



ODONTOLOGIE CHIRURGICALE

GESTION DU RISQUE HÉMORRAGIQUE CHEZ LE CARDIOPATHE EN ODONTOLOGIE CHIRURGICALE

Première partie : maladies thromboemboliques et leurs médicaments

S. Er-Raji*, K. El Harti**, W. El Wady***

* Résidente , **Professeur assistant, *** Professeur de l'enseignement supérieur
Service Odontologie chirurgicale,
Faculté de Médecine Dentaire de Rabat

RÉSUMÉ

En raison de l'importance de l'incidence des pathologies cardiovasculaires à risque thromboembolique et qui nécessitent une médication antithrombotique parfois au long cours, les odontologues se trouvent fréquemment confrontés à des complications hémorragiques lors d'un geste bucco-dentaire invasif et tout particulièrement l'extraction dentaire.

Ce travail est divisé en deux parties dont, la première sera consacrée aux rappels sur les maladies thromboemboliques et leurs médicaments, et la deuxième à la définition d'une attitude cohérente et codifiée pour la prise en charge de ce type de patients.

SUMMARY

By the reason of the importance of the incidence of cardiovascular diseases with thromboembolic risk requiring antithrombotic medication sometimes for long term, dentists are frequently faced with hemorrhagic complications during an invasive oral gesture, especially in dental extraction.

This work is divided into two parties; the first will be devoted to reminders on thromboembolic diseases and their medications, and the second to define a coherent and codified treatment approach of this kind of patients

Mots clés : Hémostase; Hémorragie; Anticoagulant; Antiagrégant

Key words: Hemostasis; Hemorrhagy; Anticoagulant; Antiagregant.

Introduction

Les malades présentant une cardiopathie emboligène suivent, afin de prévenir le risque thromboembolique un traitement anticoagulant et /ou antiagrégant plaquettaire. Lors des actes de chirurgie buccale, le praticien doit prendre en compte ces prescriptions afin d'éviter toute complication hémorragique peropératoire ou postopératoire.

Cette première partie consiste en un rappel des processus physiologiques de l'hémostase, les moyens utilisés pour son exploration et les maladies thromboemboliques et leurs médicaments.

Physiologie de l'hémostase

Toute rupture de l'intégrité du circuit vasculaire à l'origine d'une fuite sanguine, déclenche une série de processus cellulaires et biochimiques assurant l'oblitération de la brèche et le contrôle de l'hémorragie. [3]

L'hémostase correspond à l'ensemble de ces mécanismes physiologiques et comprend plusieurs étapes intriquées et interdépendantes qu'il convient d'isoler par souci descriptif en :

- Hémostase primaire
- Hémostase secondaire
- Fibrinolyse

❖ Hémostase primaire (3 à 5 min) :

Elle met en œuvre une barrière hémostatique d'urgence par la constitution d'un

« Clou plaquettaire », ou thrombus blanc, venant obstruer la brèche vasculaire. [3]

Plusieurs étapes permettent la formation du clou plaquettaire (fig.1):

▪ Vasoconstriction

En entraînant une Réduction du calibre vasculaire, elle ralentit le débit sanguin, permettant par là une réduction des pertes et une certaine stase circulatoire qui favorise la mise en œuvre des différentes étapes de l'hémostase.

Cette vasoconstriction est entretenue et augmentée par de nombreuses substances sécrétées par les cellules endothéliales ou les plaquettes activées, comme la sérotonine, l'endothéline ou la Thromboxane A2 (TXA2). [3]

▪ Adhésion des plaquettes au sous-endothélium

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.

