

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2013

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

PHILIPPART Raphaël

16 Octobre 1984 - Caen

Présentée et soutenue publiquement le 09 Octobre 2013

Valeur pronostique du score de CHA₂DS₂-VASc chez les patients avec fibrillation atriale porteurs d'une prothèse valvulaire biologique

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Dominique BABUTY_
Membres du jury : Monsieur le Professeur Denis ANGOULVANT
Monsieur le Docteur Thierry BOURGUIGNON
Monsieur le Professeur Laurent FAUCHIER

OBJECTIFS: Les recommandations américaines et européennes imposent une anticoagulation efficace chez les patients avec fibrillation atriale « valvulaire ». Nous avons cherché à établir la valeur du score de CHA₂DS₂-VASc pour l'évaluation du risque chez les patients atteints de fibrillation atriale avec une bioprothèse valvulaire en position mitrale et/ou aortique.

MÉTHODES ET RÉSULTATS: Tous les patients atteints de fibrillation atriale vus dans notre institution entre 2000 et 2010 ont été identifiés dans une base de données et suivis pour la survenue de maladie thromboembolique. L'étude a inclus 8602 patients atteints de fibrillation atriale et/ou flutter atrial. Il s'agissait d'une fibrillation atriale « non valvulaire » dans 94% des cas (n= 8053). Les patients avaient une prothèse biologique dans 6% des cas (n= 549) dont 77% (n=426) avec une prothèse aortique seule. Les patients avec bioprothèse aortique seule étaient plus âgés avec un score de risque CHA₂DS₂-VASc plus élevé que ceux avec une prothèse mitrale ou un double remplacement valvulaire biologique. La moyenne de suivi pour les 8602 patients de l'étude était de 876 ± 1048 jours avec 681 événements thromboemboliques relevés. La survenue d'évènements est identique chez les patients avec une prothèse biologique en comparaison aux patients sans prothèse, avec un risque relatif à 1.10 (IC95% = 0.83-1.45), p=0.52. Il n'existait pas de différence sur la survenue d'embolies au cours du suivi entre les bioprothèses aortiques seules et les autres bioprothèses avec un risque relatif à 1.73 (IC95% = 0.87-3.45), p=0,12. La présence d'une bioprothèse aortique avait tendance à être associée à un risque plus élevé d'évènements emboliques chez les patients avec fibrillation atriale. Le score CHA₂DS₂-VASc était prédicteur d'un risque embolique pour les patients avec fibrillation atriale porteurs de bioprothèses avec un c-statistique à 0,551 (0,474-0,626) mais il était moins performant que chez les non-valvulaires où le c-statistique était à 0,655 (0,638-0,671). L'administration d'anticoagulant semblait avoir un effet protecteur sur les évènements chez les patients avec bioprothèse.

CONCLUSION: Le score de CHA₂DS₂-VASc détermine le risque embolique chez les patients avec fibrillation atriale ayant une bioprothèse mais avec une performance moindre. Ces patients sont plus à risque d'évènements que les patients sans valvulopathie. La présence d'une prothèse aortique présente en outre un sur-risque de survenue embolique.

MOTS-CLES: fibrillation atriale ; score CHA₂DS₂-VASc; bioprothèse valvulaire; embolie.

Prognostic value of CHA₂DS₂-VASc score in patients with atrial fibrillation and biological valve prosthesis.

AIMS: The american and european guidelines require antithrombotic therapy in patients with “valvular atrial fibrillation”. We tried to establish the value of the CHA₂DS₂ -VASc score for thromboembolism risk assessment in patients with atrial fibrillation and biological valve replacement.

METHODS AND RESULTS: All patients with atrial fibrillation seen in our institution between 2000 and 2010 were identified in a database and followed up for stroke event and thromboembolism. Among 8602 patients with atrial fibrillation and / or atrial flutter included in the study, a "non-valvular atrial fibrillation" was found in 94 % of the cases (n=8053). Patients had a biological prosthesis in 6 % of the cases (n=549) among which 77 % (n=426) with a single aortic prosthesis. The patients with aortic bioprosthesis were older and had a higher CHA₂DS₂-VASc score than those with a mitral prosthesis or a double valve replacement. During a follow up of 876 ± 1048 days, 681 thromboembolic events were recorded. The occurrence of events were similar in patients with bioprosthesis compared to the patients without prosthesis, with a relative risk of 1.10 (95%CI = 0.83-1.45), p=0.52. There were no difference in the occurrence of emboli during follow-up between the aortic bioprosthesis and other bioprosthesis with a relative risk of 1.73 (95%CI = 0.87-3.45), p=0.12. Presence of aortic bioprosthesis tended to be associated with a higher risk of embolic events in patients with atrial fibrillation. The CHA₂DS₂-VASC score predicted the embolism risk of patients with atrial fibrillation and bioprosthesis with a c-statistic of 0.551 (0.474 to 0.626) but was less efficient than in “non-valvular” patient where c-statistic was 0.655 (0.638 to 0.671). Antithrombotic therapy seemed to have a protective effect in patients with biological valve replacement.

CONCLUSION: The CHA₂DS₂ - VASc score determines the risk of embolism in patients with atrial fibrillation with a bioprosthesis but with lower performance than in other patients with non valvular atrial fibrillation. These patients had more events than patients without valve disease and the presence of aortic prosthesis was associated with a further increase in the embolism risk.

KEYWORDS : Atrial fibrillation ; CHA₂DS₂-VASc score; biological valve prosthesis ; embolism

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 les 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.*

REMERCIEMENTS

Au Professeur Laurent Fauchier,

Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir assurer la direction et la présidence de cette thèse. Je vous remercie de votre soutien, de votre grande disponibilité toute au long de mon internat. Je vous suis reconnaissant pour toutes les heures consacrées aux corrections de dernières minutes. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de tout mon respect.

Au Professeur Dominique Babuty,

Vous avez accepté de faire partie de mon jury et de juger mon travail. Je vous remercie de votre disponibilité au cours de mon internat et de votre enseignement. Merci d'avoir su me conseiller et m'orienter pour le post-internat. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de tout mon respect.

Au Professeur Denis Angoulvant,

Vous avez accepté de faire partie de mon jury et de juger mon travail. Je vous remercie de votre disponibilité et de votre soutien cette année. Merci également pour les conseils cliniques et scientifiques. Je vous suis reconnaissant de m'avoir confié le travail de recherches pour l'année prochaine et de me faire intégrer votre équipe. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de tout mon respect.

Au Docteur Thierry Bourguignon,

Tu as accepté de faire partie de mon jury et de juger mon travail. Je suis très heureux d'avoir pu travailler avec toi au cours de cette année. Je souhaite que notre collaboration l'an prochain soit agréable et enrichissante. Reçoit l'expression de ma sincère gratitude et de tout mon respect.

Aux praticiens qui, au cours de mon internat, ont su m'accorder leur temps pour me former, m'expliquer (parfois longtemps) et me faire aimer cette spécialité. J'adresse une pensée particulière au Dr Desveaux (pour sa sympathie, ses conversations enrichissantes et parfois troublantes, ses conseils et ses coups de pouce, ...) et au Dr Deturck (pour sa disponibilité, ses conseils, son sérieux, son professionnalisme, sa confiance). J'ai beaucoup appris à leurs côtés.

A tous mes co-internes avec qui j'ai toujours passé de grand moment et qui m'ont aidé à évoluer professionnellement. Merci à Mélanie, Steboule, Benoit, Chrislaine, BG, Anté, Julien, Patoche, Pr Pierre, Fanette, Mr Brouche, Colas, Bailleul, Nazih... Merci aux autres internes et CCA de Cardio avec qui j'ai aussi souvent travaillé avec plaisir et qui pour certains sont devenus des amis. Je remercie tout particulièrement Christophe et Anne pour leur aide dans mes travaux et pour leurs encouragements.

Merci aux infirmières et aides-soignantes des différents services que j'ai traversé pour leur sympathie et leur bonne humeur (...). Nous avons partagé de très bon moment (et parfois de moins bons) mais toujours avec respect et considération.

Enfin, j'accorde une place primordiale à ma famille et mes amis de longue date.

