



INSTITUT UNIVERSITAIRE  
DE CARDIOLOGIE  
ET DE PNEUMOLOGIE  
DE QUÉBEC



UNITÉ D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES  
ET DES MODES D'INTERVENTIONS EN SANTÉ

## TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES À LA SUITE DE CHIRURGIES DE REMPLACEMENT DE VALVES CARDIAQUES

### RAPPORT D'ÉVALUATION

01-21

Préparé par :

Sylvain Bussièeres, PhD  
Amélie St-Arnaud, BPharm, M. Sc  
Yves Lacasse, M.D., M. Sc., FRCPC

UETMIS  
Institut universitaire de cardiologie et  
de pneumologie de Québec – Université Laval

Février 2021

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval (Institut).

## **RÉALISATION**

Sylvain Bussi eres, agent de planification, de programmation et de recherche (APPR) en ETMIS, Institut  
Amélie St-Arnaud, pharmacienne, Institut  
Dr Yves Lacasse, directeur scientifique de l'UETMIS, Institut

## **COLLABORATION**

Sophie Proulx, professionnelle de recherche, département multidisciplinaire de cardiologie, Institut

## **SECRÉTARIAT ET MISE EN PAGE**

Lucille Gagnon, technicienne administrative, Institut.

Pour se renseigner sur cette publication ou toute autre activité d'ETMIS de l'Institut, s'adresser à :  
Sylvain Bussi eres, APPR en ETMIS  
Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval  
2725, chemin Sainte-Foy, Québec (Québec) G1V 4G5  
sylvain.bussieres@ssss.gouv.qc.ca

## **Comment citer ce document :**

Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (UETMIS-Institut). Traitements antithrombotiques à la suite de chirurgies de remplacement de valves cardiaques – Rapport d'évaluation pr epar e par Sylvain Bussi eres, Amélie St-Arnaud et Yves Lacasse (ETMIS-Institut 01-21) Québec, 2021, XV- 78 p.

Dans ce document, l'emploi du masculin pour désigner des personnes n'a d'autres fins que celle d'alléger le texte. Les photos et images utilisées dans ce document sont libres de droits d'auteur.

Copyright   2021 ETMIS – Institut.

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à des fins non commerciales, à condition que la source soit mentionnée.

## **MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL**

Amélie St-Arnaud, pharmacienne, Département de pharmacie

Nathalie Châteauvert, pharmacienne, Département de pharmacie

Dr Pierre Voisine, chirurgien cardiaque, Département multidisciplinaire de cardiologie

Johanne Quirion, infirmière praticienne spécialisée, Direction des soins infirmiers

Dr Yves Lacasse, pneumologue, directeur scientifique de l'UETMIS

Sylvain Bussièrès, APPR en ETMIS, Direction de l'enseignement et des affaires universitaires, Institut

## **FINANCEMENT**

Ce projet a été financé par l'Institut.

## AVANT-PROPOS

---

Le comité directeur scientifique de l'UETMIS de l'Institut a pour mission de soutenir et de conseiller les décideurs (gestionnaires, médecins et professionnels) dans la prise de décision relative à la meilleure allocation de ressources visant l'implantation d'une technologie ou d'un mode d'intervention en santé ou la révision d'une pratique existante.

### LE COMITÉ DIRECTEUR SCIENTIFIQUE DE L'UETMIS DE L'INSTITUT

Dr Daniel Lefrançois, directeur des services professionnels

M<sup>me</sup> Sandra Laliberté, adjointe au directeur des services professionnels – affaires médicales

Dr Yves Lacasse, pneumologue, directeur scientifique de l'UETMIS et représentant du département multidisciplinaire de pneumologie et de chirurgie thoracique

M. Sylvain Bussi eres, agent de planification, de programmation et recherche en ETMIS

M<sup>me</sup> Catherine Tremblay, Service de génie biomédical

Dr Mathieu Bernier, Département multidisciplinaire de cardiologie

D<sup>re</sup> Odette Lescelleur, Département de chirurgie générale et bariatrique

M<sup>me</sup> Nathalie Châteauvert, pharmacienne

Dr Daniel Garceau, représentant du secteur du grand programme de médecine générale et spécialisée

M<sup>me</sup> Carole Lavoie, coordonnatrice des risques et de la qualité, Direction de la qualité, de l'évaluation et de l'éthique

M. Serge Simard, biostatisticien, Centre de recherche de l'Institut

Ces informations ne remplacent pas le jugement du clinicien. Elles ne constituent pas une approbation ou un désaveu du mode d'intervention ou de l'utilisation de la technologie en cause.

Ce document n'engage d'aucune façon la responsabilité de l'Institut, de son personnel et des professionnels à l'égard des informations transmises. En conséquence, les auteurs, l'Institut, les membres du groupe de travail de même que les membres du comité directeur scientifique de l'UETMIS ne pourront être tenus responsables en aucun cas de tout dommage de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation ou de l'interprétation de ces informations.

### DIVULGATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucun conflit d'intérêts n'a été rapport e.

## SOMMAIRE

---

Les maladies des valves cardiaques les plus fréquemment diagnostiquées sont la sténose de la valve aortique et l'insuffisance de la valve mitrale. Selon l'état de dégénérescence de la valve, le choix d'une thérapie invasive par voie chirurgicale ou percutanée peut être nécessaire. À la suite de l'intervention, le patient doit suivre un traitement antithrombotique incluant un anticoagulant et/ou un antiplaquettaire. Les recommandations des organismes professionnels comportent cependant plusieurs divergences en ce qui a trait au choix et à la durée des traitements à prescrire. Le département de pharmacie a donc sollicité l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) de l'Institut afin de déterminer quelle est l'usage optimal des antithrombotiques à la suite d'une chirurgie de remplacement valvulaire cardiaque.

L'analyse des publications scientifiques citées dans les guides de pratique ainsi que l'évaluation terrain des cas de thromboses et de saignements recensés à l'Institut a permis de déterminer l'usage optimal des antithrombotiques basé sur des données probantes. Chez les patients ayant subi une chirurgie valvulaire avec prothèse mécanique, il est recommandé d'utiliser l'aspirine 80 mg si le risque de saignement est faible combinée avec un traitement avec warfarine à long terme avec RNI cible de 2,5 (2,0 – 3,0) pour le remplacement de la valve aortique et de 3,0 (2,5 – 3,5) pour la valve mitrale. À la suite d'une chirurgie de remplacement de la valve aortique avec bioprothèse, il est recommandé de prescrire un traitement avec aspirine 80 mg à long terme sans avoir recours à l'anticoagulothérapie si le patient est en rythme sinusal et qu'il n'y a aucune autre indication de prescrire un anticoagulant. Chez les patients ayant subi une chirurgie de remplacement de la valve mitrale avec bioprothèse, il est recommandé d'utiliser un traitement par aspirine à long terme initié à la suite de la chirurgie, en absence d'autres indications de prescrire un anticoagulant oral, ainsi qu'un traitement avec warfarine d'une durée de trois à six mois avec RNI cible de 2,5 (2,0 – 3,0).