Le récepteur plaquettaire, GpIb-IX-V se lie à ce dernier et entraîne une adhésion transitoire, renforcée par le lien du récepteur GpVI au collagène. [1]

L'interaction des récepteurs glycoprotéiques plaquettaires avec leurs ligands respectifs conduit à la transduction d'un signal intracytoplasmique déclenchant les différentes réactions métaboliques d'activation cellulaire. [3]

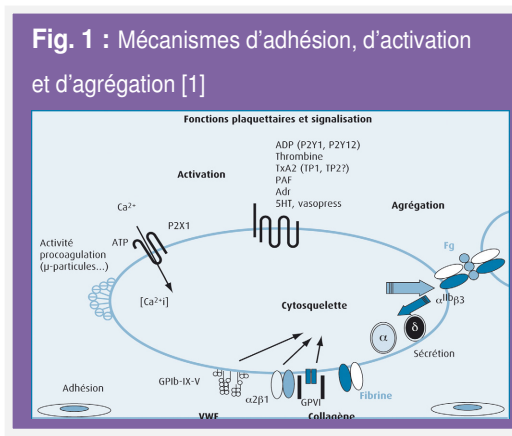
▪ Activation et sécrétion plaquettaire

Elle est secondaire à l'adhésion ou à l'interaction avec des agents circulants (épinéphrine, thrombine, sérotonine, thromboxane A2 (TXA2), Adénosine Di-Phosphate (ADP).) par l'intermédiaire de récepteurs plaquettaires spécifiques. Elle conduit au changement de forme, et à un influx calcique intra plaquettaire, qui permet de catalyser la libération de l'ADP des granules denses. [1] [3]

▪ Agrégation des plaquettes entre elles aboutissant au clou plaquettaire

L'ADP et la thrombine sont les principaux agonistes de l'agrégation plaquettaire, qui est ensuite amplifiée par d'autres substances telles que la TXA2, l'adrénaline ou la sérotonine.

L'agrégation est permise par le fibrinogène qui crée de véritables ponts adhésifs inter-plaquettaires par le biais de sa fixation à son récepteur membranaire spécifique, la gplIb/IIIa. [1] [3]



❖ Hémostase secondaire (5 à 10 min) :

L'hémostase obtenue par le clou plaquettaire est fragile et temporaire, et doit être consolidée par la génération d'un



réseau protéique qui réalise ainsi une hémostase permanente. Il s'agit du processus de coagulation du plasma sanguin aboutissant à la transformation du fibrinogène plasmatique circulant soluble en fibrine insoluble enserrant le clou plaquettaire. [3]

Le caillot de fibrine reste localisé en raison de l'existence d'inhibiteurs physiologiques de la coagulation dont les plus importants sont l'antithrombine III (ATIII), la protéine C et la protéine S. [13]

L'antithrombine III inhibe les sérine-protéases activées de la coagulation, principalement la thrombine (facteur IIa) et le facteur X activé (Xa). Son action est considérablement accélérée par l'héparine.

La protéine C et son cofacteur ainsi que la protéine S sont des protéines vitamine K dépendantes qui inhibent les facteurs V et VIII de la coagulation.

Certains facteurs, produits par le foie sous une forme inactive, sont également vitamine K dépendants. Il s'agit des facteurs II, VII, X appelés aussi PIVKA (Proteins Induced by Vitamine K absence). [14]

❖ **Fibrinolyse (48 à 72 heures) :**

La fibrinolyse est un processus physiologique permettant la dissolution du caillot de fibrine. L'enzyme centrale de la fibrinolyse est la plasmine qui dérive du plasminogène, précurseur plasmatique inactif d'origine hépatique.

La plasmine protéolyse le fibrinogène et la fibrine en divers fragments de tailles variables, identifiés comme les Produits de Dégradation de la Fibrine (PDF), qui sont quantifiables dans le plasma.

Le taux de PDF plasmatique est ainsi un reflet de l'activité de la plasmine et donc de l'activation de la coagulation. [3]

Moyens d'exploration de l'hémostase

On ne dispose d'aucun test global d'étude de l'hémostase: on aura donc recours à des tests qui exploreront soit l'hémostase primaire, soit la coagulation, soit la fibrinolyse.

En odontologie chirurgicale on explore surtout les deux premières étapes de l'hémostase dans le but d'évaluer le risque hémorragique avant une intervention chirurgicale.