A mes parents qui ont su m'accompagner jusqu'ici sans faux pas.

A Mouss, G-Gous, Féfé le Fœtus en qui je suis si fière.

A mes grands-parents qui trouvent toujours les mots qui rassurent. A Jean qui nous guide.

A la THF qui sait être là quand il faut.

Au quatuor d'Evreux sans qui je ne serais pas là aujourd'hui.

... A ma Julia pour le passé, le présent, le futur.

TABLES DES MATIERES

Abréviations.....	8
Acronymes.....	8
Légendes des figures.....	9
Titre des tableaux.....	9
INTRODUCTION	10
METHODES	12
Population d'étude.....	12
Suivi des évènements thromboembolique.....	13
Analyse statistique.....	13
RESULTATS	14
Population d'étude.....	14
Suivi des évènements Thromboemboliques.....	17
Valeur prédictive du score de CHA2DS2-VASc.....	19
Analyse uni-et multi-variée.....	22
DISCUSSION	23
Population d'étude.....	23
Valeur prédictive du score de CHA2DS2-VASC.....	23
Risque TE lié aux bioprothèses.....	24
Limites de l'étude.....	27
CONCLUSION	27
REFERENCES	28
ANNEXE 1.....	30
ANNEXE 2.....	31

ABRÉVIATIONS

FA : Fibrillation Atriale

IC : Intervalle de confiance

RR : Risque relatif

TE : Thromboembolique

ACRONYMES

CHADS₂ : Insuffisance cardiaque congestive, hypertension, âge supérieur ou égal à 75 ans, diabète, évènements emboliques

CHA₂DS₂VASc : Insuffisance cardiaque congestive, hypertension, âge supérieur ou égal à 75 ans (double), diabète, évènements emboliques (doublé), maladie vasculaire (coronaropathie, artériopathie des membres inférieurs ou des troncs supra-aortiques, plaque aortiques), âge entre 65 et 75 ans, sexe féminin.

HASBLED : Hypertension, âge > 65 ans, évènements emboliques, saignement, INR labile, insuffisance hépatique et/ou rénale, médicament à action antithrombotique ou alcoolisme.

LEGENDES DES FIGURES :

Figure 1. Organigramme de présentation des patients de l'étude.

Figure 2. Courbe de suivi sur 876 ± 1048 jours évaluant les 681 évènements thromboemboliques des 8602 patients avec fibrillation atriale dite "non valvulaire" et des patients avec fibrillation atriale "valvulaire" et bioprothèse.

Figure 3. Courbe de suivi sur 876 ± 1048 jours évaluant les 681 évènements thromboemboliques des 8602 patients avec fibrillation atriale dite "non valvulaire" et des patients avec fibrillation atriale "valvulaire" et bioprothèse mitrale et/ou aortique.

Figure 4. Evaluation du taux annuel d'évènements thromboemboliques chez les patients avec fibrillation atriale non-valvulaire, chez ceux avec bioprothèse aortique seule et avec bioprothèse mitrale (ou double remplacement valvulaire biologique). Catégorisation en fonction des scores CHA₂DS₂-VASc faible (0-1), modéré (2-3) ou élevé (>3).

TITRE DES TABLEAUX :

Tableau 1. Caractéristiques des patients avec une fibrillation atriale "non valvulaire" (selon les recommandations européennes ESC 2012) et ceux avec FA "valvulaire" et bioprothèse.

Tableau 2. Caractéristiques des patients avec une fibrillation atriale " valvulaire" (selon les recommandations européennes ESC 2012) et bioprothèse en fonction de leur position.

Tableau 3. Comparaison des statistiques-C (indice de confiance à 95%) pour les scores de CHA₂DS₂VASc chez les différentes catégories de patients avec fibrillation atriale.

Tableau 4. Analyse uni- et multivariée pour la prédiction des évènements thromboemboliques

INTRODUCTION

La fibrillation atriale (FA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquemment rencontré en pratique clinique. Cette arythmie est un facteur de risque indépendant d'infarctus cérébral et d'accident ischémique cérébral (1). Il est maintenant prouvé que l'administration d'un anticoagulant oral réduit de 60% le risque de survenue d'un évènement thromboembolique (TE) chez les patients présentant une FA. Le traitement par antivitamine K a prouvé sa supériorité par rapport à un traitement anti-agrégant plaquettaire avec une réduction approximative de 40% des évènements TE.(2)

Le risque TE lié à la FA peut être estimé grâce au score CHA₂DS₂-VASc (3). Les études démontrant l'utilité de ce score ont étudié les patients avec une FA « non valvulaire » qu'elle soit paroxystique, persistante ou permanente.(4) A contrario, les patients ayant une FA dite « valvulaire », comme le définissent les recommandations de 2012 (patients porteurs d'une prothèse valvulaire ou d'un rétrécissement mitral d'origine rhumatismal), doivent théoriquement avoir une anticoagulation au long cours quel que soit le score CHA₂DS₂-VASc. (5)

Le remplacement valvulaire chirurgical est le traitement de choix des valvulopathies sévères. La valve native est habituellement remplacée par une prothèse biologique ou mécanique. Les bioprothèses ont été présentées dans les années 1960 comme une alternative moins thrombogène aux prothèses mécaniques. Elles ont cependant moins de longévité que les prothèses mécaniques et souffrent d'une détérioration structurelle qui peut exiger la réopération et donc une augmentation de la morbi-mortalité. Des valves péricardiques ont été présentées dans les années 1970 pour améliorer l'hémodynamique et diminuer le taux de dégénérescence (6). La bioprothèse porcine sans armature a été présentée en 1992 dans le but pour améliorer la fonction hémodynamique et la durabilité en comparaison aux valves biologiques avec armature (7).

Après l'implantation d'une valve mécanique, il est capital d'anticoaguler le patient, selon la thrombogénicité du type de valve. Sans anticoagulation, le risque TE s'élevait jusqu'à 23%/an avec les valves plus anciennes, mais a diminué avec les nouvelles générations de valves.(8,9).

Le risque d'événement TE suite à l'implantation d'une valve cardiaque biologique est estimé entre 0,6 et 3,3%/an au-delà de trois mois en l'absence d'anticoagulation (10). Il était classiquement recommandé de prescrire un traitement par antivitamines K durant les 3 premiers mois suivant l'implantation chirurgicale d'une bioprothèse, ce délai correspondant à l'endothélialisation de la collerette de la prothèse (11). Cette recommandation est peu discutée pour les bioprothèses mitrales car le risque de FA postopératoire y est élevé. En revanche, l'utilité de l'anticoagulation durant les 3 premiers mois postopératoires est de plus en plus discutée pour les bioprothèses en position aortique en l'absence de données à haut niveau de preuve (12),(13).

Néanmoins, il semble que le risque d'embolisation soit plus important chez les malades qui ont également une FA, des troubles de la coagulation, une dilatation atriale, des antécédents d'embolie systémique (11).

Les sociétés américaines et européennes estiment que le risque TE propre à la bioprothèse additionné au risque lié à la FA suffit pour décider d'une anticoagulation efficace au long court (4,5). Cependant, il n'existe à l'heure actuelle aucune étude rétrospective ou prospective centrée sur la nécessité d'une anticoagulation chez les patients avec FA porteurs d'une bioprothèse aortique ou mitrale.

L'objectif de notre étude a donc été d'évaluer la valeur pronostique du score CHA₂DS₂-VASc chez les patients avec FA porteurs d'une bioprothèse aortique ou mitrale. Nous porterons un intérêt plus particulier sur les valves biologiques implantées en position aortique qui semblent plus sujet à controverse.