Un algorithme décisionnel en lien avec la stratégie antithrombotique optimale à la suite d'une chirurgie de remplacement de valve est disponible dans un document joint au présent rapport.

## LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SIGLES

---

<b>AOD</b>	Anticoagulants oraux directs
<b>ACC</b>	American College of Cardiology
<b>ACCP</b>	American College of Chest Physicians
<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>AVC</b>	Accident vasculaire cérébral
<b>AVK</b>	Antagoniste de la vitamine K
<b>ASA</b>	Aspirine
<b>BARC</b>	Bleeding Academic Research Consortium
<b>EACTS</b>	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
<b>ECR</b>	Essai clinique randomisé
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>ETMIS</b>	Évaluation des technologies et modes d'intervention en santé
<b>FA</b>	Fibrillation auriculaire
<b>FEVG</b>	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
<b>FR</b>	Facteur de risque
<b>GPC</b>	Guide de pratique clinique
<b>Hb</b>	Hémoglobine
<b>HNF</b>	Héparine non fractionnée
<b>IAMEST</b>	Infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST
<b>IC</b>	Intervalle de confiance
<b>ICP</b>	Intervention coronarienne percutanée
<b>ICT</b>	Ischémie cérébrale transitoire
<b>Institut</b>	Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval
<b>NNN</b>	Nombre nécessaire pour nuire
<b>NST</b>	Nombre de sujets à traiter
<b>PAC</b>	Pontage aortocoronarien
<b>RAMQ</b>	Régie de l'assurance maladie du Québec
<b>RNI</b>	Rapport international normalisé
<b>RC</b>	Rapport de cote
<b>RR</b>	Risque relatif
<b>TAVI</b>	Remplacement valvulaire aortique percutané
<b>UETMIS</b>	Unité d'évaluation des technologies et modes d'intervention en santé

## TABLE DES MATIÈRES

---

<b>AVANT-PROPOS</b> .....	<b>III</b>
<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>IV</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SIGLES</b> .....	<b>V</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>VI</b>
<b>LISTE DES ANNEXES</b> .....	<b>VIII</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>IX</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>X</b>
<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>XII</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>XV</b>
<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>2. QUESTIONS DÉCISIONNELLE ET D'ÉVALUATION</b> .....	<b>2</b>
2.1. Question décisionnelle.....	2
2.2. Questions d'évaluation.....	2
<b>3. MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION</b> .....	<b>3</b>
3.1. <b>Recommandations des organismes professionnels</b> .....	<b>3</b>
3.1.1. Recherche documentaire.....	3
3.1.2. Sélection et évaluation de l'éligibilité des publications.....	3
3.1.3. Évaluation de la qualité des publications et extraction des données .....	3
3.2. <b>Collecte de données cliniques à l'Institut</b> .....	<b>4</b>
3.2.1. Étude des thromboses de valve.....	4
3.2.2. Étude des épisodes de saignements.....	5
3.2.3. Analyses statistiques .....	6
3.3. <b>Révision</b> .....	<b>6</b>
<b>4. INFORMATIONS GÉNÉRALES</b> .....	<b>7</b>
4.1. <b>Maladies des valves cardiaques et chirurgies de remplacement valvulaire</b> .....	<b>7</b>
4.2. <b>Thromboses et saignements</b> .....	<b>8</b>
4.3. <b>Traitements antithrombotiques</b> .....	<b>8</b>
<b>5. RÉSULTATS</b> .....	<b>10</b>
5.1. <b>Recommandations des organismes professionnels</b> .....	<b>10</b>
5.1.1. Sélection des documents.....	10
5.1.2. Guides de pratique clinique .....	10
5.2. <b>Analyse des publications scientifiques à l'appui des recommandations émises par les organismes professionnels</b> .....	<b>19</b>
5.2.1. Ajout de l'aspirine à la warfarine à la suite d'une chirurgie de remplacement valvulaire avec prothèse mécanique ou bioprothèse (revue systématique publiée par la Collaboration Cochrane [36]) .....	19
5.2.2. Utilisation d'un RNI plus élevé (2,5 à 3,5) en présence de facteurs de risque thromboembolique à la suite d'un remplacement valvulaire aortique avec prothèse mécanique.....	22
5.2.3. Évaluation des traitements antithrombotiques à la suite d'une chirurgie de remplacement de la valve aortique ou mitrale avec bioprothèse.....	22
5.2.4. Durée du traitement avec warfarine à la suite d'une chirurgie de remplacement valvulaire avec bioprothèse (trois mois vs six mois) .....	33

5.2.5.	Durée idéale du traitement avec l'aspirine à la suite de chirurgie de remplacement valvulaire aortique ou mitrale avec bioprothèse .....	34
5.2.6.	Utilisation d'un traitement avec l'aspirine en association avec la warfarine comparé à un traitement avec warfarine seule chez les patients ayant subi une chirurgie de remplacement valvulaire aortique ou mitrale avec bioprothèse .....	34
5.2.7.	Utilisation d'un traitement avec aspirine en plus du traitement anticoagulant chez les patients ayant subi une chirurgie de remplacement de la valve aortique avec bioprothèse qui ont une autre indication de prescrire un traitement anticoagulant à long terme .....	35
5.2.8.	Études en cours .....	35
<b>5.3.</b>	<b>Évaluation terrain des cas de thromboses et de saignements recensés à l'Institut à la suite d'une chirurgie cardiaque valvulaire .....</b>	<b>35</b>
5.3.1.	Épisodes de thromboses .....	35
5.3.2.	Épisodes de saignements .....	40
5.3.3.	Synthèse de l'évaluation terrain des cas de thromboses et de saignements identifiés à l'Institut .....	43
<b>6.</b>	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>45</b>
<b>7.</b>	<b>RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>50</b>
<b>8.</b>	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>52</b>
	<b>ANNEXES .....</b>	<b>53</b>
	<b>RÉFÉRENCES .....</b>	<b>74</b>



