

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2011

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Vincent VENIARD
Né le 10 mai 1983 à Bayonne (64)

Présentée et soutenue publiquement le 21 janvier 2011

Anticoagulation après remplacement valvulaire par bioprothèse

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Michel MARCHAND

Membres du jury : Monsieur le Professeur Michel AUPART
Monsieur le Professeur Dominique BABUTY
Madame le Docteur Agnès SIRINELLI
Monsieur le Docteur Marc Antoine MAY
Monsieur le Docteur Christian MIRGUET

A Marie avec tout mon amour.

A mes parents, merci pour m'avoir accompagné durant toutes ces années et pour les valeurs que vous m'avez transmises.

A mes grands parents : Mama et aux autres partis trop vite.

A Pascal, Mathieu G, Mathieu C, Malek, Guillaume.

A tous mes amis : Bastien, Aude, Eric, Laure, Florent et j'en oublie.....

A Isabelle et amis internes de cardiologie.

Aux docteurs PIQUEMAL, SMATI, LESIRE, MERCIER, DESVAUX, QUILLET, GENEÉ et toute l'équipe médicale de réanimation CCV pour leurs compétences, leur encadrement et leur confiance. Votre rencontre aura marqué ma vie professionnelle débutante.

A Monsieur le Professeur Michel MARCHAND

Qui m'a fait l'honneur d'être président de ce jury et qui m'a accordé sa confiance pour la réalisation de ce travail.

A Monsieur le Professeur Dominique BABUTY

Qui m'a fait l'honneur d'être membre de ce jury et de partager son savoir dans ma formation en cardiologie.

A Monsieur le Professeur Michel AUPART

Qui m'a fait l'honneur d'être membre de ce jury

A Monsieur le Docteur Marc Antoine MAY

Qui m'a fait l'honneur d'être membre de ce jury

A Monsieur le Docteur Christian MIRGUET

Qui m'a fait l'honneur d'être membre de ce jury et avec qui j'ai énormément appris. Ta rencontre aura marqué mes années tourangelles.

A madame le Docteur Agnès SIRINELLI

Pour sa patience, sa gentillesse, sa disponibilité et son aide à la réalisation de ce travail.

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESEURS

Professeur Christian ANDRES, Recherche
Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERAL

Monsieur Patrick HOARAU

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Jacques LANSAC
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE - J. LAUGIER G.
LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN - J. MOLINE
Cl. MORAINÉ H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD - Ch. ROSSAZZA -
Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE - J. THOUVENOT
B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ARBELLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	AUTRET Alain	Neurologie
Mme	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mmes	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BESNARD Jean-Claude	Biophysique et Médecine nucléaire
	BESNIER Jean-Marc	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FETISSOF Franck	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LANSON Yves	Urologie
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie

LECOMTE Pierre	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEMARIE Etienne	Pneumologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
MAILLOT François	Médecine Interne
MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
NIVET Hubert	Néphrologie
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
RICHARD-LENOBLE Dominique	Parasitologie et Mycologie
ROBERT Michel	Chirurgie Infantile
ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
SALAME Ephrem	Gastroentérologie ; hépatologie
SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEURS ASSOCIES

M.	HUAS Dominique	Médecine Générale
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
MM.	POTIER Alain	Médecine Générale
	TEIXEIRA Mauro	Immunologie

PROFESSEUR détaché auprès de l'Ambassade de France à Washington pour exercer les fonctions de Conseiller pour les affaires sociales

M.	DRUCKER Jacques	Epidémiologie-Economie de la Santé et Prévention
----	-----------------	--

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ARBEILLE Brigitte	Biologie cellulaire
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD-LAUMONIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
Mlle	BLECHET Claire	Anatomie et Cytologie pathologiques
M	BOISSINOT Eric	Physiologie
Mmes	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
	BRECHOT Marie-Claude	Biochimie et Biologie moléculaire
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DUONG Thanh Hai	Parasitologie et Mycologie
Mmes	EDER Véronique	Biophysique et Médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAudeau Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie , transfusion
M.	HOARAU Cyrille	Immunologie

M.	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mme	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mmes	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mme	MICHEL-ADDE Christine	Pédiatrie
M.M	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
Mme	VALAT Chantal	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
Mme	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mlle	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M.M.	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	ROBERT Jean	Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE

M	DIABANGOUAYA Célestin	Anglais
---	-----------------------	---------

CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
M	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
M.	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
M.	MALLET Donatien	Praticien Hospitalier.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION.....	10
II. MATERIELS ET METHODES	11
1. Population.....	11
a. Les critères d'inclusion.....	11
b. Les critères d'exclusion	11
2. Le protocole d'anticoagulation.....	12
a. L'anticoagulation à dose préventive.....	12
b. L'anticoagulation à dose curative.....	12
c. Les antiagrégants plaquettaires.....	13
3. Les paramètres étudiés	14
a. En pré-opératoire	14
b. Durant l'hospitalisation	15
c. A 1 mois et à 6 mois après la chirurgie	16
4. Objectifs de l'étude	16
5. Le suivi.....	17
6. Test statistique.....	17
III. LES RESULTATS	18
1. La population.....	18
2. Les gestes chirurgicaux	20
a. Les bioprothèses	20
b. Les gestes associés.....	20
3. L'anticoagulation des patients : objectif principal de l'étude	21
a. À la sortie de l'hôpital	21
b. À un mois de la chirurgie	22
c. À la fin du sixième mois.....	23
4. Les événements : objectif secondaire de l'étude.....	24
a. Durant l'hospitalisation	25
b. Entre la sortie de l'hôpital et la fin du premier mois	27
c. Entre le deuxième et le sixième mois	29
5. Les événements en fonction de l'anticoagulation	30

IV. LA DISCUSSION.....	31
1. Les recommandations des sociétés savantes	31
a. La société européenne de chirurgie cardiaque en 2008	31
b. La société européenne de cardiologie en 2007	31
c. L'American College of Chest Physicians en 2008	32
d. L'ACC/AHA en 2008.....	32
2. Les pratiques	33
3. Les études publiées.....	34
4. Comparaison avec notre étude	37
a. Les accidents thromboemboliques.....	38
b. Les accidents hémorragiques.....	39
V. CONCLUSION	40
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	41

I. INTRODUCTION

Le rétrécissement aortique calcifié (RAC) est la valvulopathie la plus fréquente dans les pays occidentaux. Elle représente 50 % des valvulopathies prise en charge en Europe (1).

Le traitement de référence est la chirurgie de remplacement valvulaire (RVA). Cette chirurgie utilise deux types de prothèses : les prothèses mécaniques et les prothèses biologiques.

Les prothèses mécaniques sont proposées, comme les recommandations internationales le préconisent, chez les patients de moins de 65-70 ans (2,3). Elles nécessitent, en raison de leur risque thromboembolique, un traitement anticoagulant au long cours par antivitamine K (AVK) avec ses complications hémorragiques.

Les bioprothèses sont utilisées chez une population plus âgée car elles ont l'avantage de ne pas nécessiter d'anticoagulation au long cours mais leur durabilité est moindre (1,4).

L'indication d'un traitement anticoagulant durant la période post-opératoire précoce c'est-à-dire les 3 mois suivant la chirurgie est discutée. Le traitement anticoagulant peut se justifier par le risque de formation de thrombus au contact de la collerette de la bioprothèse lorsque celle-ci n'est pas encore recouverte par l'endothélium du tissu adjacent (5,6). En revanche la mise en place d'une anticoagulation post-opératoire expose le patient à un risque hémorragique.