METHODES

Population d'étude

Les 8962 patients hospitalisés dans le service de cardiologie de notre institution entre Janvier 2000 et Décembre 2010, ayant pour diagnostic (principal ou associé) une FA ou un flutter atrial, ont été analysés. Le Centre Hospitalier et Universitaire Régional de Tours dessert environ 400.000 habitants et est la seule institution publique dans une zone d'environ 4.000 km². Les caractéristiques de chaque patient ont été extraites des comptes rendus informatisés d'hospitalisation et de consultation de notre institution. Une FA était décrite comme « non valvulaire » en absence de rétrécissement mitral rhumatismal et/ou de prothèse valvulaire, en accord avec les recommandations européennes de 2012 (5). Les patients présentant un rétrécissement mitral (n=124) et ceux ayant eu un remplacement valvulaire par prothèse mécanique (n= 236) ont été exclus de l'étude. (Figure 1)

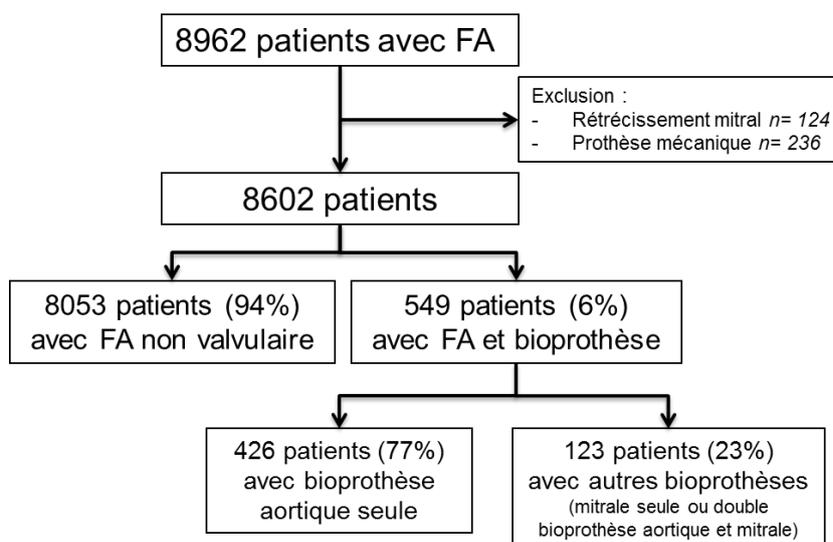


Figure 1. Organigramme de présentation des patients de l'étude.

Le score CHA₂DS₂-VASc a été calculé pour chaque patient : 2 points attribués aux antécédents d'évènements TE et un âge ≥ 75 ans ; 1 point attribué pour un âge entre 65 et 74 ans, pour un antécédent d'hypertension artérielle, de diabète, d'insuffisance cardiaque récente, de maladie vasculaire (infarctus du myocarde, plaque aortique complexe, et maladie artérielle périphérique), et

le sexe féminin. Le score hémorragique HAS-BLED a été également calculé pour chaque patient. Ce score compte un point pour les items suivants : hypertension artérielle, insuffisance rénale et / ou hépatique, accident vasculaire cérébral, hémorragie, rapport international normalisé labile, âge ≥ 65 ans, médicaments et / ou alcool.

Nous avons ensuite analysé la valeur prédictive du CHA₂DS₂-VASc pour la survenue d'évènements TE dans ces différentes catégories, en dissociant les patients avec et sans anticoagulant. Pour chaque analyse de schéma de stratification du risque, nous avons calculé la statistique C (ou surface sous courbe ROC).

Suivi des évènements thromboemboliques

Les données concernant les évènements TE survenus pendant le suivi du patient jusqu'à Décembre 2010 ont été obtenues en effectuant une recherche dans la base de données médicales informatisées et à partir des courriers de consultation et d'hospitalisation. L'information sur ces évènements durant le suivi a été enregistrée à chaque fois et documentée au sein de notre institution, qui comprend un total de 4 hôpitaux couvrant toutes les spécialités médicales et chirurgicales.

Ainsi, il a été évalué l'incidence d'évènements TE en fonction d'un score CHA₂DS₂-VASc faible (0-1), modéré (2-3) et sévère (>3) chez les patients avec FA dite « non valvulaire » et chez ceux porteurs d'une bioprothèse en position mitrale et/ou aortique.

Analyse statistique

Toutes les données ont été analysées à l'aide de Statview version 5.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) et Medcalc version 9.3.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium). Les statistiques

descriptives des paramètres de base des patients ont été signalées comme valeur moyenne \pm écart-type (intervalle de confiance à 95%, IC) pour les variables continues normalement distribuées. Le test t de Student non apparié a été utilisé pour la comparaison des caractéristiques entre les groupes. Le test de régression logistique de Cox a été utilisé pour les analyses univariées et multivariées afin de déterminer les facteurs prédictifs indépendants associés à des résultats différents dans la population générale. Pour chaque groupe de patients, le test de DeLong a permis de calculer et les statistiques-C pour le score de CHA₂DS₂-VASc. La survenue des évènements TE a été évaluée avec la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison entre les groupes a été réalisée en utilisant le test du log-rank et la régression logistique. Les résultats ont été exprimés en risque relatif et intervalles de confiance (IC) à 95%. Une valeur p <0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

RESULTATS

Population d'étude

Un total de 8602 patients atteints de FA et/ou flutter atrial a été inclus dans l'étude (*Figure 1*). Il s'agissait d'une FA dite « non valvulaire » (définie dans les recommandations européennes) dans 94% des cas (n= 8053) et les patients avaient une prothèse biologique dans 6% des cas (n= 549). Tous les dossiers des patients hospitalisés dans nos services entre Janvier 2000 et Décembre 2010 ont été analysés. Les scores de CHA₂DS₂-VASc et HASBLED ont été calculés pour tous les patients. Les caractéristiques de ces patients sont décrites dans le *Tableau 1*. Les patients avec FA porteurs d'une bioprothèse étaient significativement plus âgés (75 ± 8 ans) que ceux sans prothèse ni rétrécissement mitral (71 ± 15 ans) avec $p < 0,0001$. Ils étaient également plus graves avec un taux supérieur d'insuffisance cardiaque (68% contre 53% pour les non-valvulaires, $p < 0,0001$), de coronaropathie (36% contre 30%, $p = 0,004$), d'implantation de stimulateur ou défibrillateur cardiaque (23% contre 16%, $p < 0,0001$), et/ou d'insuffisance rénale (12% contre 9%, $p = 0,007$). Il est également important de mentionner que ces patients étaient, dans notre cohorte, plus souvent

traités par anticoagulants (64% contre 56% chez les non-valvulaires, $p=0.0002$). Le score de CHA₂DS₂-VASc moyen était supérieur (3.6 ± 1.4 contre 3.2 ± 1.8 , $p<0.0001$) avec également un score de risque hémorragique HASBLED plus élevé (1.8 ± 1.0 contre 1.6 ± 1.1 , $p <0.0001$). Paradoxalement, leurs fractions d'éjection ventriculaire gauche moyennes étaient significativement supérieures (51%) à celles des non-valvulaires (46%, $p=0.0002$).

Tableau 1. *Caractéristiques des patients avec une FA “non valvulaire” (selon les recommandations européennes ESC 2012) et ceux avec FA “valvulaire” et bioprothèse.*

Variable	FA non valvulaire (n=8053, 94%)	FA valvulaire Avec bioprothèse (n=549, 6%)	p
Age (année) (moyenne \pm DS)	71 \pm 15	75 \pm 8	<0.0001
Femme	3078 (38%)	193 (35%)	0.15
Insuffisance cardiaque	4298 (53%)	371 (68%)	<0.0001
Cardiopathie ischémique	2442 (30%)	199 (36%)	0.004
Antécédent d'infarctus du myocarde	1215 (15%)	59 (11%)	0.006
Pontage aorto-coronarien	365 (5%)	76 (14%)	<0.0001
Stimulateur cardiaque/défibrillateur automatique implantable	1301 (16%)	126 (23%)	<0.0001
Hypertension	3442 (43%)	203 (37%)	0.008
Antécédent thromboembolique	664 (8%)	39 (7%)	0.34
Insuffisance rénale	697 (9%)	66 (12%)	0.007
Diabète	1263 (16%)	72 (13%)	0.11
Bronchopneumopathie chronique obstructive	855 (11%)	54 (10%)	0.56
Dyslipidémie	1568 (19%)	132 (24%)	0.009
Fibrillation atriale permanente	3006 (37%)	285 (52%)	<0.0001
Score de CHADS ₂ (moyenne)	1.7 \pm 1.3	1.9 \pm 1.1	0.001
Score de CHA ₂ DS ₂ VASc (moyenne)	3.2 \pm 1.8	3.6 \pm 1.4	<0.0001
Score HASBLED (moyenne)	1.6 \pm 1.1	1.8 \pm 1.0	<0.0001
Fraction d'éjection du ventricule gauche (moyenne) (n=1934)	46 \pm 16	51 \pm 15	0.0002
Fraction d'éjection du ventricule gauche \leq 45 % (n=1934)	782 (48%)	69 (38%)	0.01
<i>Traitements durant le suivi :</i>			
Anticoagulation orale (n=8120)	4065 (56%)	309 (64%)	0.0002
Antiagrégant plaquettaire (n=7951)	2562 (36%)	143 (30%)	0.02
Inhibiteur de l'enzyme de conversion / Sartans (n=4938)	1718 (39%)	153 (47%)	0.004
Beta-bloqueur (n=4938)	1953 (45%)	130 (40%)	0.12
Diurétique (n=4476)	1791 (45%)	186 (62%)	<0.0001
Antiarythmique de Classe III (n=5101)	1551 (34%)	102 (31%)	0.31