## LISTE DES ANNEXES

---

ANNEXE 1. SITES INTERNET CONSULTÉS POUR LA RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE GRISE.....	53
ANNEXE 2. STRATÉGIES DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE (RECENSION DES GUIDES DE PRATIQUE CLINIQUE) .....	55
ANNEXE 3. STRATÉGIES DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE DANS LES BASES DE DONNÉES INDEXÉES (MISE À JOUR DE LA REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA COLLABORATION COCHRANE PAR MASSEL ET COLL [36]).....	57
ANNEXE 4. SITES INTERNET CONSULTÉS POUR LA RECHERCHE DE PROTOCOLES PUBLIÉS .....	61
ANNEXE 5. LISTE DES PUBLICATIONS EXCLUES ET RAISONS D'EXCLUSIONS (RECHERCHE DE GUIDES DE PRATIQUE) .....	62
ANNEXE 6. VARIABLES EXTRAITES POUR L'ÉVALUATION TERRAIN DES ÉPISODES DE THROMBOSES DE VALVE ET DE SAIGNEMENTS RECENSÉS À L'INSTITUT .....	64
ANNEXE 7. ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES GUIDES DE PRATIQUE À L'AIDE DE LA GRILLE AGREE II .....	66
ANNEXE 8. CLASSIFICATION DES SAIGNEMENTS SELON LE SYSTÈME BARC [2].....	67
ANNEXE 9. LISTE DES PUBLICATIONS EXCLUES ET RAISONS D'EXCLUSIONS (MÉTA-ANALYSES PUBLIÉES À LA SUITE DE LA REVUE DE MASSEL ET COLL.) .....	68
ANNEXE 10. ANALYSES DE L'ÉVALUATION TERRAIN DES CAS DE THROMBOSES STRATIFIÉS SELON LA POSITION DE LA VALVE ET LE TYPE DE PROTHÈSE .....	69

## LISTE DES FIGURES

---

FIGURE 1. ANATOMIE DU CŒUR ET VALVES CARDIAQUES .....	7
FIGURE 2. BIOPROTHÈSES (A) ET PROTHÈSES VALVULAIRES CARDIAQUES MÉCANIQUES (B) .....	8
FIGURE 3. CADRE CONCEPTUEL REPRÉSENTANT LES FACTEURS POUVANT AVOIR UNE INFLUENCE SUR LE CHOIX DU TRAITEMENT ANTITHROMBOTIQUE À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT VALVULAIRE CARDIAQUE .....	9
FIGURE 4. DIAGRAMME DU PROCESSUS DE SÉLECTION DES DOCUMENTS PORTANT SUR L'EFFICACITÉ ET LA SÉCURITÉ .....	10
FIGURE 5. DIAGRAMME DU PROCESSUS DE SÉLECTION DES DOCUMENTS PORTANT SUR LA RECHERCHE DE REVUES SYSTÉMATIQUES AVEC OU SANS MÉTA-ANALYSE PUBLIÉES À LA SUITE DE LA REVUE SYSTÉMATIQUE DE MASSEL ET COLL. [35] .....	23
FIGURE 6. ÉPISODES DE THROMBOSES CONFIRMÉS OU PROBABLES ET TYPES DE CHIRURGIES VALVULAIRES .....	36
FIGURE 7. FRÉQUENCE DE COMORBIDITÉS AVEC RISQUE THROMBOEMBOLIQUE .....	38
FIGURE 8. FRÉQUENCE DE COMORBIDITÉS AVEC RISQUE THROMBOEMBOLIQUE (REPLACEMENTS DE VALVES MITRALES OU TRICUSPIDES) .....	38
FIGURE 9. DESCRIPTION DES ÉPISODES DE SAIGNEMENTS .....	40
FIGURE 10. ÉPISODES DE SAIGNEMENTS ET TYPES DE VALVES .....	41
FIGURE 11. COMORBIDITÉS DES PATIENTS AYANT SUBI UN ÉPISODE DE SAIGNEMENT .....	43

## LISTE DES TABLEAUX

---

TABLEAU 1. CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ DES DOCUMENTS.....	4
TABLEAU 2. TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT DE LA VALVE AORTIQUE AVEC PROTHÈSE MÉCANIQUE .....	11
TABLEAU 3. TRAITEMENTS ANTIPLAQUETTAIRES À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT DE LA VALVE AORTIQUE AVEC PROTHÈSE MÉCANIQUE .....	12
TABLEAU 4. TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT DE LA VALVE MITRALE AVEC PROTHÈSE MÉCANIQUE.....	13
TABLEAU 5. TRAITEMENTS ANTIPLAQUETTAIRES À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT DE LA VALVE MITRALE AVEC PROTHÈSE MÉCANIQUE .....	14
TABLEAU 6. TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT DE LA VALVE AORTIQUE AVEC BIOPROTHÈSE.....	14
TABLEAU 7. TRAITEMENTS ANTIPLAQUETTAIRES À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT DE LA VALVE AORTIQUE AVEC BIOPROTHÈSE.....	15
TABLEAU 8. TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT DE LA VALVE MITRALE AVEC BIOPROTHÈSE .....	15
TABLEAU 9. TRAITEMENTS ANTIPLAQUETTAIRES À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT DE LA VALVE MITRALE AVEC BIOPROTHÈSE.....	16
TABLEAU 10. DÉFINITIONS DES FACTEURS DE RISQUE .....	16
TABLEAU 11. RÉSULTATS DE LA REVUE SYSTÉMATIQUE AVEC MÉTA-ANALYSE PUBLIÉE PAR MASSEL ET COLL. [35] .....	20
TABLEAU 12. TRAITEMENTS ANTIPLAQUETTAIRES RAPPORTÉS DANS LES ÉTUDES PRIMAIRES INCLUSES DANS LA REVUE SYSTÉMATIQUE AVEC MÉTA-ANALYSE DE MASSEL ET COLL. [35] .....	21
TABLEAU 13. CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ POUR LA RECHERCHE DE REVUES SYSTÉMATIQUES AVEC OU SANS MÉTA-ANALYSE PUBLIÉES À LA SUITE DE LA REVUE DE MASSEL ET COLL. [35] .....	23
TABLEAU 14. DESCRIPTION DES REVUES SYSTÉMATIQUES EN LIEN AVEC LES TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT DE LA VALVE AORTIQUE OU MITRALE AVEC BIOPROTHÈSE.....	27
TABLEAU 15. INTERVENTIONS À L'ÉTUDE ET COMPARATEURS DES REVUES SYSTÉMATIQUES EN LIEN AVEC LES TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT DE LA VALVE AORTIQUE OU MITRALE AVEC BIOPROTHÈSE .....	28
TABLEAU 16. RÉSULTATS DES SAIGNEMENTS MAJEURS RAPPORTÉS DANS LES REVUES SYSTÉMATIQUES EN LIEN AVEC LES TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT DE LA VALVE AORTIQUE OU MITRALE AVEC BIOPROTHÈSE .....	29
TABLEAU 17. RÉSULTATS DES THROMBOEMBOLIES RAPPORTÉS DANS LES REVUES SYSTÉMATIQUES EN LIEN AVEC LES TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT DE LA VALVE AORTIQUE OU MITRALE AVEC BIOPROTHÈSE .....	30
TABLEAU 18. RÉSULTATS DES AVC RAPPORTÉS DANS L'ÉTUDE DE AN ET COLL. (2019).....	30
TABLEAU 19. RÉSULTATS DE MORTALITÉ RAPPORTÉS DANS LES REVUES SYSTÉMATIQUES EN LIEN AVEC LES TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT DE LA VALVE AORTIQUE OU MITRALE AVEC BIOPROTHÈSE .....	31