Bien que les recommandations internationales sur la prise en charge des valvulopathies (2,3) préconisent un traitement anticoagulant par AVK ou antiagrégant plaquettaire (AAP) post-opératoire pendant 3 mois, son rapport bénéfice risque est contesté en raison du faible niveau de preuve des études disponibles et de leurs conclusions parfois discordantes.

Afin d'étudier ce rapport bénéfice risque nous avons choisi d'observer une population de patients opérés d'une valvulopathie aortique avec mise en place d'une bioprothèse et traitée avec le protocole d'anticoagulation pratiquée dans le service de chirurgie cardiaque du CHU de Tours.

Ce protocole est basé sur une anticoagulation à dose préventive dans les 2 premières semaines post-opératoires sauf s'il existe ou apparaît une indication à une anticoagulation à dose curative comme par exemple la fibrillation atriale (FA).

Nous rapporterons l'incidence des événements ischémiques et hémorragiques que nous comparerons aux données de la littérature.

II. MATERIELS ET METHODES

Nous avons étudié tout d'abord dans la population des RVA par bioprothèse du CHU de Tours le traitement antithrombotique que recevaient les patients pendant les 6 premiers mois après la chirurgie.

Dans un deuxième temps nous avons noté l'incidence des événements hémorragiques et ischémiques au cours de l'hospitalisation et durant les 6 premiers mois post chirurgie

1. Population

Il s'agit d'une étude prospective mono-centrique au CHU de Tours recueillant les données issues des dossiers cliniques et de la base de données du service.

a. Les critères d'inclusion

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients âgés de plus de 18 ans, opérés en chirurgie cardiaque au CHU de Tours, d'un mono-remplacement valvulaire aortique par bioprothèse, avec ou sans armature, entre le 1 juin 2008 et le 1 juin 2009.

Certains gestes peuvent y être associés comme le pontage coronaire, une chirurgie de l'aorte ascendante, une endartériectomie carotidienne, une chirurgie de la FA, une myomectomie ou une plastie mitrale.

Il peut s'agir d'une première intervention ou d'une ré-intervention.

b. Les critères d'exclusion

Sont exclus tous les patients ayant eu un syndrome coronarien aigu de moins de 3 mois, une angioplastie et pose de stent de moins de 1 mois et un remplacement valvulaire mitral associé.

2. Le protocole d'anticoagulation

a. L'anticoagulation à dose préventive

Elle est considérée par le service de chirurgie cardiaque du CHU de Tours comme la référence dans le traitement antithrombotique en post chirurgie du RVA par bioprothèse.

Elle vise à prévenir les accidents thromboemboliques veineux comme après toute chirurgie.

L'anticoagulant préventif est :

- Une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) l'Enoxaparine (Lovenox®) à la dose de 0.4 ml une fois par jour
- Ou une héparine non fractionnée (HNF) la Calciparine® à la dose de 0.2 ml 2 fois par jour si contre indication aux HBPM.

La première injection d'héparine se fait à la sixième heure après le retour du bloc opératoire puis une fois par 24 heures. Cette anticoagulation est poursuivie pendant toute la période d'hospitalisation et pendant encore 1 semaine en centre de réadaptation cardiaque où les patients sont tous adressés après la chirurgie.

b. L'anticoagulation à dose curative.

Elle vise à prévenir les accidents thromboemboliques artériels ou à traiter les événements thromboemboliques veineux.

Elle est mise en place :

- Si le patient était sous anticoagulation avant la chirurgie par exemple pour une FA.
- Si apparaît une indication lors de l'hospitalisation comme une FA ou un événement thromboembolique veineux.

Après le retour du bloc opératoire le patient reçoit à la sixième heure une injection d'HBPM (sauf contre-indication) à dose préventive ainsi que le lendemain. La première injection d'HBPM à dose curative (pour l'Enoxaparine : 0.1ml par 10 kg de poids deux fois par jour) est administrée le deuxième jour après retrait des redons et des électrodes auriculaires. Le patient reçoit en même temps la première prise d'AVK. Les injections d'héparine sont poursuivies jusqu'à obtention de 2 INR entre 2 et 3 à 24 heures d'intervalle.

c. Les antiagrégants plaquettaires

En cas d'indication ces derniers sont repris dès le premier jour postopératoire.

3. Les paramètres étudiés

On relève pour chaque patient :

a. En préopératoire

- Le poids, la taille, l'index de masse corporel, la créatinine et la clairance de la créatinine.
- Le sexe.
- Les facteurs de risque cardiovasculaires (l'hypertension artérielle, le diabète, la dyslipidémie, le tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans).
- Des antécédents d'insuffisance cardiaque, d'événements thromboemboliques veineux ou artériels, d'événements hémorragiques ou un état d'hypercoagulabilité.
- Une atteinte artérielle : une coronaropathie, une sténose d'une carotide interne supérieure à 50 % ou la présence d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs.
- La prise d'un traitement anticoagulant et antiagrégant plaquettaire.
- Des paramètres :
 - Electrocardiographiques : une FA, un flutter ou une tachysystolie.
 - Echocardiographiques : une dysfonction du ventricule gauche définie par une fraction d'éjection du ventricule gauche < 35 % ou une dilatation de l'oreillette gauche définie par une surface supérieure à 20 cm².

b. Durant l'hospitalisation

- La date d'intervention ainsi que la durée de séjour.
- Le type de prothèse ainsi que les gestes associés.
- Les antithrombotiques utilisés (Aspirine, Clopidogrel, HNF, HBPM ou AVK) avec l'indication de chacun et la date de début et de fin.
- L'échographie de sortie avec la fraction d'éjection du ventricule gauche, le gradient intra prothétique, la présence ou non d'une insuffisance aortique intra ou para prothétique et la présence ou non d'un épanchement péricardique supérieur à 1 cm.
- Les événements :
 - Rythmiques : trouble du rythme auriculaire
 - Thromboemboliques gauches centraux
 - Thromboemboliques veineux
 - Hémorragiques majeurs
 - Thrombopénie induite par l'héparine (TIH)
 - Infectieux : sepsis graves, endocardites et médiastinites
 - Pose d'un pace maker
 - Décès

Depuis 1988 et 1996 et les publications de l'équipe d'Edmunds (7,8):

- les accidents hémorragiques regroupent tous les saignements en rapport ou non avec le traitement anticoagulant et responsable d'une hospitalisation et/ou d'une incapacité permanente et/ou d'une transfusion et/ou conduisant à un décès ; les accidents hémorragiques sont donc imputés à la prothèse indépendamment des traitements anticoagulants ou antiagrégants prescrits.
- les accidents thromboemboliques centraux se définissent par l'apparition d'un nouveau déficit neurologique global ou focal, transitoire ou permanent en dehors d'une infection. Le fait de ne pas se réveiller après l'opération ou de se réveiller avec un déficit neurologique n'est pas comptabilisé comme accident embolique. Depuis la mise à jour de 1996 les accidents emboliques sont bien distincts des événements thrombotiques au niveau de la valve.

c. A 1 mois et à 6 mois après la chirurgie

- Les événements :
 - Rythmiques : trouble du rythme auriculaire
 - Thromboemboliques gauches centraux
 - Thromboemboliques veineux
 - Hémorragiques majeurs
 - Infectieux : endocardites et médiastinites
 - Décès.
- Les traitements anticoagulants ou antiagrégants en cours avec le nom et la dose
- Les paramètres échographiques : fraction d'éjection du ventricule gauche, gradient intra prothétique et présence ou non d'une insuffisance aortique intra ou para prothétique.

4. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'application du protocole d'anticoagulation du service dans le RVA par bioprothèse.

Les modalités effectives de ce traitement seront analysées en fonction des caractéristiques du patient (FA, pontage coronaire associé, complication post opératoire, antécédent thromboembolique, athérosclérose associé etc.)

L'objectif secondaire est d'évaluer dans les 6 mois après un RVA par bioprothèse, avec ce protocole d'anticoagulation, l'incidence des événements suivants : accidents hémorragiques majeurs et accidents thromboemboliques gauches et de les comparer aux données de la littérature.

5. Le suivi

Les patients ont été suivis pendant 6 mois.

La plupart des complications thromboemboliques et hémorragiques surviennent durant les 3 premiers mois post opératoires.

Un suivi de 6 mois permet donc d'avoir une marge de sécurité dans le recueil des événements ischémiques et hémorragiques.

Le suivi sera assuré par courrier au patient avec dans certaines situations appel téléphonique aux médecins (cardiologue ou médecin traitant) ou au patient.

6. Test statistique

Les variables quantitatives de la population étudiée seront exprimées par leurs moyennes et leur écart-type et les variables qualitatives en pourcentage.

L'incidence des complications thromboemboliques et hémorragiques dans les 6 mois sera exprimée en pourcentage.

III. LES RESULTATS

1. La population

Nous avons étudié 216 patients d'âge moyen 73 ans avec une majorité d'hommes (66 %).

Dans cette population :

- 105 patients avaient une insuffisance rénale chronique définie par une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min.
 - 22 patients étaient en FA permanente ou persistante avant la chirurgie.
 - 97 patients avaient une atteinte coronaire.
 - 32 patients avaient une anticoagulation curative (31 sous AVK et 1 sous HNF du fait de l'insuffisance rénale chronique). Les indications de ce traitement sont 22 fibrillations auriculaires permanentes, 4 fibrillations auriculaires paroxystiques et 6 antécédents de maladies thromboemboliques veineuses.
 - 108 patients avaient un AAP avec pour indication :
 - prévention primaire de l'athérosclérose pour 21 d'entre eux
 - prévention secondaire pour les 87 autres (7 pour sténose carotidienne ou artériopathie oblitérante des membres inférieurs et 80 pour une coronaropathie).
- Parmi ces 108 patients 10 patients avaient une double antiagrégation dont 9 pour un syndrome coronarien aigu de moins de un an et un pour une double atteinte artérielle (sténose carotidienne et artériopathie oblitérante des membres inférieurs).
- 5 patients présentaient un état d'hypercoagulabilité (un cancer de la prostate, un cancer du colon, un cancer du rein gauche, des thromboses veineuses profondes à répétition avec un bilan étiologique négatif et une mutation du facteur 5 Leiden associée à une résistance à la protéine C activée).
 - 4 patients avaient un antécédent d'accident hémorragique (un accident vasculaire cérébral hémorragique sur poussée hypertensive, et trois hémorragies digestives).

Les autres caractéristiques de cette population sont détaillées dans le tableau 1.

Nombre de patients total	216	
Age (année)	73	+/- 10
Genre		
1. Sexe masculin	143	(66.2%)
2. Sexe féminin	73	(33.8%)
Durée de séjour à l'hôpital (jours)	8.9	+/- 3.2
Corpulence		
1. Poids (kg)	75.6	+/- 14.41
2. IMC (kg/m ²)	28.31	+/- 5
Clairance de la créatinine (ml/min)	65.5	+/- 24.2
Insuffisance rénale chronique	105	(48%)
Facteurs de risque cardiovasculaires		
1. Hypertension artérielle	144	(66,60%)
2. Diabète de type 2	56	(25,90%)
3. Tabagisme actif ou sèvre depuis - de 3 ans	15	(6,90%)
4. Dyslipidémie	140	(64%)
Paramètres ECG en pré-opératoire		
1. Rythme sinusal	194	(89.8%)
2. FA permanente ou persistante	22	(10%)
Paramètres échographiques :		
1. Dysfonction VG	15	(6,90%)
2. Dilatation de l'OG	32	(14,80%)
ATCD insuffisance cardiaque	38	(17,50%)
ATCD accident thromboembolique	21	(9,70%)
ATCD accident hémorragique	4	(1.85%)
Hypercoagulabilité	5	(2.31%)
Coronaropathie	97	(44.9%)
Athérosclérose	50	(23.1%)
AAP préopératoire	108	(50%)
Anticoagulant pré-opératoire	32	(14.3%)

Tableau 1

*OG : oreillette gauche ; VG : ventricule gauche
 ATCD : antécédent ; IMC : indice de masse corporelle en kg/m²
 Données exprimées en moyenne +/- écart type ou en
 pourcentage (n%)*

2. Les gestes chirurgicaux

a. Les bioprothèses

La majorité des bioprothèses dans notre population est la bioprothèse péricardique Carpentier Edwards (CE) (98.15%). Les bioprothèses sont détaillées dans le tableau 2.

CE19	35	16,20%
CE21	54	25.00%
CE23	74	34,26%
CE25	31	14.35%
CEMAGNA19	1	0,46%
CEMAGNA21	8	3,71%
CEMAGNA23	5	2,32%
CEMAGNA25	4	1,85%
SOLO23	4	1,85%

Tableau 2

b. Les gestes associés

24 % des patients ont un ou plusieurs pontages coronaires et 6.9 % une chirurgie de l'aorte ascendante. Les gestes associés sont détaillés dans le tableau 3.

Pontage coronaire	51	23.61%
Chirurgie de l'aorte thoracique	15	6.94%
Myomectomie	4	1,85%
Plastie mitrale	4	1,85%
Pontage coronaire et endarteriectomie carotidienne	2	0.92%
Chirurgie de la FA	2	0.92%
Pontage coronaire et chirurgie de la FA	1	0,46%
Endarteriectomie carotidienne	1	0,46%

Tableau 3

3. L'anticoagulation des patients : objectif principal de l'étude

a. À la sortie de l'hôpital

L'anticoagulation de 215 patients est indiquée ci-dessous sachant qu'un patient est décédé durant l'hospitalisation initiale.

Sur les 215 patients sortis de l'hôpital, 178 patients (82.79%) ont une anticoagulation à dose préventive et 37 patients (17.21%) une anticoagulation à dose curative.

Les indications des 37 anticoagulations à dose curative sont 20 FA pré-opératoire, 14 FA post-opératoire, 2 pathologies de la coagulation (mutation du facteur 5 Leiden et antécédent de thrombose veineuse profonde) et une thrombopénie induite par l'héparine mis sous Danaparoïde sodique et AVK.