Parmi les 549 patients avec bioprothèse inclus dans l'étude, 426 (77%) avaient une prothèse aortique seule. Les 123 (23%) autres patients pouvaient avoir une bioprothèse mitrale seule et/ou un double remplacement valvulaire biologique. Les caractéristiques de ces patients sont décrites dans le *Tableau 2*. Les patients avec bioprothèse aortique seule étaient significativement plus âgés (76 ± 8 ans) que les patients de l'autre groupe (73 ± 8 ans, $p=0.001$). Ils avaient plusieurs critères de

gravité cliniques et échographiques assez similaires. Néanmoins, le score de risque CHA₂DS₂-VASc était plus élevé pour les prothèses aortiques seules avec une moyenne à 3.6 ± 1.5 contre 3.3 ± 1.4 pour les autres (p=0.02); le score hémorragique HASBLED était également significativement supérieur (3.6 ± 1.5 contre 3.3 ± 1.4, p<0.0001). Chez ces patients avec une bioprothèse aortique seule, le taux d'anticoagulation était significativement inférieur aux autres (61% contre 74%, p=0.01).

Tableau 2. Caractéristiques des patients avec une FA “ valvulaire ” (selon les recommandations européennes ESC 2012) et bioprothèse en fonction de leur position.

Variable	FA valvulaire avec bioprothèse aortique seule (n=426, 77%)	FA valvulaire avec autres bioprothèses (n=123, 23%)	p
Age (année) (moyenne ± DS)	76±8	73±8	0.001
Femme	126 (30%)	67 (54%)	<0.0001
Insuffisance cardiaque	283 (66%)	88 (72%)	0.29
Cardiopathie ischémique	170 (40%)	29 (24%)	0.0009
Antécédent d'infarctus du myocarde	47 (11%)	12 (10%)	0.69
Pontage aorto-coronarien	64 (15%)	12 (10%)	0.14
Stimulateur cardiaque/défibrillateur automatique implantable	91 (21%)	32 (26%)	0.28
Hypertension	177 (42%)	26 (21%)	<0.0001
Antécédent thromboembolique	33 (7%)	6 (5%)	0.28
Insuffisance rénale	56 (13%)	10 (8%)	0.13
Diabète	57 (14%)	15 (12%)	0.73
Bronchopneumopathie chronique obstructive	43 (10%)	11 (9%)	0.71
Dyslipidémie	114 (27%)	18 (15%)	0.006
Fibrillation atriale permanente	206 (48%)	79 (64%)	0.002
Score de CHADS ₂ (moyenne)	2.0±1.1	1.6±1.0	0.0006
Score de CHA ₂ DS ₂ VASc (moyenne)	3.6±1.5	3.3±1.4	0.02
Score HASBLED (moyenne)	1.9±1.0	1.4±0.8	<0.0001
Fraction d'éjection du ventricule gauche (moyenne) (n=1934)	51±15	49±16	0.36
Fraction d'éjection du ventricule gauche ≤45 % (n=1934)	49 (37%)	20 (41%)	0.62
<i>Traitements durant le suivi :</i>			
Anticoagulation orale (n=8120)	225 (61%)	84 (74%)	0.01
Antiagrégant plaquettaire (n=7951)	125 (35%)	18 (16%)	0.0002
Inhibiteur de l'enzyme de conversion / Sartans (n=4938)	114 (45%)	39 (56%)	0.11
Beta-bloqueur (n=4938)	106 (42%)	24 (34%)	0.26
Diurétique (n=4476)	140 (60%)	46 (71%)	0.11
Antiarythmique de Classe III (n=5101)	82 (32%)	20 (29%)	0.57

Suivi des évènements Thromboemboliques

La moyenne de suivi pour les 8602 patients de l'étude était de 876 ± 1048 jours et 681 évènements TE ont été relevés dans notre population au cours de ce suivi. La courbe de Kaplan-Meier présentée en *Figure 2* révèle que la survenue d'évènements TE était identique chez les patients avec une prothèse biologique en comparaison aux patients sans prothèse, avec un risque relatif à 1.10 (IC95% = 0.83-1.45), $p=0.52$. En ajustant les résultats au traitement anticoagulant, il ne semblait pas y avoir de différence significative pour les 2 groupes de patients avec ou sans bioprothèse ($p=0.71$). La *Figure 3* sépare les bioprothèses en 2 sous-groupes comprenant les prothèses aortiques seules et les autres. Il n'existait pas de différence significative sur la survenue d'évènements TE au cours du suivi entre les bioprothèses aortiques seules et les autres bioprothèses avec un risque relatif à 1.73 (IC95% = 0.87-3.45), $p=0,12$; même en ajustant sur la présence d'un traitement anticoagulant ($p=0.17$). Il semble néanmoins que la présence d'une bioprothèse aortique avait tendance à être associée à un risque plus élevé d'évènements TE chez les patients avec FA.

Figure 2. Courbe de suivi sur 876 ± 1048 jours évaluant les 681 évènements TE des 8602 patients avec FA dite "non valvulaire" et des patients avec FA "valvulaire" et bioprothèse.