TABLEAU 20. FRÉQUENCE DE REPRISE DE CHIRURGIE RAPPORTÉE DANS LA REVUE SYSTÉMATIQUE DE MASRI ET COLL. [73]	31
TABLEAU 21. RÉSULTATS DE L'ÉTUDE DE MÉRIS ET COLL. [48]	33
TABLEAU 22. ÉTUDE RANDOMISÉE EN COURS	35
TABLEAU 23. FRÉQUENCE DES THROMBOSES PAR TYPE DE PROTHÈSE UTILISÉE	36
TABLEAU 24. FRÉQUENCE DES THROMBOSES PAR TYPE DE PROTHÈSE UTILISÉE	36
TABLEAU 25. ÂGE DES USAGERS ET DÉLAIS ENTRE LA CHIRURGIE ET LA THROMBOSE	37
TABLEAU 26. TRAITEMENT ANTI-THROMBOTIQUE PRÉALABLE À L'ÉPISODE DE THROMBOSE	37
TABLEAU 27. COMPARAISON DES CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS AYANT SUBI UN ÉPISODE DE THROMBOSE À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT VALVULAIRE OU PLASTIE PAR RAPPORT AU GROUPE COMPARATEUR	39
TABLEAU 28. DESCRIPTION ET FRÉQUENCE DES COMPLICATIONS THROMBOEMBOLIQUES MESURÉES ET DES INTERVENTIONS MÉDICALES REQUISES	39
TABLEAU 29. FRÉQUENCE DES CAS DE THROMBOSES RELIÉS À UN CONTEXTE D'ENDOCARDITE OU DE THROMBOPÉNIE INDUITE PAR L'HÉPARINE	40
TABLEAU 30. CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS AYANT SUBI UN SAIGNEMENT, TYPES DE SAIGNEMENTS ET AUTRES INDICATIONS DE PRESCRIRE UNE ANTICOAGULOTHÉRAPIE	41
TABLEAU 31. TRAITEMENT ANTITHROMBOTIQUE PRÉALABLE À L'ÉPISODE DE SAIGNEMENT	42
TABLEAU 32. TRAITEMENT ANTITHROMBOTIQUE AU MOMENT DE LA TAMPONNADE	42
TABLEAU 33. RNI ET ZONE THÉRAPEUTIQUE	42
TABLEAU 34. FRÉQUENCE DES COMORBIDITÉS	43
TABLEAU 35. SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS APPUYÉES SUR LES DONNÉES PROBANTES CONCERNANT LES TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES À LA SUITE D'UN REMPLACEMENT DE LA VALVE AORTIQUE OU MITRALE	49
TABLEAU 36. REMPLACEMENTS VALVULAIRES EN POSITION AORTIQUE À L'AIDE D'UNE BIOPROTHÈSE	69
TABLEAU 37. REMPLACEMENTS VALVULAIRES EN POSITION MITRALE OU TRICUSPIDE À L'AIDE D'UNE BIOPROTHÈSE	70
TABLEAU 38. REMPLACEMENTS VALVULAIRES EN POSITION AORTIQUE À L'AIDE D'UNE PROTHÈSE MÉCANIQUE	71
TABLEAU 39. REMPLACEMENTS VALVULAIRES EN POSITION MITRALE À L'AIDE D'UNE PROTHÈSE MÉCANIQUE	72
TABLEAU 40. PROCÉDURE DE RÉPARATION DE LA VALVE MITRALE OU TRICUSPIDE (PLASTIE)	73

# RÉSUMÉ

---

## INTRODUCTION

Les maladies des valves cardiaques les plus fréquemment diagnostiquées sont la sténose de la valve aortique et l'insuffisance de la valve mitrale. Selon l'état de dégénérescence de la valve, le choix d'une thérapie invasive par voie chirurgicale ou percutanée peut être nécessaire. En raison du risque thrombogénique relié à la prothèse valvulaire implantée, le patient doit suivre un traitement antithrombotique incluant un anticoagulant et/ou un antiplaquettaire. Les recommandations des organismes professionnels comportent cependant plusieurs divergences en ce qui a trait au choix des traitements à privilégier selon le type de valve. Dans ce contexte, le département de pharmacie a sollicité l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) de l'Institut afin de déterminer quel est l'usage optimal des traitements antithrombotiques à la suite d'une chirurgie de remplacement valvulaire cardiaque.

## QUESTION DÉCISIONNELLE

Quel est l'usage optimal des traitements antithrombotiques à la suite d'une chirurgie de remplacement valvulaire cardiaque?

## QUESTIONS D'ÉVALUATION

Quelles sont les recommandations des différentes organisations médicales concernant les traitements antithrombotiques à la suite d'une chirurgie de remplacement de valve cardiaque?

## MÉTHODOLOGIE

La recherche documentaire en lien avec les questions d'évaluation pour les volets de l'efficacité et de l'innocuité a été effectuée à partir des bases de données indexées. Une recension des publications scientifiques a également été effectuée à partir de sites Internet d'organismes en évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS) ainsi que ceux d'associations professionnelles afin de rechercher des documents pertinents. Une recherche a été effectuée afin d'identifier les rapports d'ETMIS et les guides de pratique clinique.

