



Le traitement anticoagulant des porteurs de prothèse valvulaire (et autres valvulopathies)

Thierry Le Tourneau, Institut du Thorax, Inserm UMR1087, CHU, Nantes
thletourneau@yahoo.fr

La problématique du traitement anticoagulant des porteurs de prothèse valvulaire, problématique étendue aux valvulopathies à risque thromboembolique, a une résonance particulière dans le contexte des nouveaux anticoagulants.

Il est parfois difficile de trouver son chemin entre les tenants d'une non-indication voire d'une contre-indication abusive des anticoagulants oraux directs (AOD) chez tout porteur de valvulopathie quelle que soit sa localisation et sa sévérité, et des jusqu'aboutistes qui voudraient les employer parfois même en présence d'une prothèse mécanique, malgré les résultats alarmants de l'étude Re-Align.

II Introduction

Les patients porteurs de valvulopathie n'ont pas dans leur grande majorité de risque thromboembolique élevé. La facilité d'utilisation des AOD liée à leur quasi absence d'interaction alimentaire, l'absence de contrôle biologique systématique, la stabilité biologique de leur effet anticoagulant associée à la diminution globale du risque hémorragique par rapport aux anti-vitamines K (AVK) doit pouvoir bénéficier à tous les patients, selon les recommandations d'utilisation préconisées par les autorités de tutelle, y compris à ceux porteurs de valvulopathie ne présentant pas un sur risque thrombotique.

Les AOD sont actuellement indiqués en seconde intention en France par rapport aux AVK dans le traitement et la prévention de la maladie thromboembolique veineuse et dans la prévention du risque thrombotique lié à la fibrillation atriale (FA).

Devant un patient porteur d'une valvulopathie chez qui se pose la question de l'utilisation d'un AOD, en particulier pour FA, il convient donc de déterminer si cette valvulopathie présente en soi un sur risque thrombotique potentiellement non couvert par ce type de médicament, en se basant sur les données de la littérature et les hypothèses physiopathologiques.

|| Fibrillation atriale non-valvulaire dans les grandes études

La définition de FA «non valvulaire» et de son corolaire la FA «valvulaire» est variable sur la base des différentes études publiées comparant un anticoagulant oral direct (anti-thrombine ou anti-Xa) avec la Warfarine dans la FA.

Dans l'étude RE-LY (*Dabigatran vs Warfarine*) étaient exclus les patients ayant un antécédent de valvulopathie (c'est-à-dire prothèse valvulaire ou valvulopathie significative sur le plan hémodynamique), une endocardite active, et bien sur une indication de traitement anticoagulant autre que la FA.

Dans l'étude Aristotle (*Apixaban vs Warfarine*) étaient exclus les patients présentant une sténose mitrale modérée à sévère, ceux nécessitant une anticoagulation pour une autre raison que la FA (dont prothèse valvulaire mécanique), un traitement par aspirine > 165 mg/j ou une bithérapie antiagrégante.

Dans l'étude Rocket-AF (*Rivaroxaban vs Warfarine*) étaient exclus les patients présentant une sténose mitrale hémodynamiquement significative, les porteurs de prothèse valvulaire sans précision du type ou de la position (les plasties avec ou sans anneau prothétique, les commissurotomies ou valvuloplasties n'étaient pas une contre-indication), ainsi que ceux présentant une endocardite active, les patients nécessitant un traitement anticoagulant pour une autre cause que la FA, ou traités par aspirine >100 mg/j.

Enfin **dans l'étude Engage-AF- TIMI 48** (*Edoxaban vs Warfarine*) étaient exclus les patients porteurs d'une sténose mitrale modérée à sévère, ceux présentant une autre indication d'anticoagulation que la FA, ou sous bi-antiagrégation plaquettaire.

La confusion introduite dans les esprits par la définition variable de FA «non-valvulaire» ou «valvulaire» suivant les études, et même dans les recommandations, doit donc inciter le clinicien à une approche raisonnée basée sur le risque thromboembolique associé à la situation pathologique.