Absence d'évènement TE

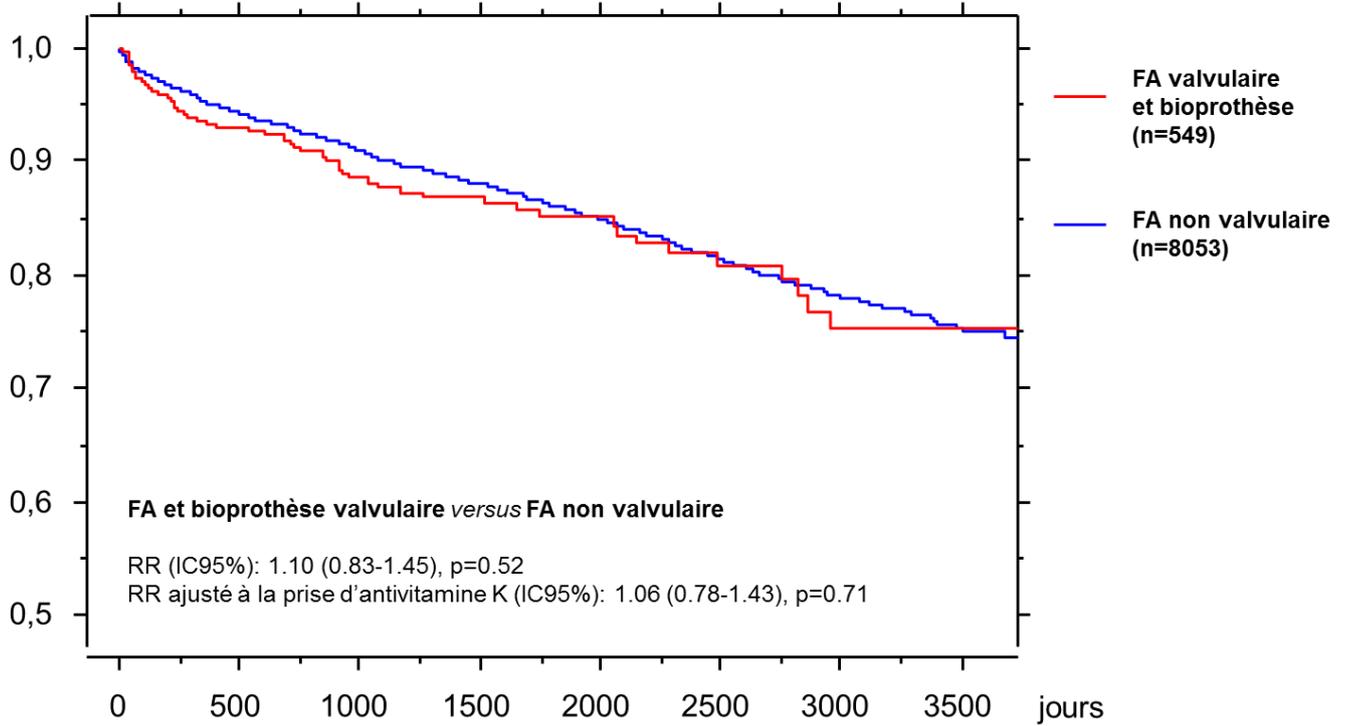
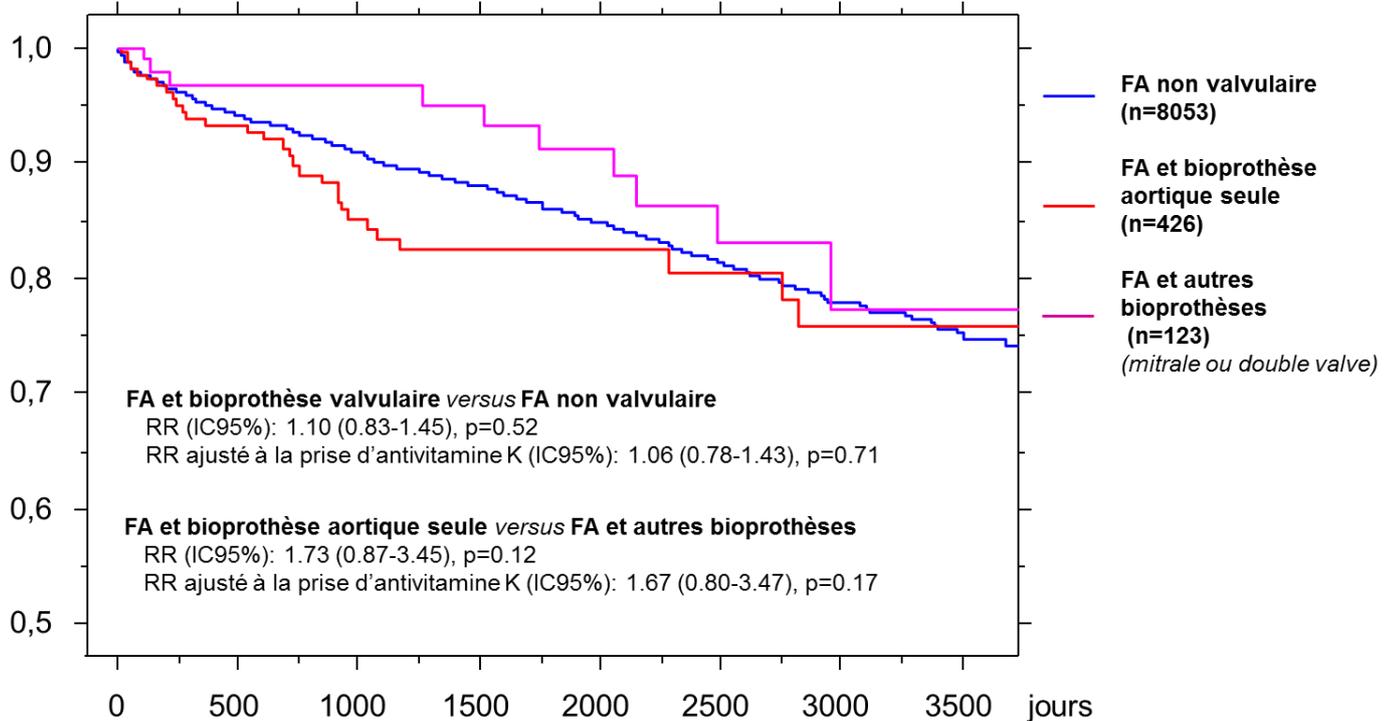


Figure 3. Courbe de suivi sur 876 ± 1048 jours évaluant les 681 évènements TE des 8602 patients avec FA dite "non valvulaire" et des patients avec FA "valvulaire" et bioprothèse mitrale et/ou aortique.



Valeur prédictive du score de CHA₂DS₂-VASc

Le calcul de l'aire sous la courbe ROC obtenu grâce à l'analyse de la statistique C a permis une mesure de la performance du score de CHA₂DS₂-VASc chez les patients avec FA « non valvulaire » et chez les patients avec FA « valvulaire » avec bioprothèse, bioprothèse aortique seule ou autres bioprothèses (*Tableau 3*). Ce score de risque a été analysé comme une variable continue et comme une variable catégorielle (risque faible pour CHA₂DS₂-VASc de 0 ou 1, modéré si 2 ou 3 et élevé si >3). Les résultats obtenus confirment la performance de ce score pour les FA « non valvulaires » avec une mesure de statistique C à 0,655 pour les patients non anticoagulés. Le score CHA₂DS₂-VASc est également prédicteur d'un risque TE pour les patients avec FA avec bioprothèses mais il est moins performant dans ce groupe de population. En effet, chez les sujets sans anticoagulant, il existe une différence significative entre les statistiques-C des patients porteurs de bioprothèse 0,551 (0,474-0,626) en comparaison avec les non-valvulaires 0,655 (0,638-0,671). En calculant les statistiques C pour chaque groupe de bioprothèse, ce constat est également confirmé.

Tableau 3. Comparaison des statistiques-C (indice de confiance à 95%) pour les scores de CHA_2DS_2VAsC chez les différentes catégories de patients avec FA.

	Statistiques-C (IC 95%)*		
	Tous les patients	Patient sans Anti vitamine K	Patients avec Anti vitamine K
CHA_2DS_2VAsC * chez FA non valvulaire	0.655 (0.644-0.665)	0.655 (0.638-0.671)	0.654 (0.639-0.668)
CHA_2DS_2VAsC † chez FA non valvulaire	0.594 (0.583-0.605)	0.608 (0.590-0.624)	0.584 (0.569-0.600)
CHA_2DS_2VAsC * chez FA valvulaire avec bioprothèse	0.573 (0.530-0.614)	0.551 (0.474-0.626)	0.593 (0.537-0.648)
CHA_2DS_2VAsC † chez FA valvulaire avec bioprothèse	0.546 (0.503-0.588)	0.511 (0.434-0.587)	0.569 (0.512-0.625)
CHA_2DS_2VAsC * chez FA valvulaire avec bioprothèse aortique seule	0.598 (0.549-0.644)	0.587 (0.503-0.669)	0.615 (0.548-0.679)
CHA_2DS_2VAsC † chez FA valvulaire avec bioprothèse aortique seule	0.555 (0.506-0.603)	0.524 (0.439-0.608)	0.582 (0.515-0.647)
CHA_2DS_2VAsC * chez FA valvulaire avec autres bioprothèses	0.555 (0.463-0.644)	0.593 (0.399-0.767)	0.520 (0.409-0.630)
CHA_2DS_2VAsC † chez FA valvulaire avec autres bioprothèses	0.520 (0.428-0.610)	0.572 (0.379-0.750)	0.500 (0.390-0.610)

