signes sur le visage : égalité des étages, présence de tuméfaction, des signes qui peuvent être révélateurs de l'existence de trouble de la crasse sanguine tels que les ecchymoses, hématomes.
- La palpation permet d'apprécier la présence des adénopathies cervico-faciales, troubles de l'articulation temporo-mandibulaire (ATM), la présence des douleurs provoquées et les ecchymoses et les pétéchies qui ne s'effacent pas à la pression.

#### Examen clinique endobuccal [64,65]

- Le praticien examine la cavité buccale par une inspection de chaque région de la cavité buccale de l'extérieur vers l'intérieur et elle ne concerne pas seulement la denture mais surtout les parties molles qui doivent minutieusement être étudiées : la muqueuse des lèvres, les joues, vestibule la langue ; le palais et le plancher ainsi les sites de cicatrisation d'une éventuelle intervention chirurgicale à fin de rechercher les lésions asymptomatiques, en particulier les signes hémorragiques tels que hématomes , purpura, ecchymoses...Enfin, l'inspection se termine par l'examen des arcades dentaires, en examinant la denture (la formule dentaire, les caries dentaires, la mobilité...) et la muqueuse alvéolaire et gingivale, on cherche donc une gingivorragie spontanée les hyperplasies gingivales, les pétéchies, la présence d'une éventuelle fistule...etc.
- La palpation en particulier des tissus mous elle est primordiale pour permettre d'apprécier la consistance des tissus.

### III.3.1.3. Examens complémentaires

Historiquement le temps de saignement (TS) était utilisé pour évaluer le risque hémorragique en préopératoire, même si de nombreuses études ont mis en évidence un allongement de TS chez les patients traités par AAP, en 1990, des études systématiques avaient montré une valeur prédictive du risque hémorragique très faible. En 2013, le TS n'est plus inscrit à la nomenclature des actes biologiques médicaux (NABM) [56].

Tout patient traité par les AAP doit être considéré ayant une thrombopathie médicamenteuse qui n'affecte que 50% des plaquettes, donc il reste la moitié des plaquettes non affectées qui sont capables d'assurer l'hémostase lors des actes de chirurgie buccale, d'où l'intérêt de la

numérotation plaquettaire qui permet d'évaluer le risque hémorragique qui sera argumenté en cas d'une thrombopénie associée [23].

### **III.3.2. En per-opératoire**

#### **III.3.2.1. Précautions vis-à-vis l'anesthésie**

##### **III.3.2.1.1. Anesthésie locale (AL) :**

La littérature a très peu documenté sur le risque hémorragique chez les patients sous AAP lors d'une anesthésie locale (para-apical, intra-ligamentaire, intra-septale).

La complication se limite par un hématome au niveau du point d'injection, ce dernier n'a aucune implication clinique à part une gêne et un retard de cicatrisation. Pour diminuer la fréquence des hématomes, on doit injecter lentement des quantités très petites du produit anesthésique : pour cela il faut réaliser plusieurs points d'injection et aussi des aiguilles ayant un diamètre maximal de 27 Gauge ou 0.40 mm.

Donc la poursuite du traitement par AAP ne contre indique pas la réalisation d'une anesthésie locale dans la région péri-apicale (vestibulaire, palatine ou linguale).

Une solution de lidocaïne ou d'articaine de 2 % - 3 % (Scully et coll., 2002) sont les plus recommandées.

L'adjonction d'un vasoconstricteur optimise l'hémostase locale et l'effet analgésique (Grellet et Laudenbach, 1985 ; Patton et Webster, 1994 ; Roche, 1996). [68,69]

##### **III.3.2.1.2. Anesthésie loco-régionale (ALR) :**

Le saignement est plus important en appliquant ALR ou tronculaire, qui peut provoquer alors un hématome latéropharyngé extensif nécessitant la réalisation d'une trachéotomie en urgence. Dans la littérature de nombreux auteurs déconseillent l'ALR du nerf dentaire inférieur, même qu'aucun cas d'accident hémorragique n'a été noté lors de l'application de cette dernière. Cela peut s'expliquer par le fait que les odontostomatologistes utilisent un autre type d'anesthésie après avoir évalué le rapport bénéfice-risque.

En conséquence l'ALR peut être uniquement appliquée en cas d'échec ou d'impossibilité de réaliser une AL. [68,69]

##### **III.3.2.1.3. Anesthésie intra-osseuse « intra-diploïque » (AIO) : [70,71,72]**

Docteur Noguès le premier qui a décrit cette technique d'anesthésie en 1907.

Elle se définit comme étant l'infiltration d'une solution analgésique au sein de l'os spongieux (autrement appelé diploë) adjacent à la dent à anesthésier, après perforation des corticales osseuses.

On trouve deux techniques possibles : les anesthésies intra-septales et transcorticales.

- **Anesthésie intra septale :**

La finesse de la corticale du septum inter dentaire a permis de décrire cette technique, car elle consiste à faire passer à travers cette dernière, une solution anesthésique qui va se propager à travers l'os spongieux vers les fibres desmodontales et pulpaire.

La technique présente un champ plus vaste, mais certains la considèrent comme un moyen complémentaire à la para-apicale ou tronculaire.

On utilise une seringue à cartouche avec une aiguille 8 à 10 mm de long et 40/100<sup>e</sup> à 50/100<sup>e</sup> de diamètre est introduit au milieu de la papille à 90°/ à la corticale. Par un mouvement de rotation cette dernière pénètre le tissu osseux. En suite une injection lente est réalisée.

Le risque de la nécrose tissulaire fera préférer des solutions de concentration moyenne 2à3%, ne contenant pas de vasoconstricteur.

- **Anesthésie transcorticale :**

Grace à des appareillages plus ou moins sophistiqué, la solution analgésique est injectée directement en contact des terminaisons nerveuses dentaires, après avoir perforé un pertuis dans la corticale externe en vestibulaire.

### III.3.2.1.4. Anesthésie générale (AG) :

En chirurgie orale l'AG est envisagée uniquement en cas d'échec ou de présence d'une forte contre-indication de l'anesthésie locale ou même d'une anesthésie locorégionale.

Pour les patients sous AAP, les auteurs conseillent l'intubation orotrachéale plutôt que l'intubation nasotrachéale car elle génère moins de saignements. <sup>[68]</sup>

Tab.1 Causes possibles des échecs d'anesthésie	
Facteurs relatifs aux instruments/techniques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taille/diamètre inadéquat de l'aiguille</li> <li>- Torsion de l'aiguille</li> </ul>
Facteurs relatifs au patient	<b>Anatomiques</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Innervations accessoires, telles qu'innervations croisées dans le segment antérieur du max. inf. ou dans les régions postérieures du max. inf. par des nerfs linguaux, longs buccaux/mylo-hyoidiens</li> <li>- Injection intravasale</li> <li>- Diffusion non prévisible de l'anesthésique, en particulier dans la région de la corticale épaisse du proc. zygomatique et de la mandibule</li> </ul>
	<b>Pathologiques</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infections locales</li> <li>- Trismus</li> </ul>
	<b>Psychologiques</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anxiété, peur</li> </ul>
Facteurs relatifs au praticien	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Manque d'expérience</li> <li>- Technique d'application inadéquate</li> </ul>
Facteurs pharmacologiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Volume ou concentration insuffisante d'anesthésique</li> <li>- Modifications de la capacité de fixation aux protéines plasmatiques et de la constante de dissociation pKa dans un terrain enflammé</li> </ul>
Facteurs neurophysiologiques/relatifs à la biologie moléculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Théories des trajets de la douleur (convergence et divergence des neurones afférents)</li> <li>- Théories concernant les transmetteurs (endotoxines, substance P, neurokine A)</li> <li>- Sensibilisation/activation centrale (neuroplasticité)</li> <li>- Activation de faisceaux nerveux accessoires</li> </ul>

**Tableau 8 : causes possibles des échecs d'anesthésie**

### **III.3.2.2. Précautions vis-à-vis des soins conservateurs**

Les patients sous AAP ne présentent aucun risque hémorragique lors des soins bucco-dentaires (dentisterie restauratrice, endodontie, prothèse). L'apparition de saignement péri-opératoire est considérée faible, voire nulle.<sup>[69]</sup>

### **III.3.2.3. Précautions vis-à-vis des soins parodontaux**

Même lors des soins parodontaux non chirurgicaux aucune complication hémorragique péri-opératoire n'est rapportée dans la littérature. De ce fait, aucune précaution particulière n'est exigée.<sup>[69]</sup>

### **III.3.2.4. Précautions vis-à-vis de la chirurgie buccale**

Le risque hémorragique associé aux extractions dentaires est une complication rare, mais elle se limite le plus habituellement à des suintements locaux, persistants, avec présence d'un caillot exubérant n'obturant pas de façon efficace la brèche vasculaire, ou bien d'ecchymoses plus inesthétique que graves.

Le saignement en cas de poursuite du traitement par AAP est faible ; à condition de respecter l'ensemble des mesures préventives (moyens locaux d'hémostase, surveillance, conseils postopératoires).

Il est conseillé de réaliser des soins parodontaux non chirurgicaux, si le cas nécessite, afin de diminuer l'état inflammatoire, qui signifie moins de saignement pendant l'acte. Même l'élimination de tout tissu inflammatoire est impérative.

Le curetage alvéolaire dentaire doit être soigneux et l'exérèse de la gencive hyperplasique est indiquée.<sup>[69]</sup>

### **III.3.2.5. Moyens d'hémostase locaux :**

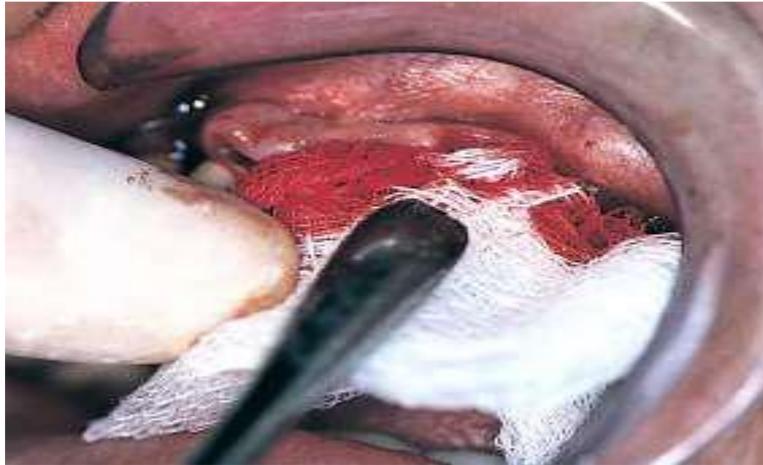
Chez ses patients sous AAP, le risque d'un saignement plus au moins important persistant après un acte invasif n'est pas négligeable. Il est à noter que la qualité de l'hémostase reste influencée, en premier lieu, par la technique chirurgicale et par la maîtrise du geste.<sup>[56]</sup>

Une palette de moyens permet aujourd'hui au médecin-dentiste de limiter au maximum le risque de saignement post-opératoire. Le choix de la technique doit se faire en adéquation avec le risque hémorragique, et les recommandations récentes.<sup>[72, 73]</sup>