La base de données de chirurgie cardiaque ainsi que la base de données des archives de l'Institut ont été consultées afin d'identifier les cas de thromboses survenus parmi les patients ayant subi une chirurgie valvulaire cardiaque. La période d'évaluation était entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 15 septembre 2018. Les patients chez qui un diagnostic primaire ou secondaire de saignement nécessitant une hospitalisation à l'Institut entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2016 dans les 12 mois suivant une chirurgie cardiaque valvulaire à l'Institut ont été répertoriés à partir de la base de données de réadmissions de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Des variables associées au patient, au type de chirurgie et aux traitements antithrombotiques prescrits ont été recensées. Les caractéristiques cliniques des patients ayant subi une thrombose ont été comparées à celles d'un groupe de patients chez qui aucune thrombose n'a été répertoriée.

## RÉSULTATS

La recherche documentaire a permis d'identifier trois guides de pratique clinique publiés par l'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), l'European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ESC/EACTS) et l'American College of Chest Physicians (ACCP).

## Guides de pratique

### *Remplacement de la valve aortique et mitrale avec prothèse mécanique*

Chez les patients ayant subi un remplacement valvulaire aortique avec prothèse mécanique, les organisations professionnelles recommandent un traitement par AVK à long terme avec un RNI visé de 2,5 (2,0 – 3,0) pour la valve aortique, et 3,0 (2,5 – 3,5) pour la valve mitrale. Contrairement à l'ACCP, l'application d'un RNI visé de 3,0 en présence de facteurs de risques thromboemboliques reliés au patient est recommandée par l'ACC/AHA et l'ESC/EACTS. L'ESC/EACTS recommande également l'utilisation d'un RNI visé ajusté selon le niveau de risque thromboembolique du type de prothèse mécanique utilisé. En ce qui a trait au traitement antiplaquettaire additionnel, l'ASA devrait être utilisée chez les patients avec faible risque de saignement selon l'ACCP. Selon l'ACC/AHA, l'ASA (75 à 100mg) devrait être considérée seulement chez les patients avec faible risque de saignement qui ont une indication de prescrire un antiplaquettaire et l'ESC/EACTS recommande de considérer l'ASA seulement en présence de maladie athérosclérotique concomitante ou à la suite d'une thromboembolie malgré un INR thérapeutique.

### *Remplacement valvulaire aortique avec bioprothèse*

Un traitement par AVK pour une durée minimale de trois mois jusqu'à six mois est recommandé par l'ACC/AHA pour les patients à faible risque de saignement. Selon l'ESC/EACTS, le traitement par AVK peut être considéré les trois premiers mois après la chirurgie, mais aucune précision n'a été formulée en ce qui a trait au RNI visé. Selon l'ACCP, aucun AVK devrait être utilisé chez cette population si le patient est en rythme sinusal et lorsqu'il y a absence d'une autre indication de prescrire un anticoagulant.

Selon l'ACC/AHA, un traitement avec ASA (75 à 100 mg) est raisonnable en absence d'une autre indication de prescrire un anticoagulant oral. Selon les recommandations de l'ACCP, l'ASA est recommandée pour une période de trois mois à la suite de la chirurgie si le patient est en rythme sinusal, et s'il y a absence d'une autre raison de prescrire un anticoagulant. Le traitement par ASA est également suggéré à partir de trois mois à la suite de la chirurgie chez les patients qui sont en rythme sinusal. Selon l'ESC/EACTS, l'ASA (75-100 mg) devrait être considérée, mais seulement pour les trois premiers mois à la suite d'une chirurgie.

### *Remplacement valvulaire mitrale avec bioprothèse*

Chez les patients ayant subi une chirurgie de remplacement de la valve mitrale avec bioprothèse, un traitement par AVK pour une durée d'au moins trois mois et jusqu'à six mois est recommandé par l'ACC/AHA chez les patients à faible risque de saignement. Selon l'ESC/EACTS et l'ACCP, un traitement avec AVK est suggéré pour les trois premiers mois à la suite de la chirurgie pour cette population. L'utilisation d'un RNI de 2,5 (2,0 – 3,0) est recommandée par l'ACC/AHA et l'ACCP, tandis qu'aucune précision n'a été formulée par l'ESC/EACTS en ce qui a trait au RNI visé.

Selon l'ACC/AHA, l'ajout de l'ASA (75-100 mg) est raisonnable en absence d'une autre indication de prescrire un anticoagulant oral chez les patients ayant subi une chirurgie de remplacement valvulaire avec prothèse biologique. Selon l'ACCP, l'ASA est suggérée après trois mois postopératoire chez les patients en rythme sinusal. L'ESC/EACTS n'a émis aucune recommandation en lien avec un traitement antiplaquettaire additionnel ou à la suite de la période d'anticoagulation.

Les recommandations des organismes professionnels étaient divergentes. L'analyse d'une revue systématique publiée par la Collaboration Cochrane ainsi qu'une mise à jour des revues systématiques publiées concernant les traitements antithrombotiques suite à un remplacement valvulaire cardiaque ont donc été réalisées.

### *Revue systématique Massel et coll. évaluant l'ajout de l'aspirine à la warfarine comparativement à la warfarine seule à la suite d'une chirurgie de remplacement valvulaire avec prothèse mécanique ou bioprothèse*

La revue systématique avec méta-analyse publiée par la collaboration Cochrane portait sur l'évaluation de l'association d'un antiplaquettaire à un anticoagulant en comparaison avec un anticoagulant seul chez les patients ayant subi une chirurgie de remplacement valvulaire cardiaque. Au total, 13 ECRs publiés entre 1971 et juillet 2011 ont été inclus. Les auteurs de la méta-analyse ont conclu que l'utilisation d'un antiplaquettaire en ajout d'un traitement anticoagulant permet de réduire la mortalité et le risque de thrombose de façon sécuritaire comparativement à un anticoagulant seul.

Le risque de saignement majeur est plus élevé lorsqu'un traitement antiplaquettaire est ajouté à l'anticoagulation comparativement à un anticoagulant seul, mais ce risque n'était pas significatif dans une analyse de sous-groupe des études où l'ASA à faible dose (75 à 100 mg/jour) est utilisée.