Les prothèses valvulaires mécaniques

L'implantation d'une prothèse valvulaire mécanique entraîne la mise sous anticoagulant au long cours, traitement auquel le patient ne pourra pas déroger sous peine de complications thromboemboliques. Le traitement par AVK reste compliqué du fait des nombreuses interactions alimentaires responsables pour partie des fluctuations du taux d'INR nécessitant de fréquents contrôles pour rester dans la zone thérapeutique cible. Le temps passé dans cette zone thérapeutique excède difficilement 60-65% en pratique clinique, exposant le patient aux complications thromboemboliques et hémorragiques. La variabilité de l'INR est de plus déterminée en partie par certains polymorphismes génétiques. L'auto-contrôle des INR, qui pourrait concerner jusque 50% des patients, permet d'améliorer la stabilité du traitement anticoagulant après éducation thérapeutique. Son utilisation reste cependant limitée du fait de l'absence de remboursement dans beaucoup de pays dont la France et des difficultés liées à l'éducation des patients. L'arrivée des AOD avait ainsi ouvert de sérieux espoirs de simplification de la prise en charge des patients porteurs de prothèse valvulaire mécanique mais les résultats de l'étude Re-Align ont mis un terme brutal à cette éventualité.

Sur la base d'études expérimentales encourageantes in vitro puis in vivo chez le cochon, **l'étude Re-Align** réalisée chez l'homme avait pour objectif de comparer l'effet du Dabigatran à une posologie supérieure à celle utilisée dans la FA (150-220-300 mg suivant la fonction rénale) à la Warfarine (INR cible 2.5 ou 3 en fonction du risque embolique) sur la survenue d'événements thromboemboliques et hémorragiques après remplacement valvulaire mécanique mitral ou aortique, stratifié en fonction du délai écoulé depuis la chirurgie (<7 jours ou > 3 mois). L'étude qui avait randomisé 252 patients a été interrompue de façon prématurée du fait d'une augmentation du taux d'événements thromboemboliques et hémorragiques dans le groupe Dabigatran.

Les explications potentielles pour cet échec concernent le traitement anticoagulant lui-même, et la situation pathologique.

En ce qui concerne l'action anticoagulante:

- les AVK inhibent la synthèse des facteurs VII, IX, X et de la thrombine
- par contre les AOD inhibent exclusivement la thrombine (Dabigatran) ou le facteur Xa (Rivaroxaban, Apixaban, et Edoxaban)

En ce qui concerne la situation pathologique

- dans la fibrillation atriale il existe une dilatation de l'atrium gauche avec stase sanguine. La FA s'accompagne d'une génération de thrombine dans l'auricule, déclenchée par la stase et la dysfonction endothéliale, sous conditions de faible débit-faible shear stress
- en présence de valves mécaniques : la chirurgie expose le sous endothélium, et libère du Facteur Tissulaire. Les surfaces valvulaire et annulaire sont hautement thrombogènes et favorisent la formation de thrombine en période postopératoire jusqu'à l'endothélialisation pour l'anneau, à long terme pour les autres composants valvulaires

L'échec du Dabigatran dans l'étude Re-Align résulte donc probablement de son action anticoagulante différente par rapport aux AVKs, et d'un mécanisme thrombogène différent des prothèses mécaniques par rapport à la FA isolée. Le traitement anticoagulant des prothèses mécaniques repose donc sur les AVK, avec association dans certains cas particuliers de petites doses d'aspirine mais avec un surrisque hémorragique.

Les prothèses valvulaires biologiques

Le risque thrombotique des prothèses biologiques est augmenté en période post-opératoire (3 mois post-op) du fait des lésions tissulaires lors de la chirurgie et de l'anneau prothétique.

Ce risque est plus important en position mitrale avec une indication d'anticoagulation par AVK pendant 3 mois tandis qu'un traitement antiagrégant par aspirine peut être une alternative au traitement par AVK après remplacement valvulaire aortique biologique.

Au-delà de 3 mois il n'y a pas d'indication à poursuivre de traitement AVK ou antiagrégant pour la prothèse du fait de la normalisation du risque par rapport à la population générale.

Les autres gestes valvulaires

La réalisation d'une **plastie mitrale chirurgicale** impose en général une anticoagulation par AVK pendant 3 mois ou au minimum une anti-agrégation plaquettaire. L'ouverture large de l'atrium gauche et la mise en place quasi-systématique d'un anneau prothétique sur le versant atrial de la valve doivent cependant inciter à la prudence et considérer cette situation à haut risque thrombotique pendant 3 mois jusqu'à l'endothélialisation de la prothèse annulaire.

La plastie aortique est considérée comme une situation à faible risque thrombotique probablement du fait des vitesses élevées du flux sanguin à travers cette valve. Il ne faut néanmoins pas négliger les lésions tissulaires liées à l'acte chirurgical.