#### **III.3.2.5.1. La compression bi digitale**

Une compression locale de façon mécanique sur la plaie doit automatiquement être réalisée, à l'aide d'une compresse stérile ou iodoformée pliée, maintenue et serrée sur la plaie de manière ferme et continue, pendant 20-30 minutes. Ce geste banal mais d'une efficacité primordiale. Elle augmente les concentrations locales en facteurs de coagulation et aide leur action sur le clou plaquettaire immobilisé. De plus, elle permet d'obtenir un caillot de faible volume, qui est le facteur de réussite de la cicatrisation. Cette attitude permet d'arrêter le saignement dans la plupart des cas.<sup>[66, 72]</sup>

En effet, un retrait trop rapide de la compresse ou sa mobilisation empêche la formation du caillot en le délogeant.<sup>[73]</sup>



**Figure 22** – Compression locale immédiate à l'aide d'une compresse stérile maintenue par le praticien.

Après cela, le praticien pourra compléter ce geste, s'il n'est pas suffisant, par l'utilisation de moyens et produits hémostatiques, on parle de compressions intrinsèques et extrinsèques

#### **III.3.2.5.2. Moyens et techniques de compression intrinsèque**

Elle est appelée aussi la compression intra alvéolaire, son concept est basé sur le comblement du fond de la cavité opératoire par des produits hémostatiques. Ceci va permettre non seulement d'agir directement sur la source hémorragique mais aussi leur stérilité va assurer l'effet antibactérien. Ils permettent d'obtenir une hémostase correcte même en absence de ligature. Ces matériaux sont spécialement efficaces pour stopper les hémorragies en nappe (veineuses) et les suintements post-opératoires. [23, 72]

Il est recommandé d'utiliser ces produits sans trop les comprimer dans l'alvéole, et s'assurer de les mettre sur un os suffisamment irrigué. [72].

##### **III.3.2.5.2.1. Les pansements hémostatiques résorbables**

Ils ont un rôle thrombogène par attraction des plaquettes, favorisant ainsi la formation du caillot sanguin. Ils ont l'avantage d'être biocompatibles, et ils se résorbent dans l'alvéole.

Vu que ces produits possèdent des efficacités variables entre eux, Magro-Ernica et col proposent une classification décroissante selon cette dernière. [73]

Composition	Nom commercial	Forme et présentation
Collagène d'origine bovine	Pangen® Collagene Z® Bleed-X® Antema® Curacol® Biocollagen®	Compresse Eponge Poudre
Gélatine d'origine porcine	Gelfoam® Gelita® Curaspon®	Eponge
Cellulose oxydée régénérée	Surgice® Curace® Tabotamp®	Gaze

**Tableau 9** : les pansements résorbables.

### III.3.2.5.2.1.1. Produits hémostatiques à base de collagène

Ils sont commercialisés sous plusieurs formes (poudre, compresse, cône ...). Les compresses et les cônes sont blancs, souples, biocompatibles, poreux, non cassables, mais résorbables dans un délai de **02** à **08** semaines selon la quantité introduite dans l'alvéole. Ils jouent un rôle thrombogène en accélérant l'adhésion plaquettaire ; Outre l'action hémostatique, le collagène permet une régénération osseuse plus rapide visible après **07** j. Ces matériaux ne doivent pas être utilisés en cas d'allergie, ils peuvent engendrer des réactions auto-immunes suite à leur propriété antigénique. [73, 74]



**Figure 24** – pansement hémostatique à base de collagène

### III.3.2.5.2.1.2. Eponges de gélatine

Elles sont sèches, souples, poreuses, et résorbables en un délai de **02** à **04** semaines. Leur mode d'action est méconnu, elles forment un bouchon gélatineux au contact du sang assurant l'arrêt de son écoulement. Ces éponges augmentent la surface de contact et créent une matrice qui facilite la formation du caillot. Elles doivent être enfoncées au fond de l'alvéole car elles empêchent la cicatrisation épithéliale. [23, 73, 74]



**Figure 25** – Éponge de gélatine

### III.3.2.5.2.1.3. Oxycellulose ou cellulose oxydée régénérée

C'est un pansement qui est fabriqué à base d'une pâte de bois. Présenté sous forme d'une gaze tricotée, blanche, sèche, poreuse, résorbable et non cassable. Son action hémostatique locale est purement mécanique par la formation d'une liaison entre l'hémoglobine et l'Oxycellulose, entraînant la constitution d'une masse gélatineuse brun noirâtre assurant l'arrêt du saignement. Ce pansement peut être suturé ou coupé sans se déchirer. Il a la capacité d'absorber plusieurs fois son poids en sang et il assure la protection du caillot. De plus, il est bactéricide grâce à son PH acide cependant, il peut irriter la plaie superficielle et retarder la cicatrisation, il doit être distant du fond de l'alvéole (risque d'ostéite), ainsi qu'il inactive la thrombine qu'on rajoute parfois pour optimiser l'action hémostatique. Il n'est pas allergique, car il ne contient aucune protéine animale. Et sa résorption est variable de 1 à 4 semaines. [23, 73, 74]



**Figure 26** - présentation d'un Surgicel.

### III.3.2.5.2.2. Colles chirurgicales hémostatiques

Elles ont trouvé leur place en médecine dentaire il y a **30** ans, elles assurent régulièrement un pansement parfaitement étanche. On utilise fréquemment les colles biologiques.

**Tableau 10 :** Les colles chirurgicales.

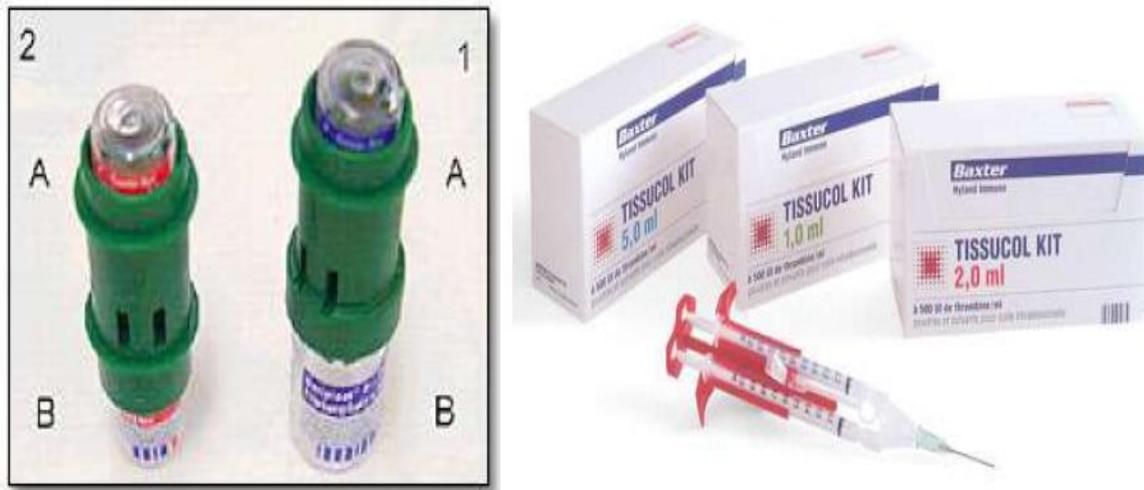
2. Colles chirurgicales			
Gélatine-résorcine-formol	Colle GRF	Pansement	Le formol entraîne la polymérisation de la résorcine en chaîne stable, qui emprisonne la gélatine; la polymérisation s'accompagne d'un durcissement du mélange
Cyanoacrylates	Epiglu <sup>®</sup> Histoacryl <sup>®</sup> (n-butyl-2-cyanoacrylate)	Ampoule plastique	La polymérisation se fait au contact de la vapeur d'eau de l'air. L'adhésion aux tissus résulte de la combinaison de forces mécaniques et chimiques. L'humidité de la surface d'application accélère la polymérisation mais diminue l'adhérence
Colles biologiques commercialisées	Tissucol <sup>®</sup> Beriplast <sup>®</sup> Hemaseel <sup>®</sup> Quixil <sup>®</sup> Bolheal <sup>®</sup> Biocol <sup>®</sup> ViGuard FS <sup>®</sup>	- Kit avec 2 solutions • Solution A - Fibrinogène humain - Fibronectine humaine - Aprotinine bovine - Facteur XIII - Plasminogène humain • Solution B - Thrombine humaine - Chlorure de calcium	Les colles de fibrine permettent de normaliser la phase finale de la coagulation

### III.2.3.5.2.2.1. Colles biologiques

Dites de fibrine, elles sont dérivées du plasma, se comportent comme des adhésifs tissulaires, elles sont biocompatibles, biodégradables, et n'entraînent aucun retard de cicatrisation. Ces produits se présentent sous forme de kit de **1,2** ou **5ml**. Il s'agit d'un gel blanc élastique, qui est obtenu par un mélange de deux solutions et vient consolider le caillot sanguin, cette consolidation est assurée en posant une petite quantité de colle sur le sang qui comble l'alvéole pour le stabiliser, puis suturer le tout afin de la maintenir en place. Il existe plusieurs types : <sup>[73]</sup>

- **Tissucol** ® peut être utilisé en per ou post opératoire, elle est présente en deux tubes prêts à l'emploi elle est appliquée en couche mince pour s'assurer d'une bonne hémostase. Elle peut engendrer des réactions allergiques
- **Biocol**® : dotée d'une action enzymatique, sa résorption est spontanée au bout de **15** jours. Elle est responsable de réaction allergique et elle est contre indiquée pendant la grossesse.
- **Bériplast** ® : celle-ci permet l'adhésion et le collage des tissus et encore elle renforce les sutures. Sa manipulation doit s'effectuer dans une zone sèche. Son indication est spécifiquement intra-lésion
- **Tisseels** ® : nécessite une manipulation particulière, et son cout est élevé.