	Nombre	%
<u>Anticoagulation à dose curative</u>	<u>37</u>	<u>17.21</u>
1. Anticoagulation à dose curative seule	24	11.16
2. Anticoagulation à dose curative avec un AAP	13	6.05
3. Anticoagulation à dose curative avec deux AAP	0	0
<u>Anticoagulation à dose préventive</u>	<u>178</u>	<u>82.79</u>
1. Anticoagulation à dose préventive seule	84	39.07
2. Anticoagulation à dose préventive avec un AAP	85	39.53
3. Anticoagulation à dose préventive avec deux AAP	9	4.19

b. À un mois de la chirurgie

L'anticoagulation des 215 patients est indiquée ci-dessous :

	Nombre	%
<u>Anticoagulation à dose curative</u>	<u>60</u>	<u>27.91</u>
1. Anticoagulation à dose curative seule	33	15.35
2. Anticoagulation à dose curative avec un AAP	27	12.56
3. Anticoagulation à dose curative avec deux AAP	0	0
<u>Pas d'anticoagulation avec ou sans AAP</u>	<u>155</u>	<u>72.09</u>
1. Pas d'anticoagulation ni d'AAP	45	20.93
2. Pas d'anticoagulation avec un AAP	102	47.44
3. Pas d'anticoagulation avec deux AAP	8	3.72

Parmi les 60 patients avec une anticoagulation à dose curative on trouve :

- 30 qui avaient une anticoagulation à dose curative à la sortie de l'hôpital ; 7 patients ont donc eu l'anticoagulation arrêtée durant le premier mois pour absence de récurrence de FA.
- 30 qui n'avaient pas d'anticoagulation à dose curative à la sortie de l'hôpital ; celle-ci a donc été introduite lors du premier mois (29 pour FA et un pour cause non précisée).

Par ailleurs durant le premier mois on note 76 patients présentant une FA paroxystique ou persistante dont 56 anticoagulés et 20 non anticoagulés par AVK car la FA était chez ces derniers paroxystique en post-opératoire avec absence de récurrence à la fin du premier mois.

Chez quatre de ces 20 patients la fibrillation atriale a récidivé après le premier mois ; Trois d'entre eux ont bénéficié d'une anticoagulation par AVK (une personne n'a pas été anticoagulée en raison d'un accident hémorragique majeur en post-opératoire).

c. À la fin du sixième mois

L'anticoagulation de 213 patients à la fin du sixième mois est indiquée ci-dessous. A noter que deux patients sont décédés entre la fin du premier mois et le sixième mois.

	nombre	%
<u>Anticoagulation à dose curative</u>	<u>49</u>	<u>23.00</u>
1. Anti coagulation à dose curative seule	32	15.02
2. Anti coagulation à dose curative avec un AAP	15	7.04
3. Anti coagulation à dose curative avec deux AAP	2	0.94
<u>Pas d'anticoagulation avec ou sans AAP</u>	<u>164</u>	<u>77.00</u>
1. Pas d'anticoagulation ni d'AAP	49	23.00
2. Pas d'anticoagulation avec un AAP	105	49.30
3. Pas d'anticoagulation avec deux AAP	10	4.70

- Sur les 60 patients avec une anticoagulation à dose curative à la fin du premier mois, 17 patients ont arrêté leur traitement (15 n'ont pas refait d'épisode de FA, un a terminé son traitement de la TIH et un a arrêté son traitement pour une cause non précisée).
- Six autres patients ont eu une anticoagulation par AVK après le premier mois pour les raisons suivantes : trois pour de la fibrillation atriale, un pour une thrombose veineuse profonde et deux pour des causes non précisées.

4. Les événements : objectif secondaire de l'étude

Les événements observés dans notre population durant les six mois après la chirurgie sont rassemblés dans le tableau 4 ci-dessous.

	Nombre	%
Accidents hémorragiques majeurs	<u>12</u>	<u>5.54</u>
1. Epanchement péricardique drainé	4	1.85
2. Epistaxis	4	1.85
3. Hématurie	1	0.46
4. Accident vasculaire cérébral hémorragique	1	0.46
5. Hématome spontané de cuisse	1	0.46
6. Hémorragie digestive	1	0.46
Accidents thromboemboliques gauches	<u>7</u>	<u>3.24</u>
1. Accident ischémique transitoire cérébral	7	3.24
2. Accident vasculaire cérébral constitué	0	0
Implantation pace maker	3	1.39
Thrombopénie induite par l'héparine	1	0.46
Sepsis grave	2	0.92
Endocardites	2	0.92
Médiastinites	4	1.85
Décès	3	1.39

Tableau 4

a. Durant l'hospitalisation

Les événements sont décrits dans le tableau 5 :

	nombre	%
Accident hémorragique majeur	<u>3</u>	<u>1.38</u>
1. Epistaxis	1	0.46
2. Hématurie	1	0.46
3. Epanchement péricardique drainé	1	0.46
Accident thromboembolique gauche	<u>2</u>	<u>0.92</u>
1. Accident ischémique transitoire (AIT)	2	0.92
2. Accident vasculaire cérébral constitué	0	0
Implantation pace maker	3	1.39
Thrombopénie induite par l'héparine	1	0.46
Sepsis grave	2	0.92
Décès	1	0.46

Tableau 5

1- Les accidents hémorragiques majeurs

- Les patients transfusés pour anémie en péri-opératoire ne sont pas comptés comme accident hémorragique majeur car l'anémie post opératoire est une complication habituelle de la chirurgie cardiaque et nécessite dans certain cas une transfusion.
- L'épistaxis et l'hématurie macroscopique sont survenues chez des hommes ayant une FA post-opératoire mais étant restés sous anticoagulant à dose préventive.
- L'épanchement péricardique (drainé 2 jours après la chirurgie en raison d'une mauvaise tolérance hémodynamique) est survenu chez un homme qui était en pré opératoire sous AVK pour de la FA et qui a été remis en post-opératoire sous anticoagulation à dose curative (anticoagulation qu'il a conservé tout au long des 6 mois de suivi).

2- Les accidents thromboemboliques gauches

- Les accidents ischémiques transitoires (AIT) sont au nombre de 2 : un à J4 et un à J7
- Le patient avec l'AIT au quatrième jour (paresthésie du bras gauche) a eu des troubles du rythme auriculaire en post-opératoire et est sorti de l'hôpital avec une anticoagulation à dose préventive avec 1 AAP pour une atteinte coronaire.
- Le deuxième AIT (ictus amnésique) est survenu chez un homme à 7 jours de la chirurgie et rentre dans le cadre d'une thrombopénie induite par l'héparine, il est sorti sous Danaparoïde sodique avec relais par AVK dans les premières semaines.

3 - Les autres évènements

On note 2 sepsis graves qui sont 2 pneumopathies compliquées de SDRA et de choc septique dont une conduira au décès du patient.

b. Entre la sortie de l'hôpital et la fin du premier mois

Les événements observés dans notre population durant cette période sont décrits dans le tableau 6 :

	nombre	%
Accidents hémorragiques majeurs	<u>5</u>	<u>2.31</u>
1. Epistaxis	2	0.92
2. Hématome de cuisse spontané	1	0.46
3. Epanchement péricardique drainé	2	0.92
Accidents thromboemboliques gauches	<u>4</u>	<u>1.84</u>
1. Accident ischémique transitoire	4	1.84
2. Accident vasculaire cérébral constitué	0	0
Endocardite	2	0.92
Médiastinite	4	1.84
Décès	0	0

Tableau 6

1 - Les accidents hémorragiques majeurs

- Les 2 patients avec une épistaxis ont à la sortie de l'hôpital une anticoagulation à dose préventive et n'ont aucune anticoagulation à la fin du premier mois.
- Le patient, avec l'hématome de cuisse spontané a, à la sortie de l'hôpital, une anticoagulation à dose préventive et est mis lors du premier mois sous AVK pour de la FA. L'événement est survenu sous AVK.
- Les patients avec épanchements péricardiques ont été tous les deux drainés en percutanée pour mauvaise tolérance hémodynamique. Les 2 patients ont à la sortie de l'hôpital une anticoagulation à dose préventive et un a été mis au cours du premier mois sous anticoagulation curative pour de la FA. Cet événement est survenu sous AVK.