Les gestes interventionnels valvulaires tels que le remplacement valvulaire aortique percutané (TAVI) ou le traitement des fuites mitrales par implantation d'un clip percutané (MitraClip) relèvent actuellement d'une anti-agrégation plaquettaire pendant 3 à 6 mois malgré un taux d'AVC important à 30 jours. Cette attitude repose sur un niveau de preuve très faible chez des patients qui présentent fréquemment une FA et encourent alors un risque hémorragique important issu de l'association d'un anticoagulant à l'antiagrégant. Enfin, en l'absence de thrombus dans l'atrium ou l'auricule gauche la valvuloplastie mitrale percutanée peut être réalisée sans anticoagulation.

II Les autres valvulopathies à risque

La valvulopathie mitrale rhumatismale en particulier la sténose mitrale est à haut risque thrombo-embolique. Une anticoagulation est indiquée selon les recommandations actuelles chez les patients présentant une dilatation de l'atrium > 55 mm ou un épisode embolique même en rythme sinusal, et bien entendu en cas de FA.

L'endocardite thrombotique non septique (en particulier de Libmann-Sachs dans un contexte de SAPL) peut également être considérée comme à risque thrombo-embolique modéré à élevé.

II Risque thromboembolique

Des paragraphes précédents découlent les circonstances où le risque thrombotique est considéré comme élevé en cas de valvulopathie (*Tableau*). Ces circonstances qui contre-indiquent par conséquent l'emploi des AOD sont relativement simples à appréhender en pratique et se résument à 5 situations principales:

- Prothèse valvulaire mécanique quelle que soit son type et sa position (matériel thrombogène)
- Prothèse valvulaire biologique pendant 3 mois après implantation, en particulier en position mitrale (lésion tissulaire avec exposition du sous endothélium, anneau prothétique thrombogène avant réendothélialisation)
- Plastie valvulaire mitrale chirurgicale pendant 3 mois après la chirurgie (lésion tissulaire avec exposition du sous endothélium, anneau prothétique dans l'atrium). Cette situation peut être étendue par précaution à la plastie valvulaire aortique (lésion tissulaire, exposition du sous endothélium) même si les guidelines préconisent seulement l'emploi d'aspirine pendant 3 mois après un tel geste

TABLEAU : RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE (TE) FAIBLE OU IMPORTANT EN FONCTION DE LA VALVULOPATHIE NATIVE OU PROTHÉTIQUE.

VALVULOPATHIE	RISQUE TE FAIBLE	RISQUE TE IMPORTANT
Prothèse mécanique		Mitrale > Aortique Bille > 1 ailette > 2 ailettes AVK à vie INR cible 2,5 Ao, 3 Mitrale, INR majoré en cas de facteur de risque supplémentaire
Bioprothèse Mitrale		AVK 3 mois post-op
Bioprothèse Aortique	Aspirine ou AVK 3 mois post-op Aspirine ou 0 > 3 mois	
Plastie Mitrale	Pas de TT > 3 mois post-op	AVK ou anti-agrégant 3 mois post-op
Plastie Aortique	Aspirine 3 mois post-op	
Mitraclip	Aspirine 3-6 mois 0 > 3-6 mois post-op	Post-op précoce ? (AVC: 2.6% à 30 J) Asp + Clopidogrel 1 mois
TAVI		Post-op précoce ? (AVC: 2-5% à 30 J) ASA + Clopid. 3-6 mois
Sténose Mitrale		AVK si FA, ou évènement TE et surface < 2 cm ²
Endocardite de Libmann-Sachs (SAPL)		AVK si végétation ou évènement TE

Les INR cibles sont donnés en l'absence de facteur de risque surajouté. Risque TE= risque thrombo-embolique. SAPL= syndrome des anti-phospholipides.