Selon Tredwell et col (2006), Afin de libérer l'antibiotique lentement au site opératoire et éviter les infections post-opératoires tout en diminuant la résistance par voie systémiques des antibiotiques, ils peuvent être associés avec les colles biologiques. <sup>[73]</sup>



**Figure 27**– présentation de Tissucol en Kit.



**Figure 28** – TisseelLyo 2ml boite

### III.2.3.5.2.2.2. Colle gélatine-résorcine-formol ou colle GRF

Elles ont un concept basé sur la polymérisation d'un mélange de 03 composants. Ensuite leur mise en place dans l'alvéole déshabillée recouvert par une mèche résorbable qui va le protéger de l'action nécrotique du formol. Par la suite on met une autre mèche résorbable pour assurer la polymérisation. Ces colles peuvent être manipulées en milieu partiellement humide tout en créant un bouchon hémostatique dans l'alvéole, par conséquent, elles protégeant le caillot des traumatismes et de l'action fibrinolytique de la salive. Cependant, leur manipulation est délicate, et elles sont responsables de nécroses dues au formol qu'on pense le remplacer par un autre aldéhyde moins toxique, néanmoins le risque de nécrose persiste toujours. Ce pansement n'a pas le temps de se résorber totalement car il se décolle spontanément dans 2 à 3 semaines [73, 74]

### III.2.3.5.2.2.3. Cyanoacrylates ou butyl-cyanoacrylates

Elles se polymérisent en quelques secondes au contact de l'air. Elles sont biocompatibles et bactériostatiques mais leur pouvoir hémostatique est inefficace ainsi qu'elles provoquent un retard de cicatrisation. Pour cela, un mélange formé d'une gaze résorbable, de la thrombine et d'un anti fibrinolytique est mise en place dans l'alvéole dont le but est d'arrêter le saignement pendant quelques instants, puis une pastille de gaze résorbable est collée à la surface de la gencive et par capillarité la colle est appliquée sur la pastille. Ceci permet aussi d'éviter qu'elle se colle sur instruments et doigts aussi. Cette colle doit être manipulée à l'abri de l'humidité sur des surfaces parfaitement humides. Elle se détache au bout de **48 à 72 H**, et parfois plus précocement, mais ceci peut souvent s'accompagner de la reprise des saignements. [73, 74]



**Figure 29** –présentation d'Epiglu « cyanoacrylate »

### III.3.2.5.2.3. Le plasma riche en plaquette (PRP)

Cette technique est basée sur le prélèvement du sang du patient et la séparation de ses différents composants quelques jours avant l'acte, pour obtenir des plaquettes qui vont être conservées.

Selon Withman, on ajoute le PRP à une solution de la thrombine et le chlorure de calcium, l'ensemble est agité pour le transformer en gel. Par la suite ce gel est introduit au sein du site de l'intervention. Parmi les avantages de cette technique, elle permet une cicatrisation 02 à 03fois plus rapide, avec la multiplication des plaquettes fois 9 et leur activation sans aucune contamination croisée. [73]

### III.3.2.5.2.4. Thrombine en poudre ou en solution

Elle était d'une utilisation fréquente par les praticiens, dans le but de convertir le fibrinogène en fibrine et d'activer les plaquettes. Cependant elle est devenue interdite et contre-indiquée par plusieurs, en raison de l'effet pathologique immun de la thrombine de bovin. [74]

### III.3.2.5.2.5. Cire à os ou cire de Horsley

Elle est utilisée principalement en chirurgie osseuse pour arrêter le saignement osseux. C'est une cire stérile et non résorbable constituée d'un mélange de cire d'abeille 70% et de vaseline 30%. Elle agit par oblitération mécanique des canalicules osseux, où se loge les vaisseaux sanguins.

L'application de cette cire se fait au contact direct avec l'os hémorragique après avoir pris une petite boule et la tiédie. [75]



**Figure 30 :** Démonstration de l'utilisation de cire à os en vue d'arrêter un saignement au niveau de l'artère alvéolo-antrale.

L'inconvénient de l'utilisation de cette technique en post-extraction est le fait de retirer la cire quelques jours après l'intervention (3 à 5 jours), ce qui empêche la cicatrisation et pourra provoquer une infection secondaire. [72]

### III.3.2.5.3. Solutions hémostatiques

- **Les anti-fibrinolytiques :** [23, 73]

Ce sont des produits qui s'opposent à la fibrinolyse physiologique, le plus employés sont « Acide Tranéxamique et l'acide Epsilon Amino-caproïque ». Leur principale indication repose sur des syndromes fibrinolytiques hémorragiques ou traitement par fibrinolytique. Ils peuvent être utilisés soit topiquement en bain de bouche ou à l'aide d'une compresse imbibée de la solution

#### a.1. Acide Tranexamique (Exacyl®) :

Il est disponible en comprimés à **500mg** ou en solution à **5%**. Malgré que son efficacité soit remarquable lorsqu'il est utilisé en bain de bouche à raison de **4fois /jour** pendant 4 jours. Mais son action peut être potentialisée par des colles biologiques.

La posologie de l'adulte est de **2 à 4 g** par jour en **2 à 3** prises alors que chez l'enfant, elle est de l'ordre de **20 mg/kg/j**.

#### a.2. Acide Epsilon Aminocaproïque (Hémocaprol®, Capramol®) :

Il est utilisé aussi par voie systémique : parentérale ou en per os. D'après Paduvon et Col (2004), il peut être associé (en imbibant l'alvéole vide) à des colles biologiques, afin d'optimiser l'effet des adhésives. Par voie orale, on peut le prescrire en une posologie de **200 à 500 mg / kg / J** en **4 à 6** prises, à condition de ne pas dépasser **30 g/J**.



**Figure 23** – Présentation Exacyl ® solution injectable.

### III.3.2.5.4. Moyens et techniques de compression extrinsèques

#### III.3.2.5.4.1. Sutures [72]

Les sutures font suite à la compression intrinsèque et assurent le rapprochement hermétique des berges de la plaie et immobilisent la zone hémorragique, tout en évitant les tractions tissulaires et entraînent une bonne stabilisation du caillot sanguin fraîchement formé et l'arrêt du saignement par compression des tissus environnants.

Les sutures servent également à stabiliser et protéger les différents matériaux hémostatiques locaux au sein des tissus hémorragiques.

Le nombre des points de suture doit être de préférence limité afin de ne pas avoir excès de points sanglants.

- L'aiguille du fil de suture peut être de section ronde (déchire moins les tissus mais facilement déformable) ou triangulaire, de forme courbe qui est la plus employée, ou semi courbe ou droite,
- Le fil de préférence qu'il soit d'un diamètre moyen (3/0 ou 4/0) et moins susceptible de se desserrer, il peut être :

**Résorbable synthétique** : soit en acide polyglycolique qui est d'emploi aisé et sans réaction inflammatoire ou en polyglactine qui se résorbe en 45 jours par hydrolyse

Le plus employé en médecine dentaire est le Vicryl ®, dont sa tolérance est bonne et sa résistance à la traction est satisfaisante.

**Naturel non résorbable** : en soie noire ou en lin, il est souple mais mal toléré, il entraîne des inflammations précoces et sévères. L'ablation du fil de suture peut engendrer une reprise des saignements.

**Synthétique non résorbable** : en polyesters, sont les fils les plus utilisés en chirurgie buccale. [73]



**Figure 31.** Présentation du Vicryl.

#### **III.3.2.5.4.2. Les gouttières compressives**

En plus de leur effet protecteur du caillot et de la plaie, ses anciens dispositifs assurent une compression extra-alvéolaire en épousant intimement la forme de l'arcade et offrent un bon contrôle de l'hémorragie. [23]

Elles sont indiquées pour les patients qui présentent un trouble sévère de l'hémostase et en cas de complications hémorragiques postopératoires, le praticien peut l'utiliser dans d'autres cas. Elles sont posées après la mise en place des points de sutures. La gouttière est portée pendant **04** ou **05** jours, ceci en fonction de la cicatrisation alvéolaire. Divers matériaux peuvent être choisis pour la confection de ses gouttières.

##### **III.3.2.5.4.2.1. Gouttière hémostatique en résine thermo-polymérisable**

Préfabriquée au laboratoire à partir d'une empreinte à base d'alginate avant l'extraction des dents qui seront meulées après, sur modèle, cette gouttière permet de restaurer la fonction et limite la résorption osseuse (Atwood) en plus d'assurer une bonne cicatrisation. Elle pourra être rebasé par la suite avec une résine auto-polymérisable. [72, 73]

L'inconvénient de ces gouttières est le besoin d'une étape laboratoire, ça restreint son indication en cas d'urgence



**Figure 32** – gouttière en résine

### III.3.2.5.4.2.2. Gouttières en résine auto polymérisable

Réalisées soit sur modèle comme précédemment, soit directement en bouche suivant l'acte après avoir bien vaseliné d'abord la zone d'appuis ensuite la résine est appliquée, tout en être prudent afin de ne pas irriter la muqueuse. Une fois sa consistance est mastic, on la retire et on laisse la prise du matériau se continue.

Si le patient est déjà porteur de prothèse partielle adjointe, on peut demander au prothésiste de rajouter de la résine type *HydroCast®* ou *fitt de Kerr®* à l'endroit où la dent va être extraite

Ce dispositif présent un cout moins élevé que celui précédemment décrit. [73]

#### ❖ **Avantages et inconvénients de ses gouttières** [23, 73, 74]

- **Avantages :** Assurent une bonne compression ;

Limitent les résorptions osseuses ;

Protègent le caillot sanguin ;

Restaurent l'esthétique et les fonctions « masticatrice et phonatrice » ;

- **Inconvénients :** malheureusement leur efficacité reste limitée car :

\_ Il persiste toujours une suffusion hémorragique ;

\_ Bloquent partiellement le processus de cicatrisation de la paroi vasculaire.

\_ La nécessité d'une étape laboratoire, ce qui restreint leur utilisation en cas d'urgence

\_ Ne dispensent pas d'une régularisation ostéo-muqueuse

\_ Complications douloureuses possibles peuvent être survenues

### III.3.2.5.4.2.3. Gouttières en élastomère-silicone

Elles sont dites extemporanées, pour leur confection nous utilisons un silicone lourd (optosil®, silaplast®, coltexcompact®...) renforcées par des élastomères de synthèse pour augmenter leur stabilité. Après malaxage, on met le bourrelet obtenu entre les arcades dentaires tout en demandant au patient de serrer ses dents jusqu'à prise du matériau. [23, 73]

- **L'avantage** de ses gouttières est la facilité de mise en œuvre en bouche en cas d'urgence et elle ne provoque aucune irritation

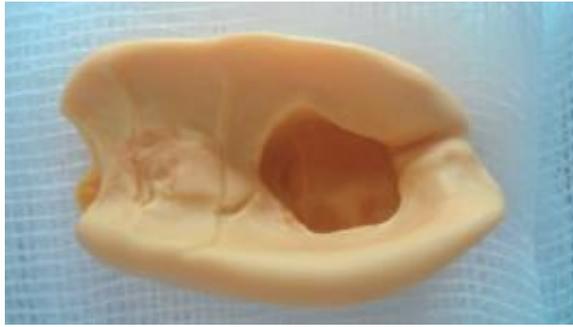
- **Inconvénient :** sont moins rigides que les autres gouttières, nécessite la présence de dents adjacentes [76]

Son port dans la cavité buccale est astreignant et peu stable.

Elles sont rapidement dégradables [23, 73]



**Figure 33.a:** gouttière en Optisil



**Figure 33.b :** l'intrados de la gouttière

#### III.3.2.5.4.2.4. La gouttière réalisée à base de mèche de gaze et de cyanoacrylate

Les cyanoacrylates posés directement dans l'alvéole dentaire, technique utilisée auparavant, ne permet pas d'acquiescer une bonne hémostase car la présence d'une grande quantité de colle dans l'alvéole retarde la cicatrisation. Cette dernière est dû à la résorption lente des cyanoacrylates qui en plus de ça, ont une capacité hémostatique inefficace.

Pour cela d'autres nouvelles techniques d'utilisation des cyanoacrylates dans une compression alvéolaire ont été proposés.