❖ **Exploration de l'hémostase primaire**

▪ **Numération plaquettaire**

Devant l'apparition d'un syndrome hémorragique, la numération plaquettaire à la recherche d'une thrombopénie précède tout autre test. Rappelons que le taux normal de plaquettes se situe entre 150 et 400×10⁹/l.

Un taux supérieur à 30×10⁹/l n'entraîne pas de risque de saignement spontané. [3]

▪ **Temps de saignement**

Il est défini comme le temps nécessaire à l'arrêt spontané d'un saignement provoqué par une petite coupure superficielle.

Il explore les différents éléments concourant à l'hémostase primaire, soit les plaquettes, la paroi vasculaire et le VWF.

La standardisation des techniques par des procédés à usage unique a amélioré la fiabilité de ce test qui s'effectue classiquement, selon la méthode décrite initialement par Ivy, par une incision cutanée superficielle de 1mm de profondeur sur 1 cm de longueur au niveau de l'avant-bras sous une pression constante de 40 mmHg. Dans ces conditions, le temps de saignement (TS) se situe entre 4 et 8 minutes. [3]

Une autre méthode celle de Duke, plus ancienne, consiste en une incision horizontale du lobe de l'oreille à l'aide d'un vaccinostyle, mais elle est moins précise. [8]

Le TS ne doit pas être réalisé pour estimer le risque hémorragique d'un patient sous traitement par antiagrégant plaquettaire (AAP), sa sensibilité étant inconstante. A l'heure actuelle, il n'existe pas de test biologique valide en routine permettant d'identifier les patients sous AAP susceptibles de présenter une augmentation du risque hémorragique lors d'une intervention chirurgicale. L'évaluation précise du risque hémorragique repose donc principalement sur l'interrogatoire médical et l'examen clinique. [12]

❖ **Exploration de la coagulation**

▪ **Temps de Céphaline Activé (TCA)**

Le TCA correspond au temps de coagulation d'un plasma, décalcifié et déplaqueté, en présence de céphaline, d'un activateur des facteurs de la phase contact et de calcium. La céphaline est un substitut des phospholipides plaquettaires dont il existe plusieurs formes commercialisées, et l'activateur de la phase contact le plus communément utilisé est le kaolin. Le TCA explore les facteurs contacts (facteurs XII, XI, X, V, II et le fibrinogène (tableau 1). Le temps normal dépend des activateurs et de la céphaline utilisée par



chaque laboratoire, et varie de 30 à 40 secondes. Le TCA d'un patient donné doit être comparé au TCA témoin du laboratoire, et on considère qu'un temps est pathologique pour une valeur supérieure de 6 à 10 secondes au dessus du témoin. [3]

▪ Temps de quick (TQ)

Il correspond au temps de coagulation d'un plasma, décalcifié et déplaqueté, en présence de thromboplastine, source de facteur tissulaire, et de calcium.

Le TQ explore le facteur VII, facteur de la voie extrinsèque, et les facteurs de la voie commune, X, V, II et le fibrinogène.

Il est compris entre 10 et 13 secondes en fonction de la thromboplastine utilisée, et est exprimé en pourcentage par rapport à un pool de plasma calculé selon une courbe de référence. On le nomme alors taux de prothrombine (TP), la normalité se situe entre 70 et 100 %.

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

Tableau 1 : Facteurs et protéines de la coagulation. [3]

Le TQ pratiqué dans le cadre de la surveillance d'un traitement anticoagulant par antivitamine K doit s'exprimer en INR (international normalized ratio) [3], c'est le rapport du TQ du malade sur le TQ du témoin élevé à la puissance ISI, ce dernier étant l'index de sensibilité de la thromboplastine humaine dont l'ISI est par définition égal à 1. [14]

$$INR = (TQ \text{ patient} / TQ \text{ témoin})^{ISI}$$

Cardiopathies à risque thromboembolique (Tableau 2)

La maladie thromboembolique se définit comme l'ensemble des processus qui concourent à l'installation d'une thrombose en un point du réseau vasculaire, cette thrombose pouvant être génératrice d'embolie. [2] [6]