2- Les accidents thromboemboliques gauches :

- Les AIT sont au nombre de 4 :
 - Un à J7 avec trouble du rythme auriculaire au moment de l'accident non mis sous AVK car la patiente présentait une démence préexistante à la chirurgie contre indiquant les AVK.
 - Un à J16 avec FA dans le premier mois et donc mis sous AVK après l'AIT.
 - Un à J25 sans trouble du rythme auriculaire mis en évidence mais introduction malgré cela des AVK.
 - Le dernier à J27. Le patient était sous AVK en pré-opératoire pour de la FA, il a été remis sous AVK en post-opératoire pour récurrence. Cet accident étant survenu sous AVK, un AAP a été rajouté.

3- Les autres évènements

- Les deux endocardites sont l'une à enterobacter aerogenes dans le cadre d'une médiastinite et l'autre à streptocoque et salmonelle.
- Les 4 médiastinites sont survenues chez des patients diabétiques avec pontage aorto coronaire associés et 2 d'entre eux étaient obèses.

c. Entre le deuxième et le sixième mois

Les événements observés dans notre population sont décrits dans le tableau 7:

	nombre	%
Accidents hémorragiques majeurs	<u>4</u>	<u>1.84</u>
1. Epistaxis	1	0.46
2. Accident vasculaire cérébral hémorragique	1	0.46
3. Epanchement péricardique	1	0.46
4. Hémorragie digestive	1	0.46
Accidents thromboemboliques gauches	<u>1</u>	<u>0.46</u>
1. Accident ischémique transitoire	1	0.46
2. Accident vasculaire cérébral constitué	0	0
Endocardite	0	0
Médiastinite	0	0
Décès	2	0.92

Tableau 7

1- Les accidents hémorragiques

- Le patient avec l' épistaxis est en rythme sinusal sans anticoagulation,
- Les patients avec l'accident cérébral hémorragique, l'hémorragie digestive et l'épanchement péricardique ont une anticoagulation curative par AVK pour de la FA. L'épanchement péricardique s'est compliqué d'une tamponnade avec décès du patient. Tous ces événements se sont déroulés après la fin du troisième mois.

2- Les accidents thromboemboliques gauches

- L'accident ischémique transitoire (avec hémianopsie latérale homonyme droite) est survenu chez un homme à 75 jours après la chirurgie. Il avait un AAP pour de l'athérosclérose carotidienne. Le patient étant en rythme sinusal permanent un deuxième antiagrégant sera ajouté et le patient décédera à 8 mois de la chirurgie d'un AVC hémorragique.

3- Les autres évènements

- En dehors du décès par tamponnade, un second est survenu à 6 mois compliquant une pneumopathie infectieuse.

5. Les événements en fonction de l'anticoagulation

Nous avons analysé les événements ischémiques et hémorragiques en fonction de l'anticoagulation en cours et de la période où ils sont survenus.

- Pendant l'hospitalisation initiale ils sont tous apparus sous anticoagulation préventive.
- Entre la sortie de l'hôpital et la fin du premier mois les événements ischémiques sont survenus autant sous anticoagulation à dose curative que sous anticoagulation à dose préventive comme le résume le tableau 8. L'incidence des événements hémorragiques a tendance à être plus élevée dans le groupe anticoagulation à dose curative (5.5% versus 1.6%).

Anti coagulation au moment de l'événement	AH	%	AI	%	Nombre de patients
1. Anticoagulation à dose curative	2	5.5	1	2.77	36
2. Anticoagulation à dose préventive	3	1.6	4	2.23	179
Total	5	2.3	5	2.32	215

Tableau 8

AH : accident hémorragique et AI : accident ischémique

- Entre le début du deuxième mois et la fin du sixième mois les accidents hémorragiques sont rares et les accidents ischémiques exceptionnels (tableau 9). L'incidence des événements hémorragiques a tendance tout de même à être plus fréquente dans le groupe anticoagulation à dose curative.

Anti coagulation au moment de l'événement	AH	%	AI	%	Nombre de patients
1. Anticoagulation à dose curative	3	5.00	0	0	60
2. Pas d'anticoagulation	1	0.64	1	0.64	155
Total	4	1.86	1	0.46	215

Tableau 9

AH : accident hémorragique et AI : accident ischémique

Le faible taux d'événements ne permet pas d'utiliser des tests statistiques pour démontrer si le type d'anticoagulation intervient dans leur incidence.

IV. LA DISCUSSION

Dans un premier temps nous rappellerons les recommandations internationales sur l'anticoagulation après chirurgie de RVA par bioprothèse.

Nous décrirons ensuite les pratiques rapportées dans la littérature et nous examinerons en quoi elles sont différentes des recommandations.

Nous détaillerons également les publications sur l'anticoagulation après RVA par bioprothèse. Enfin nous comparerons l'incidence des événements ischémiques et hémorragiques de notre étude à celle des différents travaux publiés.

1. Les recommandations des sociétés savantes

a. La société européenne de chirurgie cardiaque en 2008(9)

Après remplacement valvulaire aortique par bioprothèse et en l'absence d'indication autre à une anticoagulation le traitement par antiagrégant plaquettaire seul suffit.

(Classe 2b niveau B)

b. La société européenne de cardiologie en 2007(3)

Pendant la période postopératoire immédiate c'est-à-dire les trois mois après chirurgie on peut utiliser soit une anticoagulation efficace par AVK avec INR cible à 2.5 soit un AAP tel que l'aspirine (75 à 100 mg par jour) sans qu'il y ait d'étude randomisée pour confirmer l'une ou l'autre de ces stratégies.

L'anticoagulation doit débiter le premier jour en post opératoire par héparine intraveineux tant que l'INR n'est pas adapté.

Une anticoagulation est nécessaire au long cours si le patient présente une autre indication d'anticoagulation (fibrillation atriale ou dysfonction du ventricule gauche avec fraction d'éjection < 30%).