Après la pose d'une mèche de gaze résorbable dans l'alvéole puis suturer, cette nouvelle méthode consiste à la réalisation de gouttière basée sur une membrane de gaze découpée en forme de l'alvéole, imbibée de cyanoacrylate (Histoacryl® et Epiglu®) et la mettre en place en extemporanée. On réalise des sutures à résorption rapide afin de maintenir la gouttière. Cette dernière se décolle spontanément après quelques jours (entre 5 et 15 jours) mais si cette dernière va déranger le malade, elle sera déposée en 8 jours. [74, 76]

➤ **Avantage** de cette gouttière :

- Aucune chute du caillot après d'avoir enlevé la gouttière n'a été marquée.
- Lors de l'acte opératoire, Aucune coulure de colle n'a été constatée
- Pas d'infection postopératoire nécessite l'ablation de la gouttière, ni brûlure muqueuse sur le site concerné. [76]



**Figure 34 (a et b) :** montrant une gouttière en mèche de la gaze et de cyanoacrylate avant et après durcissement complet de la colle.



**Figure 34.c :** aspect de la membrane après 8jours



**Figure 34.d :** Aspect après ablation de la gouttière

#### **III.3.2.5.4.3. Les pansements parodontaux <sup>[77]</sup><sup>[78]</sup>**

Ils permettent d'assurer la cicatrisation du site chirurgical en post-opératoire, la protection du site, la pérennité de l'hémostase, la réduction de la douleur post-opératoire et empêche la formation du tissu cicatriciel hyperplasique.

Les pansements parodontaux ont un mode d'action mécanique par compression et maintient en place les tissus sous-jacents. Leur rétention est majoritairement mécanique, par invagination entre les embrasures dentaires ce qui rend son utilisation impossible en cas d'édentation totale.

Il existe plusieurs types de pansements parodontaux avec ou sans eugénol. Pour limiter la toxicité tissulaire on opte pour les produits sans-eugénol à titre d'exemple : Wonder-Pak<sup>®</sup> et Coe-Pak<sup>®</sup>.



**Figure 35** –photographie d'un pansement chirurgical de type Coe-Pak<sup>®</sup> après chirurgie parodontale.

Il est plus fiable d'utiliser les colles biologiques chez les patients à risque hémorragique majeur, au lieu d'utiliser les pansements parodontaux à cause de leur faible pronostic de maintien dans le temps et leur capacité adhésive limitée.

#### **III.3.2.5.5. Nouvelles molécules : les nano- colles** <sup>[72]</sup> <sup>[79]</sup>

Cette méthode est basée sur l'utilisation des solutions contenant des nanoparticules de silice.

L'objectif est de permettre la liaison entre les deux berges de la plaie grâce au réseau moléculaire de particules de silice, après l'avoir appliqué de part et d'autre de la plaie, permettant ainsi d'établir une bonne connexion entre eux et d'avoir une excellente capacité adhésive sans réaction chimique.

Des essais cliniques s'imposent pour vérifier la non-toxicité et la faisabilité de ces techniques.



**Figure 36** – photographie illustrant l'utilisation de nano-colle de silice en remplacement du fil de suture pour refermer une plaie cutanée.

#### **III.3.2.5.6. La cautérisation**

Utilisée en cas d'échec des procédés préalablement cités pour contrôler le saignement per opératoire et post opératoire.

Il existe différentes méthodes : le laser et l'électrocoagulation

##### **III.3.2.5.6.1. Le laser** <sup>[73,80]</sup>

- Le mécanisme d'action :

Le laser agit en vaporisant les tissus et décontaminant la zone et ceci par la transmission de l'énergie du faisceau au tissus.

- Les types de lasers :

Dans le monde des lasers, l'existence de plusieurs composants chimiques et longueurs d'ondes permet d'en distinguer différents types :

Type de laser	Constituants chimiques	Tissus concernés
Lasers à gaz	-CO <sub>2</sub> -Argon	Mous
Lasers à semi-conducteurs	-Diode	Mous
Lasers à solides	- <u>Nd : YAG</u> Néodymium: Yttrium-Aluminium- Garnet  - <u>Er: YAG</u> Erbium: YAG  - Er, Cr: YSGG Erbium, chromium: Yttrium-Scandium- Gallium-Garnet	Mous  Mous et durs (dentaires et osseux).

**Tableau 11** : Différents types de laser. D'après Lis et col 2007

- Les avantages du laser :
  - Non invasif.
  - Diminue la douleur per et post opératoire.
  - Effet hémostatique.
  - La capacité d'agir sur les tissus mous et durs et il permet d'éviter l'application de colles et sutures.



**Figure 37** : Présentation laser Er : YAG

### III.3.2.5.6.2. L'électrocoagulation <sup>[80]</sup>

Elle correspond à la coagulation des tissus et des vaisseaux sanguins par l'application d'une chaleur vive, à travers le passage d'un courant électrique au niveau de la plaie au moyen d'un bistouri électrique, assurant ainsi l'hémostase.

Cette méthode peut engendrer des dommages au niveau des tissus adjacents comme la nécrose osseuse ou tissulaire.

Le générateur de 240V induit ce courant qui passe par une électrode active (en forme de pointe), traverse le tissu et revient au générateur par une électrode neutre (surface large servant de masse).

Il existe deux systèmes :

- Le système mono polaire :

Le générateur envoie un courant à la prise rouge par l'électrode active tenue par le praticien, et l'électrode large reliée à la prise noire du générateur est mis contre le patient, la prise noire est reliée à la terre. <sup>[80]</sup>



**Figure 38**—Système mono polaire d'électrocoagulation

- Le système bi polaire :

Le générateur contient deux sorties semblables et il alimente une pince à alimenter. <sup>[80]</sup>

### III.3.2.5.7. Substitutifs transfusionnelles <sup>[73]</sup>

Cette technique n'est indiquée que pour les cas où la perte sanguine est supérieure à 20% (1000 à 1200 ml)

La transfusion ne permet pas de transfuser le sang, mais ses produits de fractionnement.

➤ **Concentrés plaquettaires :**

Il est pris soit d'un prélèvement ou d'un don direct de plaquette par la cytophérèse. Il doit être conservé 2 à 3 jours à 22c°. Après 3h le nombre de plaquettes est augmentée et dure 5 à 6 jours donc indiqué pour arrêter l'hémorragie chez les thrombopénies et les thrombopénies majeurs.

➤ **Concentrés de facteur de coagulation :**

Réserver aux hôpitaux, Les facteurs peuvent être fractionnés du plasma humain, dit facteur non recombinant (tableaux XX) sont utilisés chez les patients atteints d'un

déficit constitutionnel en facteurs de coagulation ou encore synthétise à partir des gènes codants les facteurs, dit facteur recombinant (FVIIa ou rFVIIa, FVIIIa et FIXa).

Le facteur	La demi-vie	La concentration minimale pour assurer l'hémostase	Fraction concentré injectable
VWF	24 h	20/50 %	Concentré de facteur VWF
FI	3 à 4 jours	1 g/l	Fibrinogène
FII	3 à 5 jours	40 %	PPSB
FV	24 h	10 à 25 %	Néant
FVII	4 à 6 h		Concentré du FVII
FVIII	12 h	20 à 50 %	Concentré du FVIII
FIX	12 h	20 à 50 %	Concentré du FXI
FX	36 à 48 h	20 à 50 %	PPSB
FXI	2 à 4 jours		Néant
FXIII	6 jours	1 à 2 %	Fibrogammine®

**Tableau 12 :** Les facteurs de coagulation et leurs traitements substitutifs.

- **Plasma riche en plaquettes PRP :**  
Administer en IV (voir les moyens d'hémostase)
- **Plasma frais congelé PFC :**  
Il intéresse les facteurs II, V, VII, IX, X, XI, XII, XIII, sous forme d'unité 150 à 200 ml à 30 c°. Indiquer en dernier intention en cas d'hémorragie par déficits graves de tous les facteurs de coagulation, coagulation sévère ou déficit rares comme le facteur V ou XI.
- **Le cryprécipité :**  
Préparer à partir de PFC, il contient les facteurs VIII, Willebrand XIII, fibronectine. Il prend aussi son indication en cas des hémophilies A légères ou maladie de Willebrand.

### III.3.3. En post-opératoire

#### III.3.3.1. Précautions de la prescription médicamenteuse

La prescription médicamenteuse fait partie intégrante de l'arsenal thérapeutique de l'odontologiste. Face à la polymédication, ou à l'automédication des patients, l'attention portée à la prescription médicamenteuse se doit, aujourd'hui plus qu'hier, d'être renforcée. [81]

La prescription doit aussi être cohérente avec l'acte réalisé et doit prendre en compte l'état général du patient. [82]

Enfin une attention toute particulière devra également être portée aux interactions physico-chimiques existantes entre les médicaments prescrits, car celles-ci, cliniquement significatives, se traduisent classiquement par une diminution de l'effet thérapeutique des médicaments ou une augmentation du risque d'apparition de leurs effets indésirables. [81]

##### III.3.3.1.1. Vis-à-vis des antibiotiques

Aucune interaction médicamenteuse d'un antiagrégant plaquettaire avec une classe d'antibiotiques utilisées en odontostomatologie n'a été reportée dans la littérature.

##### III.3.3.1.2. Vis-à-vis des anti-inflammatoires

###### A- Stéroïdiens (Glucocorticoïdes)

- Aspirine :

Association déconseillée des anti-inflammatoires stéroïdiens (sauf hydrocortisone) avec des doses d'acide acétylsalicylique supérieures à 1 gramme par prise et/ou 3 grammes par jour, car il y a une majoration du risque hémorragique. [84]

###### B- Non-stéroïdiens

- Aspirine

L'administration concomitante d'aspirine et d'AINS (en particulier l'Ibuprofène et le Naproxène) entraîne un défaut d'inhibition de la COX-1 par l'Aspirine.

L'Ibuprofène et l'aspirine sont en compétition pour une fixation réversible à la COX-1 sur un site d'ancrage commun (arginine 120), mais l'Ibuprofène n'a qu'une action transitoire sur l'activité de la COX-1 par un mécanisme allostérique empêchant l'acide arachidonique d'accéder au site catalytique de l'enzyme

La demi-vie plasmatique plus longue de l'ibuprofène comparée à l'aspirine lui confère un autre avantage dans cette compétition qui empêche l'aspirine d'exercer son inhibition irréversible de la COX-1 par acétylation de la Ser529.

Lorsque l'ibuprofène est éliminé, la COX-1 plaquettaire n'est plus inhibée. Si la prise d'ibuprofène précède celle de l'aspirine et est répétée plusieurs jours consécutifs, une proportion de plus en plus importante des plaquettes aura une COX-1 active [83]

- Clopidogrel

Une étude clinique réalisée chez des volontaires sains a montré que l'administration concomitante de clopidogrel et de naproxène augmente la fréquence des hémorragies digestives

occultes. Cependant, en raison du manque d'études d'interactions avec d'autres AINS, il n'est pas actuellement clairement établi si le risque d'augmentation de saignements gastro-intestinaux existe avec tous les AINS. Par conséquent, l'association clopidogrel/AINS y compris les inhibiteurs de la Cox-2 impose la prudence. <sup>[84]</sup>

- Prasugrel

L'administration concomitante d'un traitement chronique par AINS n'a pas été étudiée. Compte tenu de la possibilité de risque accru de saignement, les AINS en traitement chronique (y compris les inhibiteurs de la COX-2) doivent être coadministrés avec précaution.