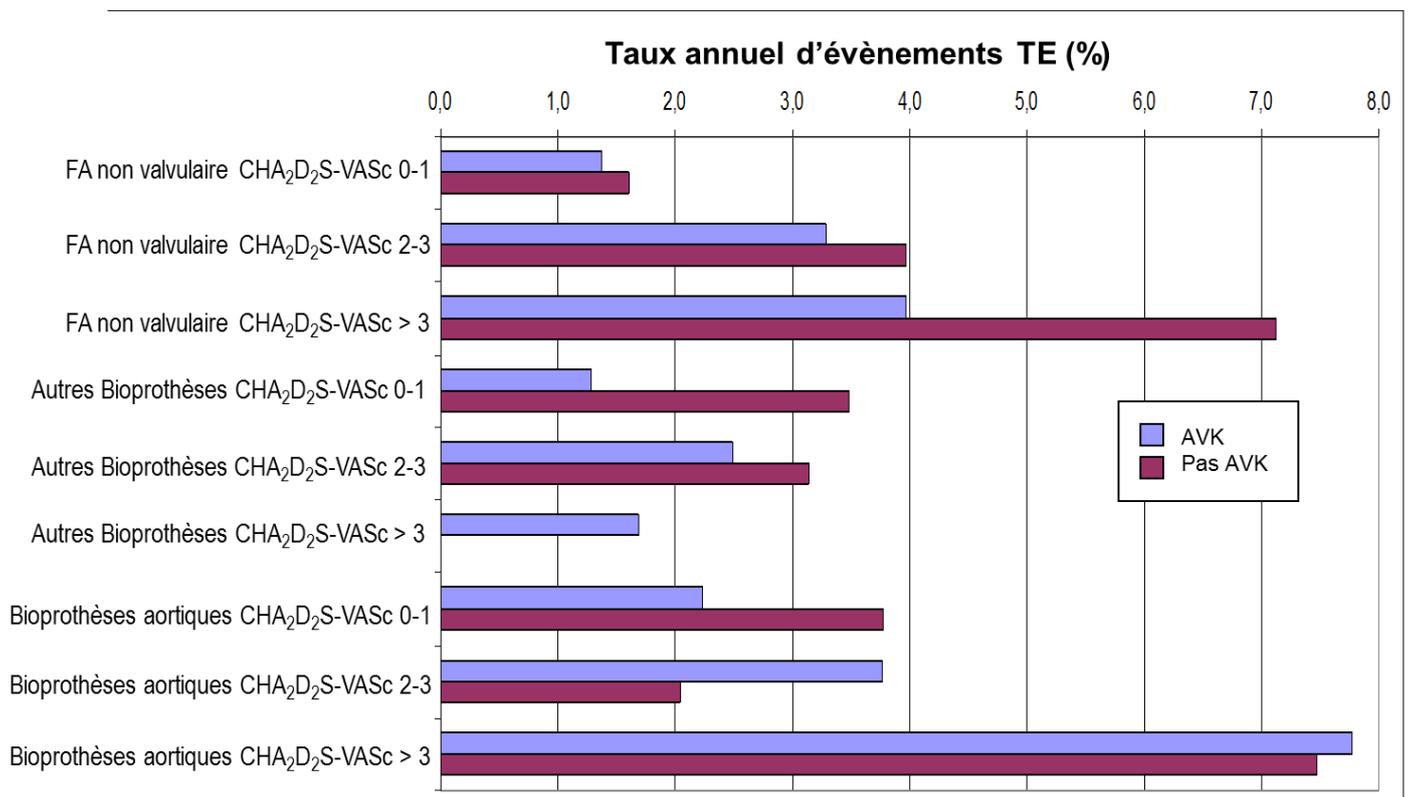
*Statistique-C calculé comme l'aire sous la courbe ROC (receiver-operator characteristic)

* comme une variable continue

† comme une variable catégorielle (risque faible, modéré, élevé)

La prévalence d'évènements TE a été estimée pour les différents groupes de patients de notre cohorte. La *Figure 4* montre une augmentation proportionnelle du risque d'évènements TE en fonction du score de CHA₂DS₂-VAS_C chez les patients avec FA « non valvulaire » mais également pour les patients avec bioprothèse (notamment les aortiques seules). L'administration d'anticoagulant semble associée à une certaine protection vis-à-vis de ces évènements quel que soit le score de risque. Chez les patients avec une bioprothèse aortique seule et un CHA₂DS₂-VAS_C > 3, le risque d'évènements TE est supérieur à 7%/an et ce risque n'est pas diminué chez les patients anticoagulés.

Figure 4. Evaluation du taux annuel d'évènements TE chez les patients avec FA non-valvulaire, chez ceux avec bioprothèse aortique seule et avec bioprothèse mitrale (ou double remplacement valvulaire biologique). Catégorisation en fonction des scores CHA₂DS₂-VAS_C faible (0-1), modéré (2-3) ou élevé (>3).



Analyse uni-et multi-variée

Le modèle de régression de Cox a permis une analyse uni- et multivariée de prédiction de survenue d'évènements TE dans notre cohorte (*Tableau 4*). En analyse univariée, les éléments associés à un risque significativement plus élevé d'évènements étaient l'augmentation de l'âge, le sexe féminin, le score de CHA₂DS₂-VASc, le score hémorragique HASBLED, la présence d'une FA permanente et d'une antiagrégation plaquettaire. En analyse multivariée, en tenant compte de possibles facteurs confondants, les 2 facteurs associés à une augmentation du risque TE de manière indépendante étaient l'âge et le score de CHA₂DS₂-VASc avec un *hazard ratio* respectivement à 1.03, IC95% 1.02-1.03, p<0.0001 et à 1.33, IC95% 1.22-1.45, p<0.0001. La présence de la localisation aortique et/ou mitrale d'une bioprothèse ne semblait pas être un élément prédictif indépendant d'évènements TE dans cette analyse.

Tableau 4. Analyse uni- et multivariée pour la prédiction des évènements thromboemboliques

	<i>Analyse univariée</i>		<i>Analyse multivariée</i>	
	Hazard Ratio (IC95%)	p	Hazard Ratio (CI 95%)	p
Age	1.05 (1.04-1.05)	<0.0001	1.03 (1.02-1.03)	<0.0001
Sexe féminin	1.23 (1.06-1.43)	0.008	0.77 (0.64-0.93)	0.008
Score CHA ₂ DS ₂ -VASc	1.39 (1.34-1.45)	<0.0001	1.33 (1.22-1.45)	<0.0001
Score HASBLED	1.46 (1.37-1.56)	<0.0001	0.95 (0.84-1.07)	0.40
Bioprothèse valvulaire	1.02 (0.74-1.41)	0.89	2.95 (0.36-24.39)	0.32
Bioprothèse valvulaire mitrale	0.68 (0.37-1.28)	0.23	0.30 (0.04-2.23)	0.24
Bioprothèse valvulaire aortique	1.11 (0.78-1.58)	0.56	0.35 (0.04-2.79)	0.32
FA permanente	1.26 (1.09-1.47)	0.002	1.10 (0.93-1.30)	0.29
Antivitamine K	0.86 (0.73-1.01)	0.06	0.92 (0.76-1.10)	0.36
Antiagrégation plaquettaire	1.48 (1.26-1.74)	<0.0001	1.15 (0.94-1.39)	0.17

DISCUSSION

Dans la lignée des recommandations européennes et américaines, il semble licite de proposer une anticoagulation orale chez les patients avec FA et porteurs d'une bioprothèse valvulaire y compris en position aortique. Notre étude a montré que les patients porteurs d'une prothèse valvulaire biologique étaient plus à risque d'évènements TE que les patients sans valvulopathie. En effet, la présence d'une prothèse en position aortique indiquait un sur-risque (non significatif) de survenue embolique. Ceci semble lié aux caractéristiques de ce groupe de population plus âgé et plus grave avec des scores de risque TE théorique plus élevé. Le score de CHA₂DS₂-VASc a une importance majeure pour déterminer le risque TE (et pour décider d'une anticoagulation orale afin de prévenir les évènements emboliques en cas de FA non valvulaire), et ceci y compris chez les patients ayant une bioprothèse mais avec une performance statistique moindre.