Un antiagrégant plaquettaire peut être ajouté à l'anticoagulant en cas d'athérosclérose associé.
(classe 2a niveau C)

c. L'American College of Chest Physicians en 2008(10)

L'aspirine (50 à 100 mg par jour) est recommandée durant les 3 premiers mois après implantation d'une bioprothèse aortique si le rythme est sinusal et s'il n'existe pas d'autre indication à une anticoagulation efficace. **(Grade 1B)**

Les indications pour une anticoagulation par AVK avec INR cible à 2.5 pendant au moins 3 mois sont un antécédent d'embolie systémique, un thrombus dans l'auricule gauche pendant la chirurgie ou l'existence d'un ou plusieurs facteurs de risque thromboembolique (fibrillation atriale, dysfonction du ventricule gauche avec fraction d'éjection <30% ou état d'hypercoagulabilité). **(Grade 1C)**

Un antiagrégant plaquettaire (aspirine 50 à 100 mg par jour) peut être ajouté à l'anticoagulant en cas d'athérosclérose associé. **(grade 2 C)**

d. L'ACC/AHA en 2008 (2)

L'anticoagulation par AVK pendant 3 mois après RVA par bioprothèse est indiqué si le patient a un ou plusieurs facteurs de risque (FEVG<30 %, fibrillation atriale, antécédent de pathologie thromboembolique, pathologie de la coagulation). **(classe 2A niveau C)**

Si le patient ne présente pas de facteur de risque on peut utiliser soit des AVK avec un INR cible entre 2 et 3 pendant 3 mois **(classe 2A niveau C)** soit de l'aspirine (75 à 100 mg par jour). **(classe 1 niveau C)**

Enfin si le patient est incapable de prendre les AVK un traitement par aspirine (75 à 325 mg par jour) est conseillé. **(classe 1 niveau B)**

Si le patient présente des facteurs de risque d'athérosclérose un traitement par aspirine (75 à 100 mg par jour) peut être associé à l'anticoagulation. **(classe 1 niveau B)**

2. Les pratiques

Bien que les recommandations internationales de cardiologie sur la prise en charge des valvulopathies conseillent un traitement anticoagulant ou antiagrégant post-opératoire la pratique est souvent différente.

En 2008 le registre le plus important est le registre ACTION (Anti Coagulation Treatment Influence ON post opérative patients) (11). Il a évalué le traitement post-opératoire après RVA utilisant une bioprothèse Saint Jude Epic dans 48 centres dans 13 pays (10 européens, le Canada, l'Inde et Israël). Il s'agit d'un registre colligeant les protocoles en vigueur dans chaque centre.

Dans ce registre le traitement utilisé était :

- L'association AVK avec aspirine chez 20 % des patients avec RVA isolé et 39% si association à un pontage coronaire.
- Les AVK seuls chez 43 % des patient avec RVA et 24 % si association à un pontage coronaire.
- L'aspirine seule chez 33 % des patients après RVA isolé et 37 % si association à un pontage coronaire.
- Aucun traitement anticoagulant ou antiagrégant chez seulement 4 % des patients après RVA isolé.

Ainsi l'utilisation des AVK ne concernait au total que 63 % des patients ayant un RVA isolé ou associé avec un pontage coronaire.

En 2005 Vaughan et son équipe envoient un questionnaire à 97 chirurgiens au Royaume Uni. Ils ont montré que 53 % des chirurgiens n'avaient jamais recours à une anticoagulation post opératoire après RVA par bioprothèse(12).

En 2004 le Cardiothoracic Surgery Network collige les habitudes d'anticoagulation et montre que 79 % des équipes ne suivent pas les recommandations, 60 % n'utilisent pas les AVK et 63 % pensent que ces derniers ne sont plus le traitement standard.

Aux Etats Unis le registre ANSWER (ANticoagulation Strategy With tissue valve postoperative Event Registry) est en cours et a pour objectif de colliger le type d'anticoagulation post-opératoire chez 2000 patients recevant une bioprothèse BIOCOR en position aortique ou mitrale. Le suivi dure 6 mois et les informations sont recueillies par entretien téléphonique.

Enfin la France sous l'égide de la société française de cardiologie va débiter un registre qui doit recueillir sur une période de 3 mois dans 22 centres français l'anticoagulation de plus de 600 patients opérés d'un remplacement valvulaire aortique par bioprothèse. Il permettra d'étudier les différents protocoles d'anticoagulation des centres français.

3. Les études publiées

La différence entre les recommandations et la pratique doit être rapportée au faible niveau de preuve des études existantes.

Nous allons détailler dans un premier temps les études utilisant les AVK après RVA par bioprothèse pour prévenir les accidents thromboemboliques puis les études utilisant les antiagrégants plaquettaires et enfin les études n'utilisant ni les uns ni les autres.

La prescription d'AVK est fondée sur deux études.

- La première d'Héras en 1995 avec 424 RVA par bioprothèse, 34 % recevant des AVK. La fréquence des accidents thromboemboliques y est particulièrement élevée durant les 10 premiers jours post-opératoires et tous sont survenus chez des patients ne recevant pas d'anticoagulation. L'absence d'un traitement anticoagulant post opératoire était donc un facteur de risque indépendant de survenue d'accident thromboembolique en analyse multivariée (13).

- La deuxième d'Orszulak en 1995 sur 561 patients opérés d'un RVA par bioprothèse Carpentier Edwards (14). Elle a identifié la période des 14 premiers jours post opératoire comme à haut risque thromboembolique (1.8 % durant cette période) et tous les accidents emboliques sont survenus chez des patients ne recevant pas de traitement anticoagulant.

La prescription des antiagrégants plaquettaires est fondée sur 6 études :

- Moinuddeen en 1998 a montré en étudiant 185 patients après RVA par bioprothèse que l'anticoagulation précoce par AVK pendant 3 mois n'a pas d'avantage par rapport à l'aspirine en termes de prévention des accidents ischémiques cérébraux (15).
- Aramendi en 1998 et 2003 a comparé les AVK (INR cible entre 2 et 3) avec un AAP le Ticlopidine® en 1998 et un AAP non commercialisé en France en 2003 le Triflusal® (posologie de 600 mg par jour) (16,17). Pour la première étude le Ticlopidine® semblait être plus efficace que les AVK pour la prévention des événements thromboemboliques. Pour la seconde l'utilisation du Triflusal® n'apportait pas de différence avec les AVK sur un critère composite de décès, d'accident embolique ou d'hémorragie sévère 3 mois après RVA. En revanche il y avait plus d'événements hémorragiques dans le groupe AVK.
- Gherli en 2004 a comparé l'aspirine (100 mg par jour à partir du deuxième jour) et les AVK après RVA par bioprothèse chez 249 patients (18). Il ne met pas en évidence de différence d'incidence des accidents vasculaires ischémiques durant les 3 premiers mois post opératoire (2.1 % sous aspirine et 4.6 % sous AVK avec $p=0.30$) ni à 1 an.
- Jamieson en 2007 sur 1372 patients opérés d'un RVA avec une surveillance de 30 jours en post opératoire n'a pas noté de différence significative en ce qui concerne les événements thromboemboliques entre le groupe traité par AVK et le groupe traité par AAP (19).
- En 2010 Elbardissi a randomisé 961 patients avec RVA par bioprothèse en 2 groupes le premier recevait pendant 3 mois après la chirurgie un AVK avec un INR cible entre 2 et 3 et le deuxième de l'aspirine à la dose de 325 mg/j. A 3 mois il n'est pas noté de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne l'incidence des événements thromboemboliques (20).

Un protocole sans aucun traitement antithrombotique est utilisé dans 2 études.

- Blair en 1994 (378 patients opérés d'un RVA par bioprothèse Carpentier Edwards) note que la fréquence des accidents vasculaires ischémiques à 3 mois après l'intervention ne différait pas selon que les patients avaient reçu un traitement post-opératoire par AVK ou aucun traitement. En revanche il y a nettement moins d'événements hémorragiques dans ce dernier groupe (21).
- En 2007 Brueck constate, chez 288 patients opérés d'un RVA sans pontage coronaire, une fréquence des accidents vasculaires cérébraux ischémiques à 3 mois proche entre les patients traités par aspirine (0.8%) et ceux n'ayant pas reçu d'aspirine (1.3% avec $p = 0.88$). Tous les patients étaient traités par HBPM durant les 14 premiers jours post opératoire sans relais par les AVK (22).