L'aspirine peut être administré de manière concomitante avec les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 (CYP) (y compris les statines), ou les médicaments qui sont des inducteurs ou inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450. Efient peut également être administré de manière concomitante avec l'ASA, l'héparine, la digoxine, et les médicaments qui augmentent le Ph gastrique, y compris les inhibiteurs de la pompe à protons et les antagonistes des récepteurs H2. Bien que non étudié dans des études d'interaction spécifiques, Efient a été coadministré dans l'essai clinique de phase III avec l'héparine de bas poids moléculaire, la bivalirudine, et les inhibiteurs aux récepteurs GPIIb/IIIa (aucune information disponible concernant le type d'inhibiteurs GPIIb/IIIa utilisé) sans preuve d'interactions <sup>[84]</sup>

- Ticlopidine

Majoration du risque hémorragique (addition des activités antiagrégantes plaquettaires et des effets des AINS sur la muqueuse gastroduodénale). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. <sup>[84]</sup>

- Dipyridamole

Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

Ibuprofène : des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet antiagrégant plaquettaire d'une faible dose d'aspirine lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Toutefois, les limites de ces données ex vivo et les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique, ne permettent pas d'émettre de conclusion formelle pour ce qui est de l'usage régulier de l'ibuprofène ; par ailleurs, en ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable. <sup>[84]</sup>

#### **III.3.3.1.3. Vis-à-vis des antalgiques**

Aucune précaution à prendre <sup>[84]</sup>

#### **III.3.3.1.4. Vis-à-vis des antifongiques**

Aucune précaution à prendre <sup>[84]</sup>

#### **III.3.3.1.5. Vis-à-vis des antiviraux**

Aucune précaution à prendre <sup>[84]</sup>

### III.3.3.1.6. Vis à vis des anxiolytiques

Aucune précaution à prendre <sup>[84]</sup>

### III.3.3.1.7. Vis-à-vis d'autres interactions médicamenteuses

- Correcteurs d'hyposialie

Aucune précaution à prendre. <sup>[84]</sup>

- Clopidogrel et Inhibiteurs de la pompe à protons (Oméprazole) :

Quelques études ont suggéré que l'association Oméprazole et Clopidogrel aurait des conséquences cliniques et la FDA a émis des recommandations de prudence quant à la prescription de Clopidogrel et d'inhibiteurs de la pompe à protons <sup>[83]</sup>

L'administration de 80 mg d'oméprazole en une prise par jour, soit en même temps que le clopidogrel, soit à 12 heures d'intervalle, a diminué l'exposition au métabolite actif de 45 % (à la dose de charge) et de 40 % (à la dose d'entretien). L'inhibition de l'agrégation plaquettaire a également diminué, de 39 % (à la dose de charge) et de 21 % (à la dose d'entretien). Une interaction similaire est attendue avec l'ésoméprazole.

Par mesure de précaution, l'association d'oméprazole ou d'ésoméprazole doit être déconseillée. <sup>[84]</sup>

- Ticagrelor et inhibiteurs de la CYP3A

Les cytochromes P450 (CYP) sont des enzymes ubiquitaires intervenant dans le métabolisme de substrats endogènes ou exogènes, notamment médicamenteux. Ils se répartissent en familles (CYP 1-2-3) et sous-familles (CYP 1A – 2C – 2D – 3A).<sup>[85]</sup>

L'administration concomitante de des inhibiteurs de la CYP3A et du Ticagrelor a multiplié par 2,4 la C<sub>max</sub> du Ticagrelor et par 7,3 son aire sous la courbe (ASC). La C<sub>max</sub> et l'ASC du métabolite actif ont été diminuées de respectivement 89 % et 56 %. Les autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que le Kétoconazole, la Clarithromycine, auraient probablement des effets similaires et donc l'administration concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A4 avec le Ticagrelor est contre-indiquée.<sup>[84]</sup>

En conclusion, la co-administration de Ticagrelor avec des inhibiteurs du CYP3A tel le Kétoconazole entraîne une exposition plus élevée au Ticagrelor et une exposition plus faible à son métabolite, AR-C124910XX.

L'ampleur de ces effets suggère que les inhibiteurs modérés du CYP3A peuvent être coadministrés avec le Ticagrelor sans qu'il soit nécessaire de modifier la dose de Ticagrelor. En revanche, la co-administration de Ticagrelor avec de puissants inhibiteurs du CYP3A n'est pas recommandée.<sup>[86]</sup>

- Myorelaxants

Aucune précaution à prendre <sup>[84]</sup>

Molécule	Interaction	Complications	Niveau de contrainte
<b>Aspirine</b>	AINS - Ibuprofène - Naproxène	Majoration du risque hémorragique et du risque ulcérogène et hémorragique digestif. Surdosage et majoration du risque hémorragique	CI
			CI
	- Aspirine		CI
<b>Clopidogrel</b>	AINS (Naproxène)	Risque d'augmentation de saignements gastro-intestinaux	Précaution d'emploi
	Inhibiteurs de la pompe à protons	Diminution de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire.	Association déconseillée
<b>Ticagrelor</b>	Inhibiteurs de la CYP3A	Diminution du métabolite actif du Ticagrelor et donc à l'efficacité du Ticagrelor	Association déconseillée
			Association déconseillée
<b>Prasugrel</b>	AINS	Risque accru de saignement (Cas de prise prolongée)	Précautions d'emploi
<b>Ticlopidine</b>	AINS	Majoration du risque hémorragique	Association déconseillée
<b>Dipyridamole</b>	AINS (Ibuprofène)	Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif. (Cas de prise prolongée)	A prendre en compte

**Tableau 13** : Essentielles interactions médicamenteuses

### III.3.3.2. Conseils et surveillance post-opératoire

La période postopératoire est l'une des étapes cruciales dans la prise en charge des patients sous AAP, pour cela il est important de rester vigilant et joignable dans la période qui suit l'acte chirurgical. Une surveillance à 24 ou 48h ou un simple contact téléphonique sont recommandés afin de vérifier la bonne observance.

Cette étape comporte une surveillance, des conseils postopératoires et des consignes précises sur la conduite à tenir lors d'un saignement postopératoire.

L'ensemble des conseils post-opératoires et des consignes doit être adapté à chaque patient, à son niveau de compréhension et à l'organisation des structures d'urgence dans une région donnée. Un modèle d'informations et de conseils postopératoires, pouvant être remis au patient en fin d'intervention. <sup>[2]</sup>

- Il est préférable de prendre une alimentation molle et tiède afin de limiter toute irritation pouvant s'occasionner sur les sites d'avulsion.
- Il est également préférable de ne pas boire de liquide à l'aide d'une paille, le mouvement d'aspiration peut déloger le caillot sanguin et retarder la cicatrisation en causant une alvéolite.
- Il est conseillé de poursuivre son hygiène buccale habituel car la plaque dentaire retarde la cicatrisation muqueuse.
- Il est important de retarder l'utilisation de bains de bouche au lendemain de l'intervention, et cela dans le but de ne pas déstabiliser le caillot.
- Il faut éviter de cracher pour les mêmes raisons précédentes.
- Il est interdit de fumer ou boire de l'alcool jusqu'à cicatrisation muqueuse complète, soit deux à trois semaines plus tard, dans le but de réduire le risque d'infection et de saignement postopératoire par phénomènes irritatifs locaux.

En cas de complications saignantes :

- Il est primordial de ne mordre que sur une compresse stérile, éventuellement imbibée d'eau oxygénée.
- Si le saignement ne cède pas ou si celui-là s'aggrave, joindre le praticien immédiatement.

En plus de ces conseils, il est intéressant de lui remettre un compte rendu détaillant l'intervention, le type d'hémostase et la prescription post opératoire <sup>[82]</sup>

Il est également utile de préconiser ou d'éviter certains aliments car de nombreuses plantes ou aliments possèdent un effet antiagrégant plaquettaire plus ou moins marqué. On peut citer le gingembre, l'ail, le ginkgo, le ginseng, le piment, la prêle, le saule, le soja, le pissenlit, la reine des prés...

Certaines plantes possèdent des propriétés fibrinolytiques (ananas, fucus, oignon) d'autres inhibitrices de la thrombine (curcuma, réglisse, fucus) mais leurs mécanismes ne sont toujours pas élucidés. <sup>[87]</sup>

### III.3.3.3. Contrôle

Une prise de contact dans les 24-48h suivant l'intervention peut être intéressante afin de s'assurer des suites opératoires et de la bonne mise en application des conseils par le patient, ensuite un rendez-vous de contrôle sera programmé 7 jours après l'intervention, pour déposer les éventuelles sutures, et objectiver la cicatrisation. [2]

### III.3.3.4. Complications hémorragiques

Les complications hémorragiques après une intervention de chirurgie buccale, parodontale ou implantaire chez les patients sous AAP, sont le plus souvent d'origine locale et sont de bon pronostic.

Face à une hémorragie post opératoire, il faut s'attacher à mettre en évidence sa cause, qui est la plupart du temps multifactorielle, les causes les plus fréquentes d'hémorragie postopératoire sont :

- Une mauvaise technique chirurgicale, l'absence d'une hémostase chirurgicale adaptée.
- Une mauvaise compliance de la part du patient par le non-respect des consignes du praticien : succion, pulsion linguale, brossage traumatique... [56]

Il est exceptionnel qu'un patient soit adressé aux urgences pour un saignement directement lié à la prise d'AAP. [2]

Dans tous les cas, un nouvel examen minutieux doit être entrepris, de l'interrogatoire à l'examen clinique. [82]

Le traitement curatif d'une hémorragie postopératoire repose essentiellement sur une prise chirurgicale de l'hémostase locale et surveillance clinique. En cas d'échec de la reprise de l'hémostase locale ou d'atteinte de l'état physique du patient, un transfert en milieu hospitalier est recommandé. [2]

## Conclusion

En chirurgie orale, les patients traités par les agents antiplaquettaires consultent souvent pour des soins qui peuvent avoir une incidence sur leur état général si la prise en charge n'est pas bien étudiée. Ceci impose une connaissance parfaite des précautions tirées des dernières recommandations et destinées à prévenir les risques encourus par ces patients.

Connaitre le processus physiologique et pathologique de l'hémostase primaire permet de comprendre le mécanisme d'action des AAP. Ils peuvent être prescrits en monothérapie ou bithérapie et cette prescription est capable d'augmenter le risque hémorragique en chirurgie orale.

La prise en charge de ces patients a considérablement évolué ces dernières années, car elle est aujourd'hui fondée sur un interrogatoire médical rigoureux et impose une collaboration avec le médecin traitant (cardiologue, neurologue...).

Il est actuellement recommandé de ne plus interrompre le traitement en préopératoire ceci peut mettre en danger le pronostic vital du patient, la poursuite du traitement par AAP est envisageable pour la totalité des situations cliniques rencontrées en odontostomatologie, mais un certain nombre de précautions s'impose tels que la parfaite maîtrise des mesures de l'hémostase chirurgicale locale ou adresser le patient à un service hospitalier (dans le cas de risque hémorragique élevé ou de complications) ainsi que les conseils et la surveillance postopératoires.