Population d'étude :

Notre population de patients avec FA représente l'expérience pratique d'un centre hospitalier universitaire, avec une population relativement comparable à celle des registres internationaux. Les patients porteurs d'une bioprothèse représentaient 6% de notre cohorte et 64% d'entre eux étaient traités par antivitamine K. Ces patients avaient plus de comorbidités et leurs cardiopathies étaient en général plus graves que les autres patients avec FA « non valvulaire ». Le score de risque pour ces patients était donc significativement supérieur.

Valeur prédictive du score de CHA₂DS₂-VASc

En analyse multivariée le score de CHA₂DS₂-VASc était, avec l'âge, la seule variable suffisamment influente pour prédire la survenue d'évènements TE.

Ce score de risque est théoriquement utilisé uniquement chez les patients avec FA « non valvulaire » (5). Nous avons étudié sa valeur pronostique en terme d'évènements TE chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire biologique. Les résultats obtenus permettent de conclure que ce score est efficace pour prédire le risque TE même dans cette catégorie de patients. Néanmoins, il semble être significativement moins performant (statistique-c = 0,551) que chez les patients avec FA « non valvulaire » (statistique-c 0,655).

Au cours du suivi, après estimation de la prévalence d'évènements TE, notre étude confirme à la fois le faible risque TE des patients avec un score de risque bas et l'augmentation nette de ce risque avec l'élévation de ce score en cas de FA « non valvulaire ». Concernant les patients avec bioprothèse aortique et/ou mitrale, cette affirmation ne peut être aussi catégorique avec des accroissements moins nets du taux d'évènements. Dans la littérature, nous n'avons trouvé aucune étude comparable pouvant confirmer ou infirmer ces observations et notre travail est donc le premier à produire cette information. De manière plus générale, il semble néanmoins pertinent de penser que les patients avec un score CHA₂DS₂-VAS_C élevé sont plus à risque d'embolie systémique quel que soit leur pathologie valvulaire.

Risque TE lié aux bioprothèses :

L'analyse multivariée n'a pas permis, dans notre étude, de faire ressortir de manière significative la présence d'une bioprothèse comme facteur prédictif indépendant d'évènements TE malgré un *hazard ratio* élevé à 2,95 (IC95% 0,36-24,39).

Au cours du suivi, il n'y a pas eu de différence significative en termes d'évènement embolique entre les patients avec FA porteurs de bioprothèses et les patients non-valvulaires. En ce sens, les

prothèses ne semblent pas représenter de sur-risque TE. Toutefois, en séparant les bioprothèses aortique des autres bioprothèses, il semble apparaître une différence non significative mais intéressante à relever. Les patients avec bioprothèse aortique présenteraient un sur-risque d'évènements TE (*Figure 3*). Ces observations peuvent en partie être expliquées par le fait que cette population est décrite comme plus grave dans notre cohorte. La même conclusion peut être tirée de la *figure 4*. En effet, dans cette catégorie de patients, le risque TE semble être très élevé. Il est important de remarquer que ce risque est majeur (> 7%/an) pour des scores CHA₂DS₂-VAS_C élevés (>3). A noter également que dans ce sous-groupe de patient les plus graves, l'intérêt d'une anticoagulation paraît paradoxalement moins nette.

Parallèlement, la *figure 4* met en évidence une notion intéressante. Les patients avec FA avec un score de risque TE théorique faible (CHA₂DS₂-VAS_C 0 ou 1), porteur d'une bioprothèse aortique seule ont un taux d'évènements annuel important d'environ 4%. Rappelons que l'on considère qu'un taux annuel de 1% (ou plus) d'évènements thromboemboliques justifie un traitement anticoagulant pour les patients avec FA non valvulaire (avec score CHA₂DS₂-VAS_C à 1 et au delà). Cela pourrait signifier qu'il existe un risque propre lié à la prothèse valvulaire et indépendant des autres critères de gravité. Ces évènements semblent par ailleurs partiellement limités lors d'une anticoagulation orale.

Dans la littérature, il semble que le risque TE lié à la prothèse puisse être important dans les trois premiers mois après l'intervention chirurgicale et que ce risque est quasi aboli chez les patients anticoagulés pour les valves en position aortique, tandis qu'il reste élevé chez les patients avec une valve en position mitrale (14),(15). Ces embolies seraient liés aux dépôts de fibrine et à l'agrégation plaquettaire sur les surfaces étrangères telles que les sutures en Dacron ainsi qu'au manque d'endothélialisation.(13).

Certaines études plus récentes suggèrent à contrario qu'il peut n'y avoir aucun avantage au traitement anticoagulant dans les 90 premiers jours après remplacement valvulaire aortique par bioprothèse. (16),(17),(18) Cette supposition pourrait être expliquée par la libération de micro-embolies calcaires pendant la période per- et postopératoires.(19) Ce phénomène serait responsable de complications TE immédiatement après la chirurgie mais qui sont souvent asymptomatiques. Ces micro-embolies calcaires ne semblent pas être limitées par un traitement anticoagulant.

Sur le plan méthodologique, il faut noter que la majorité de ces études sont rétrospectives, que certaines n'ont pas de groupe contrôle, qu'elles rapportent de façon inconstante la gravité et la définition des événements TE, et que leur puissance potentiellement insuffisante pourrait expliquer le manque de signification statistique entre les traitements étudiés. De manière générale, l'ensemble des constats a été fait pour des patients dont la plupart n'avaient pas de FA.

Au vu de la diversité des études, les recommandations actuelles concernant les valves biologiques sont variables (Annexe 2) et leur application par les centres chirurgicaux s'avère inconstante. (20)

Dans notre étude, les patients avec une bioprothèse mitrale ou une double bioprothèse sont moins à risque d'embolies systémiques, ce qui peut apparaître comme un résultat contre-intuitif. La courbe de Kaplan Meier (*Figure 3*) argumente en effet cette constatation sans toutefois obtenir le niveau de significativité. Les caractéristiques de base différentes pour ces patients sont les raisons les plus plausibles pour expliquer ce résultat. La *figure 4* complète cette observation avec la mise en évidence d'un risque TE important qui serait lié à la valve (supérieur à 3%/an) mais très nettement réduit par l'anticoagulation orale. Ces informations sont en accord avec les données de la littérature. (14)

Limites de l'étude

Il s'agissait d'une étude basée sur un registre avec les défauts associés à une analyse rétrospective observationnelle. Il y avait également de nombreuses variables entrant en ligne de compte et il est possible que nous ayons ignoré des facteurs confondants pouvant altérer la valeur des analyses statistiques multivariées. Enfin, nous ne disposons pas des variations précises du traitement antithrombotique au cours du suivi, ni des niveaux d'anticoagulation appropriés ou non par des mesures sériées de l'INR.

CONCLUSION

Cette étude en condition de « vie réelle » a permis de conforter l'intérêt d'une anticoagulation orale chez les patients avec fibrillation atriale porteurs d'une bioprothèse valvulaire. Elle confirme également l'intérêt de l'utilisation du score de risque CHA₂DS₂-VASc pour la pratique clinique. Ce score peut également être utilisé pour l'évaluation des patients avec FA avec bioprothèse avec toutefois une moindre efficacité. Notre étude a montré qu'il existait une augmentation du risque TE chez ces patients par rapport à ceux sans valvulopathie, mais qui paraît surtout déterminé par des critères de gravité cliniques et échographiques. Il paraît également y avoir un risque propre lié à la prothèse pouvant être partiellement limité par l'anticoagulation. Les résultats de notre étude pourraient être confortés avec l'analyse d'autres registres similaires pour déterminer la part d'évènements liés à la prothèse et celle liée à la FA. Il reste enfin à déterminer si l'évolution des techniques de chirurgie et des matériaux peut diminuer le risque TE imputé à la valve biologique. Enfin, malgré l'échec de l'étude Re-Align (21), les nouveaux anticoagulants oraux auront peut-être une place pour l'anticoagulation des patients avec FA porteurs de bioprothèse, mais ceci devra être précisément démontré et la prudence incite actuellement à ne pas prescrire ces traitements dans ce contexte.