La divergence entre les résultats de ces travaux en matière d'anticoagulation peut être rapportée à de nombreux biais. Il peut s'agir de biais d'indication du traitement anticoagulant avec une prescription préférentielle chez les patients à risque thromboembolique accru.

Il peut également exister des biais de confusion car le risque thromboembolique est très variable d'un patient à un autre. En effet de nombreux facteurs peuvent influencer le risque thromboembolique. Outre la FA qui est une indication non discutée du traitement anticoagulant, le risque thromboembolique postopératoire est accru par les antécédents thromboemboliques, l'âge, la dysfonction ventriculaire gauche et l'athérosclérose associée (13,14,21).

Chez les patients sans ces facteurs de risque thromboemboliques un AAP ou aucun traitement pourrait suffire durant la période post-opératoire. Mais cette décision est basée uniquement sur des études rétrospectives ou des petites études prospectives comme nous venons de le voir.

4. Comparaison avec notre étude

Nous avons noté chez nos 216 patients sur une durée de six mois :

- Pour les accidents emboliques :

- 6 événements à 1 mois (**2.77 %**)
- 1 entre le deuxième et le troisième mois (**0.47%**) soit 7 pendant les 3 premiers mois (**3.24%**)
- 0 au cours des 3 mois suivants soit 7 pendant les 6 premiers mois (**3.24%**)

- Pour les accidents hémorragiques :

- 8 événements pendant le premier mois (**3.70%**)
- 0 entre le deuxième et le troisième mois soit 8 événements pendant les 3 premiers mois (**3.70%**)
- 4 événements pendant les 3 mois suivants (**1.85%**) soit 12 événements pendant les 6 premiers mois (**5.54%**).

Les événements étudiés dans les différents travaux sont souvent exprimés avec des taux linéaires et exprimés en pourcentage années patients or la survenue de ces événements au cours du temps n'est pas toujours régulière : ainsi les accidents emboliques surviennent le plus souvent dans les premiers mois. Donc nous ne pourrions comparer nos résultats qu'avec les études exprimant le nombre d'événements sur la période des six mois post-opératoires en pourcentage.

a. Les accidents thromboemboliques

On note le plus souvent dans les études utilisant 3 mois d'AVK en post-opératoire un taux d'événements emboliques à 3 mois entre 2.5 % et 5 % , proche de notre taux qui est à 3.24 % (15-(17-21,23,24). Dans certaines études ce taux est plus élevé et peut atteindre 10% (15,16,25).

En cas d'utilisation des AAP le taux d'événements emboliques est pour la plupart entre 1.7% et 6.6% soit proche du notre résultat (15,17-20,23,26,27).

En revanche le travail de Brueck en 2007 (22) constate seulement 2 événements emboliques dans la première année sur une population de 156 patients (0.8%). Dans cette étude les critères d'exclusion étaient beaucoup plus nombreux que dans notre population ce qui peut expliquer ce faible taux d'événements (FA pré-opératoire, pathologie de la coagulation, athérosclérose carotidienne, anticoagulation pré-opératoire faisaient partie de ses critères d'exclusion).

Jamieson en 2007 relève dans le groupe traité ni par aspirine ni par AVK 3.6% d'événements à 1 mois donc proche des 2.7 % de notre population (19).

Seul Brueck, sous les réserves exposées plus haut, trouve un taux d'événements de 1.3% à 3 mois pour le groupe ne recevant aucun traitement (22).

Au vue de ces résultats notre protocole d'anticoagulation ne semble pas engendrer plus d'événements ischémiques non seulement par rapport à une population recevant un AAP mais aussi par rapport à une population traitée par AVK que ce soit à 1 mois ou à 3 mois.

b. Les accidents hémorragiques.

Dans les études utilisant 3 mois d'AVK en post-opératoire (15,17,18,20) on observe à 3 mois un taux d'événements hémorragiques entre 3.7 % et 9.2 % donc supérieur à notre taux qui est de 3.7 %.

Sundt trouve un taux de 1.12% à 3 mois mais les événements n'étaient comptabilisés qu'après la sortie de l'hôpital ce qui correspond chez nous à 2.3 % (23).

Aramendi (16) dénombre 2.5 % d'événements hémorragiques à 3 mois mais ont été exclus les patients ayant une anticoagulation avant l'intervention, ceux présentant un antécédent hémorragique ou une pathologie de la coagulation et les insuffisants rénaux.

Dans les études utilisant des AAP (15-18,20) le taux d'événements hémorragiques est entre 2.1% et 9.2% soit proche du notre résultat.

Deux études retrouvent des taux inférieurs au notre :

- Sundt (23) note 0.7% d'accident hémorragique mais avec les réserves énoncées plus haut et de plus dans le groupe antiagrégant seulement 78 % des patients étaient sous antiagrégant, les 22% restant ne recevaient pas de traitement.
- Brueck (22) retrouve un taux inférieur (1.5 %) mais il faut rappeler que là aussi les critères d'exclusion sont plus nombreux (voir événements ischémiques). Cette réserve est la même en ce qui concerne le groupe sans aucun traitement avec un seul événement à 3 mois sur une population de 156 patients (0.6 %).

Donc au vue de ces résultats notre protocole d'anticoagulation semble engendrer moins d'événements hémorragiques que ceux constatés dans une population traitée par anticoagulation curative pendant 3 mois.

V. CONCLUSION

Après RVA par bioprothèse, les patients selon le protocole d'anticoagulation du service ont une anticoagulation à dose préventive pendant environ 15 jours sauf indication précise à une anticoagulation à dose curative. Ainsi à la sortie de l'hôpital 82.79 % de nos patients ont une anticoagulation à dose préventive les 17.21% restant une anticoagulation à dose curative.

A 1 mois 72,09% des patients n'ont pas d'anticoagulation et 77 % à 6 mois.

Nous avons constaté pendant la période de suivi :

- 3.24 % d'événements ischémiques pendant les trois premiers mois et pendant les 6 premiers mois.
- 3.70 % d'événements hémorragiques pendant les 3 premiers mois et 5.55 % pendant les 6 premiers mois.

Au vue de ces résultats l'anticoagulation préventive pendant les 15 premiers jours post opératoires n'entraîne pas plus d'événements ischémiques qu'avec un traitement par AVK ou AAP. En revanche les événements hémorragiques sont moins fréquents que ceux constatés dans une population traitée par anticoagulation curative pendant 3 mois.

Il ne s'agit toutefois ici que d'une étude mono centrique sur un nombre limité de patients dont les résultats devront être confirmés par une étude multicentrique randomisée afin de faire évoluer les recommandations internationales.