## Bibliographie

- [1] M. Brouri et al. Facteurs de risque cardio-vasculaire en Algérie. Une analyse du sous-groupe de l'étude Africaine / Middle East Cardiovascular Epidemiological. Annales de Cardiologie et d'angiologie (67)2018 ;61-6.
- [2] J. Samson, C. Mauprivez, A. Alantar. Prise en charge des patients sous agents antiplaquettaires en odontostomatologie Recommandations. Med Buccale Chir Buccale. 2005 novembre ; 11(2) :55-76.
- [3] Delabesse E. Correj. Ysebaert L. Laharrague P. Laurent G. Séméiologie Hématologique. DCEM1 – Hématologie. Faculté de Médecine Toulouse-Rangueil. Fév 2010
- [4] Silbernagl S. Despopoulos A. auteurs. Atlas de poche de physiologie. 4ème éd. MÉDECINE SCIENCES FLAMMARION. Décembre 2008 ; 532.
- [5] Bellucci S. Physiologie de l'hémostase primaire. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris), EMC-Hématologie,13-019-A-05. 2002
- [6] Cramer -Bordé E. Production plaquettaire : régulation cellulaire et moléculaire, EMC 2008 :10.
- [7] Sébahoun G, Hématologie Clinique et biologique, Rueil- Malmaison : Arnette, 2005 :578.
- [8] De Ravel T, Doghmi K. Physiologie de l'hémostase. EMC-Dentisterie (Elsevier Masson, Paris). 2004 ; 11 :71-81.
- [9] Welsch U, auteur. Précis d'histologie. Paris : Lavoisier ;2003.
- [10] Emmerich J, auteur. Maladies des vaisseaux. Vélizy-Villacoublay:Doin initiative santé; 1998.
- [11] AntarAsmaa, AoudjSouad, Bachouti Amina, Benchaoui Ahmed. Les troubles de l'hémostase en odontostomatologie. Mémoire de fin d'étude Pour l'obtention du TITRE de DOCTEUR EN MÉDECINE DENTAIRE. Université de Blida I. Présentée et soutenue publiquement 2017.
- [12] Le Larousse médical. Larousse- France. Février 2012 ; 1264.
- [13] Morange. PE et al. Introduction à la démarche diagnostique de l'hémostase. EMC. 2014 ;9(4)
- [14] Samama M. Hémostase et thrombose du diagnostic au traitement. 2nd éd : Elsevier Masson ; 2008.
- [15] Harif M, Auteur-Professeur d'hématologie. Hémostase : de la physiologie à la pathologie, Casablanca. 2007 Mai.
- [16] Er-Raji S, EL Harti K, EL Wady W. Gestion du risque hémorragique chez le cardiopathe en odontologie chirurgicale, première partie : maladies thromboemboliques et leurs médicaments. Web Journal du Dentiste ; 7 : 18-24.
- [17] Nizamaldin Y, Abi Najm S, El Hage M, Samson J. Hémostase locale en chirurgie oral. 1ère partie : physiologie de l'hémostase. Med Buccale Chir Buccale. 2012 Jan 12 ; 18 :119-127.

- [18] Arnoux D. Hémostase primaire. In : Sébahoun G. Hématologie. Paris : MEDSI/Mc-GRAW-HILL; 1990.p383-386.
- [19] Yassine N, Semaan AN, Mar EH, Jacky S. Hémostase local en chirurgie orale. 1 er partie : physiologie de l'hémostase. Med buccal Chir buccal. 2012 ;18(2) :119\_127.
- [20] Chéze S. Hémostase normale.in : Leporrier M, éditeur. Hématologie. Paris : initiative santé ; 1999.p241-253
- [21] Huisse MG, Faille D, Ajzenberg N. Exploration de l'hémostase primaire. EMC-Hématologie (Elsevier Masson SAS, Paris). 2015 ; 10(1) :1-7 [Article 13-019-A-10].
- [22] Frotin T. Descroix V. Fricain J.C, éditeurs. Analyses biologiques d'intérêts en odontologie : prescrire et interpréter pour les pathologies générale et lésion de la muqueuse buccale. Paris : CDP ; 2014.
- [23] H. Boukais, W. Zerrouki, F. Saimellah, R. Aouameur, Antithrombotiques et odontostomatologie, 28-200-C-50, (2013).
- [24] <https://www.healthline.com>
- [25] Le Breton G. Traité de sémiologie et clinique odonto-stomatologique. Mars 1997. ERREUR PERIMES Groupe CDP. 529 : 445-446.
- [26] Morin Y. Petit Larousse de la médecine. 2ème éd. Paris ; 2002.
- [27] Sedrati L. Etude de pratiques de médecine générale dans la prise en charge des thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs. THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE. Université Paris Diderot. Présentée et soutenue publiquement en 2015.
- [28] Janas A. Evaluation de la pratique clinique des médecins généralistes de la région de Midi Pyrenees concernant la prescription du bilan étiologique dans la maladie thromboembolique veineuse. THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE. Université Toulouse III – PAUL SABATIER. Présentée et soutenue publiquement 2015.
- [29] Schved JF. Thrombose et Hémopathie Revue du Praticien Département d'Hématologie biologique Hôpital Saint-Eloi CHU Montpellier.
- [30] Mismetti P, Decousus H. Thrombose et agents antithrombotiques. In : Giudeceli JF, Berdeaux A, Advenier C, professeurs. Médicaments cardio-vasculaires et respiratoires. Paris: Hermani ;1998. p 265-292.
- [31] Robert S, Hillmon, Kenneth A, Ault, Henry M, Rinder. Hématologie : en pratique clinique Guide de diagnostic et de traitement. Paris : Flammarion SA ; 2007.
- [32] MeradBoudia K. Professeur. Thérapeutique d'urgence. In : Urgences cardio-vasculaires. Alger : Thala ; 2013. P319-328.

- [33] Bellemain A, Collet JP, Montalescot G. Nouveaux antiagrégants plaquettaires. Presse Med (Elsevier Masson SAS, Paris). 2008 Juin ; 37 :1055-1068.
- [34] Belhomme N et al. Aspirine : indications et utilisation durant la grossesse. Emc médecine interne et grossesse. Dec 2017 ;38(12) :825-832.
- [35] Fontana P, Reny JL. Des anciens aux nouveaux antiplaquettaires. La lettre de la pharmacologie. Juillet 2012 ; 26(3) 83-87.
- [36] Gaussem P, Ajzenberg N. Traitements antiplaquettaires. Emc-Traité de médecine. Jan 2015 ; 10(1)1-9.
- [37] Société française de médecine vasculaire (SFMV), du Collège des enseignants de médecine vasculaire (CEMV) et du Collège français de pathologie vasculaire (CFPV). Traité de médecine vasculaire : maladies veineuses lymphatiques microcirculatoires. Thérapeutiques. Paris : Elsevier Masson ;2011. P960.
- [38] Elfitesse S. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie : La résistance aux antiplaquettaires. Université Mohammed V. faculté de médecine et de pharmacie -rabat-. 2009.
- [39] Haute Autorité de Santé (HAS). Guide Affection de longue durée Artériopathie Oblitérante des membres inférieurs. France. Mars 2007
- [40] Dorosz P. Guide pratique des médicaments. Maloine. 20e édition Nov 2000. P1778.
- [41] Dechavanne.M, Wautier.JL. Utilisation des médicaments antiplaquettaires en pratique médicale courante. Sang Thrombose Vaisseaux ; 1991, N° spécial : 16-22
- [42] Franchi F, Parck Y, Rollini Y, et al.EMC. Novel Antiplatelet Agents: The Current State and What Is Coming Down the Pike. EMC.2015 Nov-Déc ;58(3) :267-277.
- [43] Libersa C, Bordet R, Caron J. Médicaments anti-agrégants plaquettaires. In : Guérin F, professeur de travaux des universités. Cardiologie : examen paracliniques, thérapeutique, pharmacologie, question d'internat. Vélizy-Villacoublay :doinéditeurs ; 1997. P151-154.
- [44] Kogushi M. et Al. Oral administration of the thrombin receptor antagonist E5555 (Atopaxar) attenuates intimal thickening following balloon injury in rats. Cardiovascular Pharmacology. European Journal of Pharmacology. Vol 666; September 2011. P158-164.
- [45] Vorapaxar - Zontivity. ClinicalKey. Elsevier Masson. Jan 2020.
- [46] Morrow.D.A. et al. Vorapaxar in the Secondary Prevention of Atherothrombotic Events. New England Journal of Medicine April 12, 2012 366(15): 1404.
- [47] Bonaca M.P. Morrow D.A. SCH 530348 : a novel oral thrombin receptor antagonist. Future Cardiology. 2009 5:5, 435-442.

- [48] Baker. N.C. et al. Overview of the 2014 Food and Drug Administration Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Meeting About Vorapaxar. American Heart Association, Inc. Vol 130. Oct 2014.
- [49] Boudali L. Médicaments du système cardiovasculaire et les médicaments indiqués dans la thrombose. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Pole de cardiovasculaire.13/11/2015
- [50] Journal of the American College of Cardiology. 2012-03-27, Volume 59, Num 13, P ; E1544-E1544, 2012
- [51] (Wurster T. Atopaxar. A novel player in antiplatelet therapy?.US National Library of Medicine National Institutes of Health. Hamostaseologie. 2012;32(3):228-33
- [52] Moschonas I.C. et Al. Protease-activated receptor-1 antagonist in long-term antiplatelet therapy. Current state of evidence and future perspectives. International Journal of Cardiology. Vol 185 ;15 April 2015, P9-18.
- [53] Selloum E. Faure S. Médicaments d'hématologie. In : Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique. Elsevier Masson ; 2015. P122-129]
- [54] Marret E, Monteiro P. Patient sous anticoagulants et antiagrégants. 53 congrès national d'anesthésie et de réanimations. SFAR. 2011
- [55] Rochat S;Büla C. Anticoagulation orale chez les personnes âgées. Revue médical suisse. 2005 ;1.
- [56] Société française de la chirurgie orale (SFCO), société française de cardiologie, groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP). Recommandation gestion péri opératoire des patients traiter par antithrombotique en chirurgie orale. Argumentaire. Med buccal Chir buccal. 2015 ;21 : S15-S18
- [57] VilahurG ;Badimon L. Antiplatelet properties of natural products.EMC- Vascular Pharmacology. Octobre2013;59:67-75.
- [58] Brennan Y, Levadeb, M, Ward C.M. Acquired platelet function disorders. EMC Thrombosis Research. Janvier 2019.
- [59] Association dentaire française ADF. Risques médicaux :guide de prise en charge par le chirurgien-dentiste. Paris :ADF ;2013.
- [60] Ockerman A, Bornstein M.M. Leung Y.Y et al. Incidence of bleeding after minor oral surgery in patients on dual antiplatelet therapy: a systematic review and metaanalysis. Journal of oral and maxillofacial surgery. January 2020;49(1): 90-98.
- [61] Bence D\_ezsi B, Koritsanszky L, Braunitzer G et al. Prasugrel Versus Clopidogrel: A Comparative Examination of Local Bleeding After Dental Extraction in Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy. Journal of oral and maxillofacial surgery. Octobre 2015;73(10):1894-1900.
- [62] Zunzarren R, others. Guide clinique d'odontologie. Elsevier HealthSciences; 2011.