La thrombose est un phénomène pathologique consistant en la formation d'un thrombus (caillot sanguin, formé de fibrine, de globules blancs et de plaquettes) dans une artère ou une veine. [9]

L'embolie est l'obstruction brutale d'un vaisseau, le plus souvent d'une artère, par la migration d'un corps étranger (appelé embolie) véhiculé par la circulation sanguine. [9]

Cardiopathies à risque thromboembolique élevé	Cardiopathies à risque modéré ou mal déterminé
<ul style="list-style-type: none"> - Prothèse valvulaire mécanique - RM* avec FA* - FA avec facteur de risque associé - Thrombus de l'oreillette ou du VG* - Maladie de l'oreillette - Infarctus du myocarde récent (< 4 semaines) - Akinésie segmentaire du VG* - Cardiomyopathie dilatée - Endocardite infectieuse - Myxome de l'oreillette 	<ul style="list-style-type: none"> - RM* sans FA* - Rétrécissement aortique calcifié - Calcifications annulaires mitrales - Bio-prothèse valvulaire - Foramen ovale perméable isolé - Anévrisme du septum inter-auriculaire isolé - FA isolée du sujet jeune - Flutter auriculaire - Cardiopathie hypertrophique - Hypokinésie segmentaire du VG* - Insuffisance cardiaque congestive - Endocardite non bactérienne

Tableau 2 : Les principales cardiopathies emboligènes. [10]

* : RM : Rétrécissement Mitral, FA : Fibrillation Auriculaire, VG : Ventricule Gauche

Antithrombotiques :

Les traitements antithrombotiques comprennent plusieurs classes de médicaments qui interfèrent avec les différentes étapes de la physiologie de l'hémostase : les antiagrégants plaquettaires, les anticoagulants, les fibrinolytiques ou thrombolytiques. (Fig.2) [13]

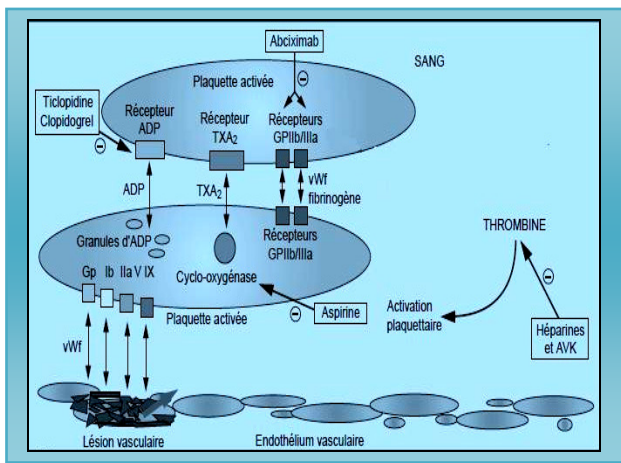


Fig. 2 : Site d'action des thérapeutiques antithrombotiques [13]

➤ **Antiagrégants plaquettaires (AAP)**

▪ **Aspirine et salicylés (ASPIRINE UPSA®, KARDEGIC®)**

L'aspirine inhibe de manière irréversible la cyclo-oxygénase plaquettaire (COX), entraînant un défaut de synthèse de TXA₂, puissant pro-agrégant.

La récupération complète de l'agrégation plaquettaire après arrêt de l'aspirine nécessite entre 7 à 10 jours [17], ce qui correspond à la durée de vie moyenne des plaquettes.

La posologie est comprise entre 75 et 325 mg par jour en une prise. [15] [17]

▪ **Flurbiprofène (CEBUTID®)**

C'est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), ayant le même effet que l'aspirine, sauf que son action sur les plaquettes est réversible en moins de 24 heures. [13] [17]

L'efficacité antiplaquettaire de cet AINS a été démontrée pour de faibles doses (50 mg x 2. j -1) [14]

▪ **Thiénopyridines : ticlopidine (TICLID®) et clopidogrel (PLAVIX®)**

Ces molécules inhibent de façon irréversible la voie d'activation plaquettaire induite par l'ADP, en s'opposant à la liaison de ce dernier à son récepteur [11] [15] [17]

Pour majorer son effet antiplaquettaire, il est parfois associé à l'aspirine, car deux voies différentes d'activation plaquettaire sont concernées. [11]

La posologie usuelle du clopidogrel est de 75 mg. j- 1 en une prise, celle du ticlopidine est de 500mg /j en 2 prises. [15] [17]

▪ **Dipyridamole (CLERIDIUM®)**

C'est un antiplaquettaire de la famille des inhibiteurs de la phosphodiesterase, enzyme impliquée dans la dégradation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc).