*Revue systématique publiée à la suite de la publication de Massel et coll. concernant les traitements antithrombotiques à la suite d'une chirurgie de remplacement de la valve aortique ou mitrale avec bioprothèse*

Quatre revues systématiques avec méta-analyse ont été recensées en ce qui a trait aux traitements antithrombotiques à la suite d'un remplacement valvulaire à l'aide d'une bioprothèse majoritairement en position aortique. En comparaison avec l'administration de la warfarine, l'utilisation d'un antiplaquettaire ou l'absence de traitement antithrombotique n'était pas associée à une augmentation ou une diminution du risque d'AVC, de thromboembolie ou de mortalité. Dans trois de ces publications, l'utilisation d'un AVK était associée à une augmentation du risque de saignement par rapport à l'utilisation d'un antiplaquettaire ou de l'absence de traitement antithrombotique. Dans une des revues systématiques, l'utilisation d'un AVK n'était pas associée à une augmentation ou une diminution du risque de saignement par rapport à l'aspirine.

*Évaluation terrain des cas de thromboses et de saignements recensés à l'Institut*

Au total, 31 épisodes de thromboses de valves confirmés ou probables ont été répertoriés parmi les 5847 patients opérés pour une chirurgie de remplacement valvulaire entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 15 septembre 2018. La fréquence globale de thromboses pour les chirurgies de remplacement de la valve aortique avec bioprothèse (0,11 %) ou valve mécanique (0,45 %) était plus faible que pour les chirurgies de remplacement de la valve mitrale ou tricuspide avec bioprothèse (1,2 %) et/ou valve mécanique (1,7 %). Chez l'ensemble des patients opérés, la fibrillation auriculaire (FA), la FA postopératoire et le flutter étaient diagnostiqués plus fréquemment dans le groupe des épisodes de thromboses par rapport au groupe comparateur dans la période d'étude.

Au total, 66 épisodes de saignements survenant dans les 12 mois suivant une chirurgie cardiaque valvulaire ont été enregistrés à l'Institut entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2016. Les saignements ont été recensés majoritairement chez des patients ayant subi une chirurgie de remplacement de la valve aortique avec bioprothèse. Dans l'ensemble, la fréquence des épisodes de saignements à la suite d'une chirurgie valvulaire avec bioprothèse était plus élevée que pour les remplacements valvulaires avec prothèse mécanique. Pour la majorité des épisodes de saignement, il y avait une autre raison que la chirurgie valvulaire d'administrer une anticoagulothérapie (77 %), principalement reliée à la FA/flutter. La majorité des saignements répertoriés étaient des saignements majeurs (BARC 3b; 52 %) incluant principalement des tamponnades (38 %), des saignements digestifs (27 %) et des épanchements péricardiques (14 %). De plus, 7,5 % des saignements répertoriés étaient associés à un décès (BARC 5).

## DISCUSSION

À la suite de l'analyse et de l'appréciation des données probantes, les constats suivants ont été émis :

- 1. À la suite d'une chirurgie de remplacement de la valve aortique et de la valve mitrale avec prothèse mécanique, un traitement avec warfarine en association avec l'aspirine 80 mg si le risque de saignement est faible constitue le traitement le plus efficace et le plus sécuritaire;**
- 2. À la suite d'une chirurgie de remplacement de la valve aortique avec bioprothèse, si le patient est en rythme sinusal et qu'il n'y a pas d'autre d'indication de prescrire un anticoagulant oral, un traitement avec aspirine 80 mg à long terme sans avoir recours à l'anticoagulothérapie est une stratégie thérapeutique qui permet de réduire le risque de saignement;**
- 3. À la suite d'une chirurgie de remplacement de la valve mitrale avec bioprothèse, la stratégie antithrombotique devrait inclure l'utilisation de l'aspirine 80 mg à long terme s'il n'y a pas d'autre indication de prescrire un anticoagulant oral et d'un traitement avec warfarine d'une durée de trois à six mois.**

## RECOMMANDATIONS

1. Chez les patients ayant subi une chirurgie valvulaire avec prothèse mécanique, il est recommandé d'utiliser l'aspirine 80 mg si le risque de saignement est faible combinée avec un traitement avec warfarine à long terme avec RNI de 2,5 (2,0 – 3,0) pour le remplacement de la valve aortique et de 3,0 (2,5 – 3,5) pour la valve mitrale.
2. Chez les patients ayant subi une chirurgie de remplacement de la valve aortique avec bioprothèse, il est recommandé de prescrire un traitement avec aspirine 80 mg à long terme sans avoir recours à l'anticoagulothérapie si le patient est en rythme sinusal et qu'il n'y a aucune indication de prescrire un anticoagulant oral.
3. Chez les patients ayant subi une chirurgie de remplacement de la valve mitrale avec bioprothèse, il est recommandé d'utiliser un traitement avec aspirine 80 mg à long terme initié à la suite de la chirurgie, en absence d'autres indications de prescrire un anticoagulant oral, ainsi qu'un traitement avec warfarine d'une durée de trois à six mois avec RNI de 2,5 (2,0 – 3,0).

## CONCLUSION

Les recommandations des organismes professionnels en ce qui a trait à l'administration d'antithrombotiques à la suite d'une chirurgie de remplacement valvulaire en position aortique ou mitrale ne font pas consensus. L'analyse des publications scientifiques citées dans les guides de pratique ainsi que l'évaluation terrain des cas de thromboses et de saignements recensés à l'Institut ont permis de déterminer les traitements basés sur des données probantes. Un algorithme décisionnel en lien avec la stratégie antithrombotique optimale à la suite d'une chirurgie de remplacement de valve est disponible dans un document joint au présent rapport.



## 1. INTRODUCTION

---

Les valves cardiaques sont des structures mobiles qui séparent les quatre cavités du cœur, soit la valve aortique, la valve mitrale, la valve tricuspide et la valve pulmonaire. Les principales maladies des valves cardiaques peuvent être catégorisées selon la position de la valve, le type d'atteinte et le niveau de sévérité. À l'âge adulte, les valvulopathies les plus fréquemment rencontrées sont la sténose de la valve aortique et l'insuffisance de la valve mitrale.

Selon l'état de dégénérescence de la valve, une procédure de remplacement de valve peut être nécessaire. En raison du risque thrombogénique relié à la prothèse valvulaire implantée, le patient doit suivre un traitement antithrombotique incluant un anticoagulant et/ou un antiplaquettaire, lequel est ajusté en fonction du type de valve implantée et des facteurs de risque liés au patient. Les recommandations des organismes professionnels comportent cependant plusieurs divergences en ce qui a trait au choix des traitements à privilégier selon le type de valve, et la durée recommandée de ces traitements. D'ailleurs, à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, la prescription de traitements anticoagulants et antiplaquetitaires à la suite de chirurgies de remplacement de valves cardiaques n'est pas standardisée.