- [63] A. Ibourk, L. Kissi, I. Ben Yahia [en ligne]. Casablanca. C2018. Disponible sur : <https://www.lecourrierdudentiste.com/>
- [64] Mohamed A. manifestation buccale des hémopathies : diagnostic précoce, thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire, présenté et soutenu publiquement en 2011.
- [65] Claire Gascon. Conduite à tenir face à une hémorragie chez un patient présumé sans risque. Sciences du Vivant [q-bio]. 2001. hal-01733625
- [66] Penche L. Peut on prédire le risque hémorragique par le biais d'un interrogatoire médical .Thèse pour diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire. Toulouse : Université Paul Sabattier faculté de chirurgie dentaire ; 2015.
- [67] Gorin .C, Dridi.S-M, Weirzba C-B. Le questionnaire médicale en odonto-stomatologie: nécessité , applications, obligations. AOS : odonto-stomato. 2011;253:19-37.
- [68] J. Samson, C. Mauprivez, A. Alantar. Prise en charge des patients sous agents antiplaquettaires en odontostomatologie Recommandations. Med Buccale Chir Buccale. 2005 novembre ; 11(2) :55-70.
- [69] COLLIER T L'anesthésie transcorticale: technique de première intention Information dentaire N°4 janvier-2006
- [70] TILOTTA F. L'analgésie en endodontie Rev. Odonto-stomatol., 2009, 38: 111-125.
- [71] Kirste M. Anesthésie intraosseuse avec Anesto : Guide clinique du Dr Mario Kirste.
- [72] Sklarcyk T. Hémostase en chirurgie orale : guide de bonnes pratiques. Sciences du Vivant. THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE. Université Paris, Metz. Présentée et soutenue publiquement en 2017.
- [73] Desternes E, Matériaux et médicaments de l'hémostase primaire et de la coagulation en chirurgie buccale, Thèse présentée et soutenue publiquement en 2008.
- [74] Nizamaldin Y, Samson J. Hémostase locale en chirurgie oral. 2ème partie : efficacité de la colle de fibrine. Med Buccale Chir Buccale. 2012 Juil 24 ; 18 :193-210.
- [75] Tarragano H., Missika P., Moyal F., Illouz B., and Roche Y. La chirurgie orale. Paris : Éditions CdP ; 2015. 261.
- [76] Lesca C, Boumendjel S, Boumendjel M, Hefied M, Ben Ismail S, Bonnefous D. Hémostase locale par membrane enduite de cyanoacrylate, après avulsions dentaires sous anticoagulants ou anti-agrégants. Rev StomatolChirMaxillofac (Elsevier Masson SAS). 2012 ; 113 : 143-147.
- [77] Kathariya R, Jain H., and Jadhav T. To pack or not to pack: the current status of periodontal dressings. J. Appl. Biomater. Funct. Mater. 2015; 13(2): e73-86.
- [78] Baghani Z, Kadkhodazadeh M. Periodontal Dressing: A Review Article. J. Dent. Res. Dent. Clin. Dent. Prospects. 2013; 7(4): 183–191.

- [79] Rose S., PrevotEAU A., Elzière P., Hourdet D., Marcellan A., and Leibler L. Nanoparticle solutions as adhesives for gels and biological tissues. *Nature*. 2014; 505(7483): 382–385.
- [80] Lis C et Sixou JL. Intérêt du laser. Petite chirurgie muqueuse chez l'enfant. *InfDent* 2007 ;89(10) : 469-471.
- [81] Egloff-Juras, Claire & J, SCALA-BERTOLA & Pape, Elise & Camelot, Frédéric & Clément, Céline & Yasukawa, Kazutoyo. (2015). Les interactions médicamenteuses en médecine bucco-dentaire. *L'Information dentaire*. 97.
- [82] Penche L. Peut-on prédire le risque hémorragique par le biais d'un interrogatoire médical ? Thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire. Université Toulouse III – Paul Sabatier. Faculté de chirurgie dentaire. Septembre 2015.
- [83] Kamran S. Fourcade O. Geeraerts T. Minville V. et al. *Traité d'anesthésie et de réanimation : Bases scientifiques : Pharmacologie des anticoagulants et des agents antiplaquettaires*. Collection Traités. Paris : Médecine Sciences, Lavoisier, 2014.
- [84] Collectif Vidal. *Le dictionnaire Vidal 88eme éd. 2012 ; 3000 : 20-2000*.
- [85] [https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
- [86] Renli Teng & Kathleen Butler (2013) Effect of the CYP3A inhibitors, diltiazem and ketoconazole, on ticagrelor pharmacokinetics in healthy volunteers, *Journal of Drug Assessment*, 2:1, 30-39.
- [87] Christian Neu. Les interactions entre les antithrombotiques et les plantes médicinales. *Sciences pharmaceutiques*. 2011. fahal-01731807Alcool

## Annexes

**Figure 1** – Schéma simplifié de l'hématopoïèse. Tirée

de : [https://fr.wikipedia.org/wiki/H%C3%A9matopo%C3%AF%C3%A8se#/media/Fichier:Hématopoïèse\\_simple.svg](https://fr.wikipedia.org/wiki/H%C3%A9matopo%C3%AF%C3%A8se#/media/Fichier:Hématopoïèse_simple.svg)

**Figure 2** – Micrographie électronique d'une plaquette non-activée et d'une autre activée.

Tirée de : Kannan M. Ahmad F. Saxena R. Platelet activation markers in evaluation of thrombotic risk factors in various clinical settings. Blood Reviews, 2019-09-01, Volume 37, Article 100583, Elsevier Ltd.

**Figure 3** – Structure topographique d'une circulation sanguine. Tirée de :

<https://docplayer.fr/77536055-Universite-paris-7-denis-diderot-faculte-de-medecine-lariboisiere-saint-louis-xavier-bichat-departement-d-histologie-102-pr-claire-paquet.html>

**Figure 4** – Structure tridimensionnelle du vaisseau sanguin. Tirée de :

<https://docplayer.fr/77536055-Universite-paris-7-denis-diderot-faculte-de-medecine-lariboisiere-saint-louis-xavier-bichat-departement-d-histologie-102-pr-claire-paquet.html>

**Figure 5** – Structure schématique du vaisseau sanguin. Tirée de : Bellucci S. Physiologie de l'hémostase primaire. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris), EMC-Hématologie,13-019-A-05. 2002 ; 9.

**Figure 6** – Stades d'activation plaquettaire et de formation de thrombus. Tirée de : Henri H. Versteeg and al. New Fundamentals in Hemostasis. Physiological reviews.2013 Jan 10;93:327-358

**Figure 7** – Aspect des plaquettes après l'activation. Tirée de : Bellucci S. Physiologie de l'hémostase primaire. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris), EMC-Hématologie,13-019-A-05. 2002 ; 9

**Figure 8** – Interaction des plaquettes avec les principaux stimuli. Tirée de : Bellucci S. Physiologie de l'hémostase primaire. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris), EMC-Hématologie,13-019-A-05. 2002 ; 9

**Figure 9** – Mécanismes d'adhésion, d'activation et d'agrégation plaquettaire. Tirée de Bellemain A, Collet JP, Montalescot G. Nouveaux antiagrégants plaquettaires. Presse Med (Elsevier Masson SAS, Paris). 2008 Juin ; 37 :1055-1068.

**Figure 10** – Volumineux hématome de la joue après extraction d'une molaire mandibulaire incluse : le sang s'est infiltré dans le tissu cellulaire sous-jacent. Tirée de : Le Breton G. Traité de sémiologie et clinique odonto-stomatologique. Mars 1997. ERREUR PERIMES Groupe CDP. 529 : 445-446.

**Figure 11** – Caillot exubérant après extraction des racines infectées de 21 et 22. Dans ce cas, seules les causes locales étaient responsables du saignement. Tirée de : Le Breton G. Traité de sémiologie et clinique odonto-stomatologique. Mars 1997. ERREUR PERIMES Groupe CDP. 529 : 445-446.

**Figure 12** – La triade de Virchow. Tirée de : Janas A. Evaluation de la pratique clinique des médecins généralistes de la région de Midi Pyrenees concernant la prescription du bilan étiologique dans la maladie thromboembolique veineuse. THESE POUR LE DIPLOME

D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE. Université Toulouse III – PAUL SABATIER.  
Présentée et soutenue publiquement 2015

**Figure 13** – Voie d'activation de la plaquette et sites d'action des principaux inhibiteurs plaquettaires. Tirée de : Sirieix ME., Simon A. Inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire. EMC – Cardiologie 2014 ; 9(3) : 1 – 7 [Article 11-910-A-10].

**Figure 14** – Illustration de l'effet dose dépendant de l'aspirine. PG : prostaglandines ; TxA2 : thromboxane A2 ; COX : cyclo-oxygénase. Tirée de : Belhomme N et al. Aspirine : indications et utilisation durant la grossesse. Emc médecine interne et grossesse. Dec 2017 ;38(12) :825-832.

**Figure 15** – Pharmacologie de l'aspirine. Tirée de : Gaussem P, Ajzenberg N. Traitements antiplaquettaires. Emc traiter de médecine. Jan 2015 ; 10(1)1-9.

**Figure 16** – Mécanisme d'action du clopidogrel. Tirée de :Elfitesse S. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie : La résistance aux antiplaquettaires. Université Mohammed V. faculté de médecine et de pharmacie -rabat-. 2009.

**Figure 17** – Voies d'activation plaquettaire ciblées par les agents antiplaquettaires actuellement approuvés et émergents. Tiréede : Franchi F, Parck Y, Rollini Y, et al.EMC. Novel Antiplatelet Agents: The Current State and What Is Coming Down the Pike. EMC.2015 Nov-Déc ; 58(3) :267-277.

**Figure 18** – Mécanisme d'action des antagonistes du récepteur GPIIb/IIIa et d'autres AAP. Tirée de : Etienne-Selloum, Faure S, Médicaments d'hématologie. In: Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique. Elsevier Masson; 2015. P122-129.

**Figure 19** – Mécanisme d'action du Vorapaxar. Tirée de : Moschonas I.C. Goudevenos J.A. Tselepis A.D. Protease-activated receptor-1 antagonists in long-term antiplatelet therapy. Current state of evidence and future perspectives. International Journal of Cardiology. Volume 185. 2015. Pages 9-18.

**Figure 20** – Mécanisme d'action du Vorapaxar et Atopaxar. Tirée de -Flaumenhaft R. De Ceunynck K. Targeting PAR1 : NowWhat ? Trends in Pharmacological Sciences. Volume 38. Issue 8. Aout 2017, Pages 701-716.