L'augmentation de l'AMPc inhibe l'activation et l'agrégation plaquettaires. L'activité antiplaquettaire du dipyridamole est cependant moindre que celle de l'aspirine et des thiénopyridines. De plus, son action est complètement réversible et cesse environ 24 heures après son arrêt. [11]

▪ **Inhibiteurs des récepteurs**

glycoprotéiques IIb/IIIa (GP IIb/IIIa)

L'abciximab (REOPRO®), le tirofiban (AGRASTAT®) et l'éptifibatide (INTEGRELIN®), et ses dérivés, en se fixant aux récepteurs Gp IIb/IIIa des plaquettes, entrent en compétition avec le fibrinogène et accessoirement le facteur von Willebrand. [12] [15]

Le blocage de ces sites empêche les plaquettes d'agréger.

Ils sont utilisés pour prévenir les complications cardiaques ischémiques au cours des angioplasties coronariennes, des athérectomies ou lors de la pose de stent. [13]

Le temps de saignement revient à la normale 12h à 24h après l'arrêt du produit.

➤ **Anticoagulants**

Les anticoagulants se répartissent en trois classes : les héparines, les AVK, et les antithrombines.

▪ **Héparines**

On distingue deux générations d'héparine : l'héparine classique dite non fractionnée (HNF) et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM).

▪ **Héparine non fractionnée (HNF) (CALCIPARINE®)**

Chaîne de polysaccharides, l'HNF exerce une activité anticoagulante par catalyse de l'activité inhibitrice de



l'antithrombine (AT) sur les facteurs IIa et Xa. L'héparine se lie à l'antithrombine, modifie sa conformation et accélère d'un facteur mille l'inactivation des facteurs IIa et Xa. [4] [16]

L'héparine a une demi-vie de 60 à 120 mn qui augmente avec la dose. [14]

Les thrombopénies induites par l'héparine (TIH) représentent la complication majeure, mais rare, de l'HNF. Cette manifestation immunologique peut s'accompagner de thromboses gravissimes. [14] [17]

- **Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) (FRAXIPARINE®
LOVENOX®)**

Elles ont été obtenues par fragmentation des chaînes d'HNF, leur mode d'action est similaire, toutefois, leur activité est plus marquée vis-à-vis du Xa que du IIa.

Elles se distinguent des HNF par une biodisponibilité supérieure (90%), une fixation moins importante sur les protéines plasmatiques (donc moins de TIH attendues) [16] [17], une plus longue durée de vie (près de six heures) et par un effet anticoagulant plus prévisible. [16]

- **Antagonistes de la vitamine K (AVK) (SINTROM®, COUMADINE®)**

Les AVK empêchent ainsi la carboxylation hépatique des facteurs vitamino-K dépendants : les facteurs II, VII, IX, X, les protéines C et S, l'ostéocalcine et la protéine Z, dont le rôle est encore inconnu.

L'effet biologique est fonction de l'abaissement du taux de ces protéines plasmatiques sous leur forme fonctionnelle en rapport avec leurs demi-vies respectives.

Au début d'un traitement par AVK, la diminution précoce et rapide de la protéine C (dont la demi-vie n'est que de 6 heures) peut induire un état d'hypercoagulabilité transitoire, justifiant l'association initiale à un traitement héparinique. L'état d'équilibre est généralement atteint en 4 à 5 jours. [4] [5] [7] [13] [14]

- **Antithrombines (REFLUDAN®)**

Il s'agit de l'hirudine et de ses analogues. L'hirudine est un peptide anticoagulant produit par les glandes salivaires de la sangsue.