Dans ce contexte, le département de pharmacie a sollicité l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) de l'Institut afin de déterminer quel est l'usage optimal des antithrombotiques à la suite d'une chirurgie de remplacement valvulaire cardiaque.

## **2. QUESTIONS DÉCISIONNELLE ET D'ÉVALUATION**

---

### **2.1. Question décisionnelle**

Quel est l'usage optimal des antithrombotiques à la suite d'une chirurgie de remplacement de valve cardiaque?

### **2.2. Questions d'évaluation**

Quelles sont les recommandations des différentes organisations médicales concernant les traitements antithrombotiques à la suite d'une chirurgie de remplacement de valve cardiaque?

## 3. MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION

---

### 3.1. Recommandations des organismes professionnels

#### 3.1.1. Recherche documentaire

Le tableau 1 résume les critères d'éligibilité, les limites ainsi que les indicateurs définis *a priori* utilisés pour effectuer la recherche documentaire en lien avec les questions d'évaluation pour les volets de l'efficacité et des effets indésirables. Une recension des publications scientifiques a été effectuée à partir des bases de données indexées *Medline (PubMed)* et *Embase*. Une recension des publications scientifiques a également été effectuée à partir de sites Internet d'organismes en évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS) ainsi que ceux d'associations professionnelles afin de rechercher des documents pertinents (littérature grise). La liste des organismes et des bases de données considérés est présentée à l'annexe 1. Les bibliographies des articles retenus ont aussi été examinées pour relever d'autres références d'intérêt. Les stratégies de recherche qui ont été utilisées sont présentées à l'annexe 2. Une recherche a été effectuée afin d'identifier les rapports d'ETMIS et les guides de pratique clinique. Les bibliographies des articles pertinents ont aussi été examinées pour relever d'autres références d'intérêt.

#### 3.1.2. Sélection et évaluation de l'éligibilité des publications

La sélection des études a été effectuée par un évaluateur (SB) selon les critères d'inclusion et les limites spécifiés au tableau 1.

#### 3.1.3. Évaluation de la qualité des publications et extraction des données

La qualité des publications a été évaluée par un évaluateur (SB). L'évaluation de la qualité des guides de pratique clinique a été réalisée par un évaluateur (SB) à l'aide de la grille AGREE II [1]. Les études dont la qualité méthodologique était insuffisante ont été exclues. L'extraction des données a été effectuée par deux évaluateurs (SB et ASA) à l'aide d'une grille spécifique à ce projet. Les études évaluées et retenues sont présentées à la section 5.1. La liste des publications exclues ainsi que les raisons d'exclusion sont présentées à l'annexe 5.

**TABLEAU 1. CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ DES DOCUMENTS**

CRITÈRES D'INCLUSION	
<b>Population</b>	Patients subissant une chirurgie de remplacement de valve mécanique ou biologique, en position mitrale ou aortique
<b>Intervention</b>	1. Traitement anticoagulant en association avec un antiplaquettaire 2. Traitement anticoagulant seul 3. Traitement antiplaquettaire seul
<b>Éléments recherchés</b>	Recommandations relatives à l'utilisation des traitements anticoagulants et antiplaquetitaires à la suite d'une chirurgie de remplacement de valve mécanique ou biologique
<b>Types de documents hiérarchisés en fonction de la force du devis</b>	1. Rapports d'ETMIS 2. Guides de pratique clinique
LIMITES	CRITÈRES D'EXCLUSION
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Langue : français et anglais</li> <li>• Période : du début des bases de données jusqu'au 17 décembre 2020</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résumé de congrès</li> <li>• Rapports de cas</li> <li>• Études animales</li> <li>• Traitements anticoagulants en combinaison ou non avec un agent antiplaquettaire à la suite de chirurgies de remplacement valvulaire aortique percutané (TAVI), de chirurgies de réparation de valves ou de remplacement de valve à partir de valve cryopréservée (homogreffe)</li> <li>• Anticoagulants oraux directs (AOD)</li> </ul>

### 3.2. Collecte de données cliniques à l'Institut

#### 3.2.1. Étude des thromboses de valve

La base de données de chirurgie cardiaque ainsi que la base de données des archives de l'Institut ont été consultées afin d'identifier les réadmissions de patients pour un épisode de thrombose entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 15 septembre 2018. Afin d'être admissibles, les patients devaient avoir subi une thrombose de valve à la suite d'une chirurgie valvulaire cardiaque effectuée à l'Institut entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 15 septembre 2018. Ces usagers ont été ciblés à partir des données de réadmissions durant la période d'étude à l'aide du code T82.8, lequel comprend les autres complications de prothèses, implants, greffes cardiaques/vasculaires incluant la douleur, l'embolie, la fibrose, l'hémorragie, la sténose et la thrombose avec l'aide des professionnelles de recherche du département multidisciplinaire de cardiologie de l'Institut. Les dossiers de patient électronique de chaque usager ont été consultés par une étudiante en pharmacie (Andréanne Rompré, Sarah-Kim Lachance, Sabrina Côté-Ouellet ou Valérie Giguère), puis vérifiés par une pharmacienne (Amélie St-Arnaud) afin de confirmer les diagnostics de thrombose dans le résumé de l'hospitalisation des cas ciblés. Les complications thromboemboliques suivantes ont été recensées : accident vasculaire cérébral ou ischémie cérébrale transitoire (AVC/ICT), embolisation coronarienne, décès, choc cardiogénique et autres complications. L'ensemble des variables extraites pour chaque usager est présenté à l'annexe 6.

Les données cliniques suivantes (comorbidités augmentant le risque thromboembolique) ont été collectées pour l'ensemble des patients ayant subi une chirurgie valvulaire cardiaque durant la période d'étude :

- Fibrillation auriculaire (FA) et flutter
- FA postopératoire
- AVC/ICT
- Antécédents de thromboembolie : embolies pulmonaires ou autres événements thromboemboliques
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) de 40 % et moins
- État d'hypercoagulabilité
- Revascularisation coronarienne récente (< 1 an) par pontage aortocoronarien (PAC), intervention coronarienne percutanée (ICP) ou thrombolyse
- Antécédents de thrombose de valve
- Autres comorbidités associées à un risque thromboembolique

En plus des cas de thromboses, les événements suivants ont été recensés :

- Nécessité d'effectuer une réintervention chirurgicale
- Nécessité d'effectuer une thrombolyse
- Thrombose de valve dans les cinq premiers jours postopératoire
- Contexte de thrombopénie induite par l'héparine (HIT)
- Endocardite non exclue ou confirmée