REFERENCES

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke J Cereb Circ.* 1991 Aug;22(8):983–8.
2. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007 Jun 19;146(12):857–67.
3. Mason PK, Lake DE, DiMarco JP, Ferguson JD, Mangrum JM, Bilchick K, et al. Impact of the CHA2DS2-VASc score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation. *Am J Med.* 2012 Jun;125(6):603.e1–6.
4. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NAM 3rd, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011 Jan 4;123(1):104–23.
5. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012 Nov;33(21):2719–47.
6. McClung JA, Stein JH, Ambrose JA, Herman MV, Reed GE. Prosthetic heart valves: a review. *Prog Cardiovasc Dis.* 1983 Dec;26(3):237–70.
7. David TE, Pollick C, Bos J. Aortic valve replacement with stentless porcine aortic bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990 Jan;99(1):113–8.
8. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation.* 1994 Feb;89(2):635–41.
9. Meschengieser SS, Fondevila CG, Frontroth J, Santarelli MT, Lazzari MA. Low-intensity oral anticoagulation plus low-dose aspirin versus high-intensity oral anticoagulation alone: a randomized trial in patients with mechanical prosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997 May;113(5):910–6.
10. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease--native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004 Sep;126(3 Suppl):457S–482S.
11. 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 Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2008 Jul;34(1):73–92.
12. 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 May;129(5):1024–31.
13. Nowell J, Wilton E, Markus H, Jahangiri M. Antithrombotic therapy following bioprosthetic

- aortic valve replacement. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2007 Apr;31(4):578–85.
14. 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 Apr;25(5):1111–9.
 15. Mérie C, Køber L, Skov Olsen P, Andersson C, Gislason G, Skov Jensen J, et al. Association of warfarin therapy duration after bioprosthetic aortic valve replacement with risk of mortality, thromboembolic complications, and bleeding. *Jama J Am Med Assoc*. 2012 Nov 28;308(20):2118–25.
 16. 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 Feb;83(2):549–556; discussion 556–557.
 17. Aramendi JJ, Mestres C-A, Mestres C-A, Martinez-León J, Campos V, Muñoz G, et al. Triflusal versus oral anticoagulation for primary prevention of thromboembolism after bioprosthetic valve replacement (trac): prospective, randomized, co-operative trial. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2005 May;27(5):854–60.
 18. 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 Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2007 Jul;32(1):108–12.
 19. Whitley WS, Glas KE. An argument for routine ultrasound screening of the thoracic aorta in the cardiac surgery population. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008 Dec;12(4):290–7.
 20. Colli A, Verhoye J-P, Heijmen R, Strauch JT, Hyde JAJ, Pagano D, et al. Antithrombotic therapy after bioprosthetic aortic valve replacement: ACTION Registry survey results. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2008 Apr;33(4):531–6.
 21. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *N Engl J Med*. 2013 Aug 31;
 22. Authors/Task Force Members, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2012 Aug 24;33(19):2451–96.
 23. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, Freed MD, Lytle BW, O’Gara PT, et al. ACC/AHA 2008 Guideline Update on Valvular Heart Disease: Focused Update on Infective Endocarditis: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008 Jul 28;118(8):887–96.
 24. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition--2005 update. *Br J Haematol*. 2006 Feb;132(3):277–85.

ANNEXE 1 : *Classes de recommandation et niveaux de preuve.*

CLASSES DE RECOMMANDATION	DEFINITION	SUGGESTION DE TERMES A UTILISER
Classe I	Preuve et/ou accord général sur le fait qu'un traitement ou une procédure sont bénéfiques, utiles, efficaces.	Est recommandé(e)/ est indiqué(e)
Classe II	Preuve d'un conflit et/ou une divergence d'opinions sur l'utilité/efficacité du traitement ou de la procédure en question.	
Classe IIa	Le poids de la preuve/opinion est en faveur de l'utilité/efficacité.	Devrait être considéré(e).
Classe IIb	L'utilité/efficacité est moins bien établie par la preuve/opinion.	Peut être considéré(e).
Classe III	Preuve ou accord général sur le fait que le traitement ou la procédure en question n'est pas utile/efficace, et peut être nuisible dans certains cas.	N'est pas recommandé(e).

Niveau de preuve A	Données issues de plusieurs essais cliniques randomisés ou de méta-analyses.
Niveau de preuve B	Données issues d'une seule étude clinique randomisée ou de grandes études non randomisées.
Niveau de preuve C	Consensus de l'opinion des experts et/ou petites études, études rétrospectives, registres.

ANNEXE 2 : Niveaux de preuve et grades de recommandations des diverses sociétés américaines et européennes concernant l'anticoagulation et antiagrégation des valves prothétiques biologiques cardiaques. (Annexe 1)

		Remplacement Aortique Biologique		Remplacement Mitral Biologique	
		<i>3 mois post-opératoire</i>	<i>Après 3 mois</i>	<i>3 mois post-opératoire</i>	<i>Après 3 mois</i>
ESC 2012 (22)		ASA [IIaC] AVK [IIbC]	-	ASA [IIaC] AVK [IIbC]	-
AHA 2008 (23)	<i>Pas facteurs de risque*</i>	ASA [IC] AVK [IIbC]	ASA [IC]	ASA [IC] AVK [IIbC]	ASA [IC]
	<i>Facteurs de risque*</i>	AVK INR 2-3 [IC]		AVK INR 2.5-3.5 [IC]	
ACCP 2004 (10)	<i>Pas facteurs de risque*</i>	ASA ou AVK [IC] AVK [IIC]	ASA ou AVK [IC]	AVK [IC]	ASA [IC]
	<i>Facteurs de risque*</i>	AVK [IC]		AVK [IC]	
British Society for Haematology 2005 (24)		ASA		AVK	

ASA : Acide acetyl salicylique ; AVK : Antivitamine K ; INR : International Normalized Ratio

ESC : European Society of Cardiology; AHA : American Heart Association; ACCP : American College of Chest Physicians

* Facteurs de risque : fibrillation atriale, troubles de la coagulation, dilatation atriale, antécédents d'embolie systémique.

Faculté de Médecine de TOURS

PHILIPPART Raphaël

Thèse n°

32 pages – 4 tableaux – 4 figures – 2 annexes

Résumé :

Nous avons cherché à établir la valeur du score de CHA₂DS₂-VASc pour l'évaluation du risque chez les patients atteints de fibrillation atriale avec une bioprothèse valvulaire en position mitrale et/ou aortique.

Tous les patients atteints de fibrillation atriale vus dans notre institution entre 2000 et 2010 ont été identifiés dans une base de données et suivis sur la survenue de maladie thromboembolique. 8602 patients atteints de fibrillation atriale et/ou flutter atrial ont été inclus dans l'étude. Il s'agissait d'une fibrillation atriale « non valvulaire » dans 94% des cas (n= 8053). Les patients avaient une prothèse biologique dans 6% des cas (n= 549) dont 77% (n=426) avec une prothèse aortique seule. La moyenne de suivi pour les 8602 patients de l'étude était de 876 ± 1048 jours avec 681 événements thromboemboliques relevés. La survenue d'évènements était identique chez les patients avec une prothèse biologique en comparaison aux patients sans prothèse. Il n'existait pas de différence sur la survenue d'embolies au cours du suivi entre les bioprothèses aortiques seules et les autres bioprothèses. La présence d'une bioprothèse aortique avait tendance à être associée à un risque plus élevé d'évènements emboliques chez les patients avec fibrillation atriale. Le score CHA₂DS₂-VASc était prédicteur d'un risque embolique pour les patients avec fibrillation atriale et bioprothèses mais il était moins performant que chez les non-valvulaires. L'administration d'anticoagulant semblait avoir un effet protecteur sur les événements chez les patients avec bioprothèse. Cette étude en condition de « vie réelle » confirme l'intérêt d'une anticoagulation orale systématique chez les patients avec fibrillation atriale et porteurs d'une bioprothèse.

Mots clés :

- Fibrillation atriale
- Score CHA₂DS₂-VASc
- Bioprothèse valvulaire

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Dominique BABUTY_
Membres du jury : Monsieur le Professeur Denis ANGOULVANT
Monsieur le Docteur Thierry BOURGUIGNON
Monsieur le Professeur Laurent FAUCHIER

Date de la soutenance : 09 Octobre 2013