C'est le plus puissant inhibiteur de la thrombine connu. Il a été possible de produire, par génie génétique, une hirudine recombinante d'activité similaire.

L'hirudine recombinante a une activité anticoagulante 3 à 5 fois plus importante que celle de l'héparine. Elle ne donne pas d'effet secondaire et surtout pas de thrombopénie.

Sa neutralisation n'est pas nécessaire en cas de surdosage, du fait de sa très courte durée d'action.

Le risque d'apparition d'anticorps anti-hirudine fait que cet anticoagulant est préconisé essentiellement en chirurgie. [14]

➤ **Thrombolytiques ou fibrinolytiques: (UROKINASE®)**

Ils ont pour fonction de lyser le caillot sanguin récemment formé (moins de 2 semaines). Leur mode d'action commun est d'activer le système fibrinolytique physiologique en transformant le plasminogène inactif en plasmine active, ceci entraînant une dégradation de la fibrine, aboutissant à une lyse du thrombus.

Leur intérêt réside dans l'amélioration du pronostic immédiat de l'infarctus, en effet, lorsque la thrombolyse est réalisée moins de 3 heures après le début des symptômes, il est possible de limiter la nécrose du myocarde. [13]

Références :

Anne B, Jean-Philippe C, Gilles M, Nouveaux antiagrégants plaquettaire. Presse Med. Juin 2008 Tome 37 n86: 1055-1068.

Chalom A, Courrier B. Pathologies vasculaires et odontologie, Actualités Odontostomatologiques. Mars 2003; N : 221: 75-84.

De Revel T, Doghmi K, Physiologie de l'hémostase. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. 2004 ; 22-009-D-20 :1-8.

Dinca S, Arreto C D, Wierzba CB. Médicaments des troubles cardiovasculaires, Actualités Odontostomatologiques. Mars 2003; N : 221: 39-48.

El alamy I, Samama M M. Anticoagulants oraux. Encyclopédie Médico-Chirurgicale: Angéiologie. 2001 ; [19-3550] : 1-7.

Francois G et col, Réanimation et médecine d'urgence, 2ème édition Masson Paris 1990.

Gut-Gobert C et col, Prise en charge de l'embolie pulmonaire à la phase aiguë. Rev Pneumo Clin. 2008 ;10-1016: 1-7.

Jean-Louis L, risques hémorragiques et gestes odontologiques. Biologie appliquée à la chirurgie bucco-dentaire. Edition Elsevier. 2005:107-129.

Larousse médicale, édition 2001, Paris. 1200 pages.



Laurent L. Collection : abrégés modules transversaux. Module 9, athérosclérose, hypertension, thrombose. Edition Elsevier-Masson ; 2002.

Nach G et col, Les antiplaquettaires : Y a-t-il un risque opératoire? J Can Dent Assoc. 2002; 68(11):683-7.

Pierre G. Prise en charge des patients sous agents antiplaquettaires et antivitamines K. Réalités cliniques, vol :19,2008 ; 69-78

Racine SX, Samama CM, Médicaments antithrombotiques en chirurgie vasculaire. Encyclopédie Médico Chirurgicale. 2001; 43-022: 1-9.

Rbai M, Benkirane M, Louzi L, Nejmi S. Les traitements anticoagulants. Esperance médicale. Nov 1997 ;tome 4, N° 34: 466-473.

Recommandations pour la prise en charge des patients sous agents antiplaquettaires en odontostomatologie, Société Francophone de Médecine buccale et Chirurgie Buccale L. 2005; 11, N° 2: 55-76.

Recommandations pour la prise en charge des patients sous traitement anti-vitamines K en chirurgie bucco-dentaire, Société Francophone de Médecine Buccale et Chirurgie Buccale.2006 ; Vol. 12, N° 4: 187-212.

Wierzba S, Masini J P, Wierzba C B. Pathologie vasculaire et odontologie, Actualités Odontostomatologiques. Mars 2003; N : 221: 23-37.