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur. Heart J.* 2003 Jul;24(13):1231-1243.
2. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2008 Oct 7;118(15):e523-661.
3. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2007 Jan;28(2):230-268.
4. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006 Sep 16;368(9540):1005-1011.
5. Stein B, Fuster V, Halperin JL, Chesebro JH. Antithrombotic therapy in cardiac disease. An emerging approach based on pathogenesis and risk. *Circulation.* 1989 Déc;80(6):1501-1513.
6. Chesebro JH, Adams PC, Fuster V. Antithrombotic therapy in patients with valvular heart disease and prosthetic heart valves. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986 Déc;8(6 Suppl B):41B-56B.
7. Clark RE, Edmunds LH, Cohn LH, Miller DC, Weisel RD. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1988;2(5):293-295.
8. Edmunds LH, Clark RE, Cohn LH, Grunkemeier GL, Miller DC, Weisel RD. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1996;10(9):812-816.
9. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, et al. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 Jul;34(1):73-92.
10. Salem DN, O'Gara PT, Madias C, Pauker SG. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Juin;133(6 Suppl):593S-629S.

11. Colli A, Verhoye J, Heijmen R, Strauch JT, Hyde JAJ, Pagano D, et al. Antithrombotic therapy after bioprosthetic aortic valve replacement: ACTION Registry survey results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 Avr;33(4):531-536.
12. Vaughan P, Waterworth PD. An audit of anticoagulation practice among UK cardiothoracic consultant surgeons following valve replacement/repair. *J. Heart Valve Dis.* 2005 Sep;14(5):576-582.
13. Heras M, Chesebro JH, Fuster V, Penny WJ, Grill DE, Bailey KR, et al. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995 Avr;25(5):1111-1119.
14. Orszulak TA, Schaff HV, Mullany CJ, Anderson BJ, Ilstrup DM, Puga FJ, et al. Risk of thromboembolism with the aortic Carpentier-Edwards bioprosthesis. *Ann. Thorac. Surg.* 1995 Fév;59(2):462-468.
15. Moinuddeen K, Quin J, Shaw R, Dewar M, Tellides G, Kopf G, et al. Anticoagulation is unnecessary after biological aortic valve replacement. *Circulation.* 1998 Nov 10;98(19 Suppl):II95-98; discussion II98-99.
16. Aramendi JL, Agredo J, Llorente A, Larrarte C, Pijoan J. Prevention of thromboembolism with ticlopidine shortly after valve repair or replacement with a bioprosthesis. *J. Heart Valve Dis.* 1998 Nov;7(6):610-614.
17. Aramendi JJ, Mestres CA, Campos V, Martínez-León J, Pontes C, Muñoz G, et al. Triflusal versus oral anticoagulation for primary prevention of thromboembolism after bioprosthetic valve replacement (TRAC): rationale and design for a prospective, randomized, co-operative trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2003 Juin;2(2):170-174.
18. Gherli T, Colli A, Fragnito C, Nicolini F, Borrello B, Saccani S, et al. Comparing warfarin with aspirin after biological aortic valve replacement: a prospective study. *Circulation.* 2004 Aoû 3;110(5):496-500.
19. Jamieson WRE, Moffatt-Bruce SD, Skarsgard P, Hadi MA, Ye J, Fradet GJ, et al. Early antithrombotic therapy for aortic valve bioprostheses: is there an indication for routine use? *Ann. Thorac. Surg.* 2007 Fév;83(2):549-556; discussion 556-557.
20. ElBardissi AW, DiBardino DJ, Chen FY, Yamashita MH, Cohn LH. Is early antithrombotic therapy necessary in patients with bioprosthetic aortic valves in normal sinus rhythm? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010 Mai;139(5):1137-1145.
21. Blair KL, Hatton AC, White WD, Smith LR, Lowe JE, Wolfe WG, et al. Comparison of anticoagulation regimens after Carpentier-Edwards aortic or mitral valve replacement. *Circulation.* 1994 Nov;90(5 Pt 2):II214-219.
22. Brueck M, Kramer W, Vogt P, Steinert N, Roth P, Görlach G, et al. Antiplatelet therapy early after bioprosthetic aortic valve replacement is unnecessary in patients without thromboembolic risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007 Juil;32(1):108-112.

23. Sundt TM, Zehr KJ, Dearani JA, Daly RC, Mullany CJ, McGregor CGA, et al. Is early anticoagulation with warfarin necessary after bioprosthetic aortic valve replacement? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005 Mai;129(5):1024-1031.
24. Colli A, Mestres CA, Castella M, Gherli T. Comparing warfarin to aspirin (WoA) after aortic valve replacement with the St. Jude Medical Epic heart valve bioprosthesis: results of the WoA Epic pilot trial. *J. Heart Valve Dis.* 2007 Nov;16(6):667-671.
25. Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, Nelson H, Gent M. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet.* 1988 Juin 4;1(8597):1242-1245.
26. Babin-Ebell J, Schmidt W, Eigel P, Elert O. Aortic bioprosthesis without early anticoagulation--risk of thromboembolism. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1995 Aoû;43(4):212-214.
27. Colli A, Verhoye J, Leguerrier A, Gherli T. Anticoagulation or antiplatelet therapy of bioprosthetic heart valves recipients: an unresolved issue. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007 Avr;31(4):573-577.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira
pas
à corrompre mes mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Académie d'Orléans – Tours

Université François-Rabelais

Faculté de Médecine de TOURS

VENIARD Vincent

Thèse n°

46 pages – 8 tableaux

Résumé :

L'avantage de l'utilisation de la bioprothèse dans le remplacement valvulaire aortique (RVA) chirurgical est de ne pas nécessiter un traitement anticoagulant au long cours contrairement à la prothèse mécanique.

L'anticoagulation curative pendant les trois premiers mois postopératoire est quand à elle controversée malgré les recommandations internationales qui la préconisent.

Nous avons, dans notre étude portant sur 1 an de RVA par bioprothèse au CHU de TOURS, soit 216 patients, évalué dans un premier temps l'application du protocole d'anticoagulation du service de chirurgie cardiaque basé sur une anticoagulation préventive pendant les 15 premiers jours postopératoires. Nous avons dans un second temps décrit l'incidence des événements thromboemboliques gauches et hémorragiques majeurs sur une période de 6 mois que nous avons comparé aux données de la littérature.

A la sortie de l'hôpital 82.79 % des patients était sous anticoagulation préventive. Un mois après la chirurgie 72.09 % des 216 patients ne recevaient plus d'anticoagulant. Les 27.91 % restant, traités avec une anticoagulation curative, soit avaient en préopératoire un traitement anticoagulant reconduit en postopératoire, soit présentaient des troubles du rythme auriculaire pendant le premier mois.

Nous relevons dans notre population, 3.24 % d'événements thromboemboliques gauches pendant les 3 premiers mois et également pendant les six premiers mois; 3.70 % d'événements hémorragiques majeurs pendant les trois premiers mois et 5.55 % pendant les six premiers mois.

Nous concluons qu'à la vue de ces résultats notre protocole d'anticoagulation ne semble pas engendrer plus d'événements ischémiques qu'avec un traitement par antivitamine K ou antiagrégant plaquettaire et que les événements hémorragiques sont moins fréquents que ceux constatés dans une population traitée par une anticoagulation curative pendant 3 mois.

Mots clés :

- Remplacement valvulaire aortique
- Bioprothèse
- Anticoagulation

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Michel MARCHAND

Membres : Monsieur le Professeur Michel AUPART
Monsieur le Professeur Dominique BABUTY
Monsieur le Professeur Agnès SIRINELLI
Monsieur le Docteur Marc Antoine MAY
Monsieur le Docteur Christian MIRGUET

Date de la soutenance : le vendredi 21 janvier 2011