- Sténose mitrale modérée à serrée, y compris en rythme sinusal si un événement thrombo-embolique est survenu, si l'atrium gauche est très dilaté, et bien entendu en cas de FA
- Par précaution, en l'absence de données, l'endocardite de Libmann-Sachs (lésion de l'endothélium valvulaire avec végétations thrombotiques à haut potentiel embolique)

Absence de contre-indication aux AOD chez un patient porteur de valvulopathie

L'absence de contre-indication à l'emploi des AOD découle naturellement de la liste des contre-indications mais mérite cependant d'être explicitée au vu des interrogations récurrentes concernant cette problématique quotidienne en cardiologie. Des données récentes montrent que les valvulopathies natives même sévères (insuffisance mitrale ou aortique, sténose aortique), à l'exception de la sténose mitrale, ne présentent pas de sur-risque thrombotique en cas de FA par rapport aux patients non-valvulaires. L'inclusion des bioprothèses avec FA sous la terminologie «FA valvulaire» dans les recommandations européennes ou américaines concernant la FA, décourageant l'emploi des AOD dans cette situation, apparaît comme un abus qui n'est soutenu par aucun argument convaincant dans la littérature. Il n'existe pas, au-delà du 3ème mois post-op, de données montrant chez ces patients porteurs de bioprothèse un sur-risque thrombotique en cas de FA par rapport aux patients en FA sans bioprothèse, en tenant compte des autres facteurs de risque.

A ce propos, l'ANSM avait d'ailleurs clairement arrêté en 2014 le champ des contre-indications des AODs en précisant dans son rapport que «*les nouveaux anticoagulants oraux, Pradaxa® (dabigatran), Xarelto® (rivaroxaban), Eliquis® (apixaban), ne sont pas autorisés dans la prévention des complications thrombo-emboliques de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant*», ce qui, *de facto*, exclu du champs des contre-indications les bioprothèses valvulaires après 3 mois.

Les situations qui autorisent donc l'emploi des AODs en cas de FA, dans les conditions déterminées par les autorités de santé, chez un patient porteur d'une valvulopathie peuvent donc se résumer aux situations suivantes.

- Bioprothèse quelle que soit sa position > 3 mois post-opératoire
- Plastie mitrale ou Plastie aortique > 3 mois post-opératoire

- Mitraclip ou TAVI > 3 mois
- Insuffisance mitrale ou aortique native quelle que soit leur degré de sévérité
- Sténose aortique native quelle que soit sa sévérité
- Valvulopathies droites natives

La condition la plus thrombogène devra bien entendu être prise en compte pour décider ou non de l'utilisation des AOD. L'existence d'une sténose mitrale modérée chez un patient porteur d'une bioprothèse valvulaire aortique va bien entendu conduire à la contre-indication des AOD en cas de passage en FA. De même une FA chez un patient présentant une dégénérescence sténosante d'une bioprothèse mitrale ne pourra bénéficier d'un traitement par AOD.

II Conclusion

Bien que le principe de précaution doive primer devant tout nouveau médicament ou toute nouvelle classe de médicament, il faut se garder d'exclure du champ d'utilisation des AODs l'ensemble des patients présentant une valvulopathie.

Si certaines valvulopathies, essentiellement la sténose mitrale et les prothèses mécaniques, sont une contre-indication claire aux AODs, la plupart des autres pathologies valvulaires ne présentent pas de sur-risque thrombotique en cas de FA par rapport à une FA sans valvulopathie associée. Ces patients doivent pouvoir, dans le respect des conditions d'utilisation édictées par nos autorités de santé, bénéficier le cas échéant des avantages des AODs au même titre que les autres patients.

RÉFÉRENCES

- Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML, Van de Werf F; REALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *NEngl J Med* 2013;369:1206-14.
- De Caterina R, Camm AJ. What is 'valvular' atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J*. 2014; 35: 3328-35.
- Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 2014; 35: 3377-85
- Boriani G, Cimaglia P, Fantecchi E, Mantovani V, Ziacchi M, Valzania C, Martignani C, Biffi M, Diemberger I. Non-valvular atrial fibrillation: potential clinical implications of the heterogeneous definitions used in trials on new oral anticoagulants. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015; 16: 491-6.
- Fauchier L, Philippart R, Clementy N, Bourguignon T, Angoulvant D, Ivanov F, Babuty D, Bernard A. How to define valvular atrial fibrillation? *Arch Cardiovasc Dis*. 2015. [Epub ahead of print]
- Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, Bourguignon T, Mirza A, Babuty D, Angoulvant D, Lip GY, Fauchier L. Prognostic value of CHA2DS2-VASc score in patients with 'non-valvular atrial fibrillation' and valvular heart disease: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur Heart J*. 2015 [Epub ahead of print]
- Breithardt G, Baumgartner H. Valvular heart disease among non-valvular atrial fibrillation: a misnomer, in search of a new term. *Eur Heart J*. 2015 [Epub ahead of print]