**Figure 21** – Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale. Tirée de : Société française de la chirurgie orale (SFCO), société française de cardiologie, groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP). Recommandation gestion péri opératoire des patients traiter par antithrombotique en chirurgie orale. Argumentaire. Med buccal Chir buccal. 2015; 21: S15-S18

**Figure 22** – Compression locale immédiate à l'aide d'une compresse stérile maintenue par le praticien. Tirée de : Perrin D., Ahoosi V., Larras P., Lafon A., and Gérard E. Manuel de chirurgie orale : technique de réalisation pratique, maîtrise et exercice raisonné au quotidien. Rueil-Malmaison : Éditions CdP ; 2012. 510 p.

**Figure 23** – Présentation Exacyl ® solution injectable. Tirée de : Desternes E, Matériaux et médicaments de l'hémostase primaire et de la coagulation en chirurgie buccale, Thèse présentée et soutenue publiquement en 2008

**Figure 24** – pansement hémostatique à base de collagène. Tiré de : <http://www.praxisinstruments.fr/pangen-gaze-hemostatique-sterile-urgo,fr,4,UR226xx.cfm>

**Figure 25** – Eponge de gélatine. Tirée de :

<http://www.dufortlavigne.com/system/produits/images/PFZ03603-large.png?1426656578>

**Figure 26** – Présentation d'un Surgicel. Tirée de Desternes E, Matériaux et médicaments de l'hémostase primaire et de la coagulation en chirurgie buccale, Thèse présentée et soutenue publiquement en 2008

**Figure 27** – présentation de Tissucol en Kit. Tirée de : Desternes E, Matériaux et médicaments de l'hémostase primaire et de la coagulation en chirurgie buccale, Thèse présentée et soutenue publiquement en 2008

**Figure 28** – Présentation du TisseLyo 2ml boîte. Tirée de :

<https://www.indiamart.com/proddetail/tisseel-lyo-2-ml-fibrin-glue-21074281662.html>

**Figure 29** – Présentation d'Epiglu « cyanoacrylate ». Tirée de :

[https://www.kbmedshop.ch/672-large\\_default/epiglu-pack-economique-suisse.jpg](https://www.kbmedshop.ch/672-large_default/epiglu-pack-economique-suisse.jpg)

**Figure 30** – Démonstration de l'utilisation de cire à os en vue d'arrêter un saignement au niveau de l'artère alvéolo-antrale. Tirée de : Tarragano H., Missika P., Moyal F., Illouz B., and Roche Y. **La chirurgie orale**. Paris : Éditions CdP ; 2015. 261 p

**Figure 31** – Présentation du Vicryl. Tirée de : Desternes E, Matériaux et médicaments de l'hémostase primaire et de la coagulation en chirurgie buccale, Thèse présentée et soutenue publiquement en 2008

**Figure 32** – Gouttière en résine. Tirée de : Boukais H. Zerrouki W. Daimellah F. Aouameur R. Antithrombotiques et odontostomatologie. EMC-Médecine Buccale. Vol 8, Num 3. Juin 2013.

**Figure 33 a et b** – Gouttière en Optisi et l'intrados de la gouttière. Tirée de : Boukais H. Zerrouki W. Daimellah F. Aouameur R. Antithrombotiques et odontostomatologie. EMC-Médecine Buccale. Vol 8, Num 3. Juin 2013

**Figure 34 a et b** – Montrant une gouttière en mèche de la gaze et de cyanoacrylate avant et après durcissement complet de la colle. Tirée de : Lesca C, Boumendjel S, Boumendjel M, Hefied M, Ben Ismail S, Bonnefous D. Hémostase locale par membrane enduite de cyanoacrylate, après avulsions dentaires sous anticoagulants ou anti-agrégants. RevStomatol Chir Maxillofac (Elsevier Masson SAS). 2012 ; 113 : 143-147.

**Figure 34 c** – Aspect de la membrane après 8jours. tirée de : Lesca C, Boumendjel S, Boumendjel M, Hefied M, Ben Ismail S, Bonnefous D. Hémostase locale par membrane enduite de cyanoacrylate, après avulsions dentaires sous anticoagulants ou anti-agrégants. RevStomatol Chir Maxillofac (Elsevier Masson SAS). 2012 ; 113 : 143-147.

**Figure 34 d** – Aspect après ablation de la gouttière. Tirée de : Lesca C, Boumendjel S, Boumendjel M, Hefied M, Ben Ismail S, Bonnefous D. Hémostase locale par membrane enduite de cyanoacrylate, après avulsions dentaires sous anticoagulants ou anti-agrégants. RevStomatol Chir Maxillofac (Elsevier Masson SAS). 2012 ; 113 : 143-147.

**Figure 35** – Photographie d'un pansement chirurgical de type Coe-Pak® après chirurgie parodontale. Tirée de :Dridi S.M., Arreto C.D., and Danan M. Chirurgie et hémostase. Réal. Clin. 2000 ; 11(2): 225–238.

**Figure 36** – Photographie illustrant l'utilisation de nano-colle de silice en remplacement du fil de suture pour refermer une plaie cutanée. Tirée de : Rose S., PrevotEAU A., Elzière P., Hourdet D., Marcellan A., and Leibler L. Nanoparticle solutions as adhesives for gels and biological tissues. Nature. 2014; 505(7483): 382–385.

**Figure 37** – Présentation laser Er : YAG. Tirée de : Lis C et Sixou JL. Intérêt du laser. Petite chirurgie muqueuse chez l'enfant. InfDent 2007 ;89(10) : 469-471.

**Figure 38** – Système mono polaire d'électrocoagulation. Tirée de : Lis C et Sixou JL. Intérêt du laser. Petite chirurgie muqueuse chez l'enfant. InfDent 2007 ;89(10) : 469-471.

---

**Tableau 1** : Principaux constituants des granules plaquettaires. Tiré de : Bellucci S. Physiologie de l'hémostase primaire. E.M.C, 13-019-A-05 2002.

**Tableau 2** : Les différentes activités de l'endothélium, et des médiateurs impliqués. Tiré de - Huisse MG, Faille D, Ajzenberg N. Exploration de l'hémostase primaire. EMC-Hématologie (Elsevier Masson SAS, Paris). 2015 ; 10(1) :1-7 [Article 13-019-A-10].

**Tableau 3** : Facteurs et protéines de la coagulation. Tiré de -De Ravel T, Doghmi K. Physiologie de l'hémostase. EMC-Dentisterie (Elsevier Masson, Paris). 2004 ; 11 :71-81.

**Tableau 4** : Les différents antiagrégants plaquettaires.

**Tableau 5** : Overview of foods, herbs and supplements potentially active on platelet functions. Tiré de-Brennan Y, Levadeb, M, Ward C.M. Acquired platelet function disorders. EMC Thrombosis Research. Janvier 2019.

**Tableau 6** : Âge et comorbidités associés à une augmentation du risque d'événement hémorragique chez les patients traités par un antithrombotique. Tiré de-Société française de la chirurgie orale (SFCO), société française de cardiologie, groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP). Recommandation gestion péri opératoire des patients traiter par antithrombotique en chirurgie orale. Argumentaire. Med buccal Chir buccal. 2015; 21: S15-S18

**Tableau 7** : Évaluation du risque hémorragique en fonction du type d'acte. Synthétisé de - Association dentaire française ADF. Risques médicaux : guide de prise en charge par le chirurgien-dentiste. Paris :ADF ;2013 et <https://www.lecourrierdudentiste.com/>

**Tableau 8** : Causes possibles des échecs d'anesthésie. Tiré de-MAugello, T Furrer, M Locher. Anesthésie intra-osseuse par le système X-tip® lors d'extractions dentaires. Rev Mens Suisse Odontostomatol. 2009 Aout ;119 :814-817.

**Tableau 9** : Les pansements résorbables. Tiré de- Nizamaldin Y, Samson J. Hémostase locale en chirurgie oral. 2ème partie : efficacité de la colle de fibrine. Med Buccale Chir Buccale. 2012 Juil.

**Tableau 10** : *les colles chirurgicales*. Tiré de -Nizamaldin Y, Samson J. Hémostase locale en chirurgie orale. 2ème partie : efficacité de la colle de fibrine. Med Buccale Chir Buccale. 2012 Jul 24 ; 18 :193-210.

**Tableau 11** : *différents types de laser*. Tiré de-Lis C et Sixou JL. Intérêt du laser. Petite chirurgie muqueuse chez l'enfant. InfDent 2007 ;89(10) : 469-471.

**Tableau 12** : *Les facteurs de coagulation et leurs traitements substitutifs*. Tiré de-Desternes E, Matériaux et médicaments de l'hémostase primaire et de la coagulation en chirurgie buccale, Thèse présentée et soutenue publiquement en 2008.

**Tableau 13** : Essentielles interactions médicamenteuses

## Résumé

L'odontostomatologiste est de plus en plus confronté aux patients sous AAP. Il doit prendre en considération leurs affections dans le plan de traitement pour assurer une prise en charge cohérente. Cette dernière est restée longtemps controversée entre, arrêter le traitement ou le poursuivre avant les interventions bucco-dentaires. Nous allons donc définir la bonne attitude face à ces patients en pré, per et post-opératoire.

Une meilleure connaissance de la physiologie de l'hémostase, la pathogénie ainsi que le mécanisme d'action des AAP s'impose.

Ces derniers interfèrent directement avec l'hémostase primaire et peuvent être la cause d'un saignement lors des interventions chirurgicales bucco-dentaires.

Dans ce cas l'odontostomatologiste peut être confronté à deux situations : la poursuite du traitement par AAP qui peut provoquer un saignement en per et/ ou en post-opératoire. L'arrêt du traitement qui pourra être la cause du risque thrombo-embolique et mettra en danger le pronostic vital des patients.

Plusieurs études ont été réalisées dans ce contexte, les auteurs ont montré que lors des interventions bucco-dentaires chez les patients sous AAP, le risque hémorragique n'est pas important, il peut être facilement maîtrisé et contrôlé par les moyens locaux d'hémostase.

Par contre la diminution et l'arrêt du traitement par AAP peuvent entraîner un risque thrombo-embolique qui peut conduire au décès du patient.

## Abstract

The odontostomatologist is increasingly confronted with patients under antiplatelet agents. For that he must consider their conditions in the treatment plan to ensure consistent management. The topic of the antiplatelet agents in odonto-stomatology has long remained controversial between stopping or continuing treatment before oral interventions. We will therefore define the right attitude towards these patients before, during and after oral surgery.

A better understanding of the physiology of hemostasis, pathogenesis and the mechanism of action of antiaggregant agents is needed.

APAs interfere directly on primary hemostasis and can be the cause of bleeding during oral surgery.

In this case the odontostomatologist may be faced with two situations: the continuation of APA treatment which may lead to bleeding during and/or after surgery. Stopping the treatment, which may be the cause of thromboembolic risk and endanger the patient's vital prognosis.

Several studies have been carried out in this context, the authors have shown that during oral interventions in patients on APA, the risk of bleeding is not important, it can be easily controlled and monitored by local means of hemostasis.

On the other hand, the reduction of the dose or stopping of APA therapy can lead to a thromboembolic risk which can lead to death.