### **3.2.2. Étude des épisodes de saignements**

Les patients chez qui un diagnostic primaire ou secondaire de saignement nécessitant une hospitalisation à l'Institut entre le 1<sup>er</sup> janvier 2016 et le 31 décembre 2016 dans les 12 mois suivant une chirurgie cardiaque valvulaire à l'Institut ont été répertoriés à partir de la base de données de réadmissions de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), soit des patients résidant dans la province de Québec. Les patients correspondant aux situations suivantes ont été exclus de l'analyse : remplacements valvulaires aortiques percutanés (TAVI), patient ayant subi une greffe cardiaque, patient porteur d'un dispositif d'assistance ventriculaire, saignements de catégorie BARC 1 (hémorragie ne nécessitant aucune prise en charge) et 4 (saignements péripontage aorto-coronariens), saignements survenus dans les 48 h à la suite d'une procédure en électrophysiologie ou en hémodynamie. La classification des saignements selon le Bleeding Academic Research Consortium (BARC) [2] est disponible à l'annexe 8.

Chaque dossier a été révisé par une étudiante en pharmacie (Andréanne Rompré, Sarah-Kim Lachance, Sabrina Côté-Ouellet ou Valérie Giguère) et une pharmacienne (Amélie St-Arnaud) afin de confirmer le diagnostic de saignement dans le résumé d'hospitalisation des cas ciblés. L'ensemble des variables extraites pour chaque usager est présenté à l'annexe 6.

Les données cliniques suivantes (facteurs de risque de saignement) ont été collectées pour l'ensemble des patients :

- A. Âge  $\geq$  65 ans
- B. Antécédent d'AVC/ICT
- C. Poids < 60 kg
- D. Débit de filtration glomérulaire < 50 ml/min (CKD-EPI)
- E. Hémorragie récente ou anémie (Hémoglobine préopératoire (Hb) < 100 g/L)
- F. Cirrhose/insuffisance hépatique
- G. Antécédents de saignements digestifs/ulcère gastro-intestinal
- H. Alcoolisme
- I. Néoplasie gastro-intestinale ou cancer hématologique
- J. Autres antécédents de saignements significatifs
- K. Thrombopénie préopératoire

### **3.2.3. Analyses statistiques**

Les données cliniques ont été exportées et analysées dans un fichier de format Excel. Des analyses statistiques bivariées par test de *Student* ou par khi-carré de *Pearson* ont été réalisées afin de comparer les caractéristiques cliniques des patients ayant subi un événement clinique par rapport au groupe de patients chez qui aucune thrombose n'a été répertoriée durant chaque période d'étude lorsque les données cliniques étaient disponibles. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS.

### **3.3. Révision**

Le rapport a été révisé par des membres du groupe de travail interdisciplinaire (voir liste en page II). Il a également été révisé par le comité directeur scientifique de l'UETMIS de l'Institut et adopté lors de sa réunion du 15 décembre 2020.

## 4. INFORMATIONS GÉNÉRALES

### 4.1. Maladies des valves cardiaques et chirurgies de remplacement valvulaire

Les maladies valvulaires désignent l'ensemble des maladies touchant les quatre types de valves cardiaques, soit les valves aortique, mitrale, tricuspide et pulmonaire (figure 1). Deux types de problème peuvent affecter le fonctionnement des valves cardiaques. La sténose se présente comme un rétrécissement de l'ouverture des feuillets de la valve au moment de la systole ventriculaire. L'insuffisance (ou régurgitation) se présente plutôt comme un défaut de coaptation des feuillets qui se traduit par un reflux de sang provenant de l'artère vers le ventricule au moment de la diastole ventriculaire [3]. Dans les pays industrialisés, les pathologies les plus fréquentes sont la sténose aortique et l'insuffisance mitrale [4, 5].

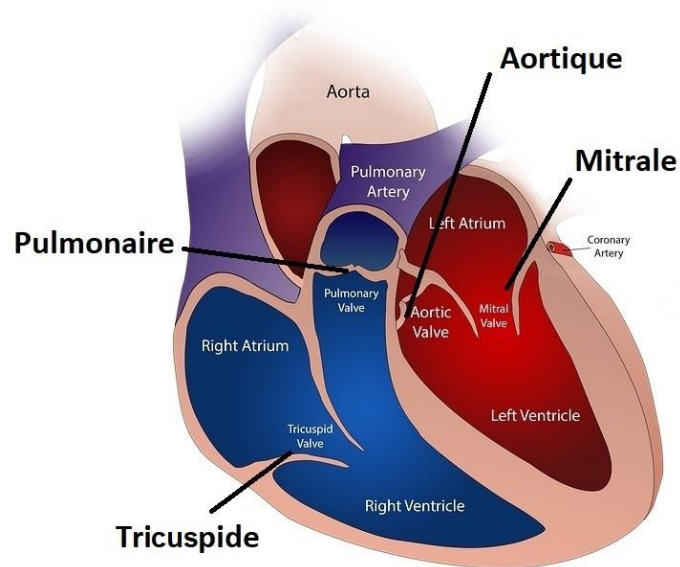
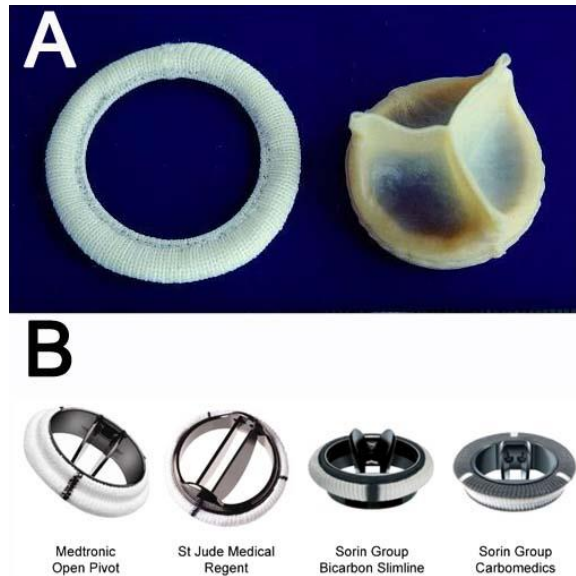


FIGURE 1. ANATOMIE DU CŒUR ET VALVES CARDIAQUES

La chirurgie de réparation de la valve ou de remplacement valvulaire est une intervention qui doit être pratiquée chez les personnes souffrant d'une dégénérescence des valves natives. À l'Institut, un volume important de chirurgies valvulaires est réalisé chaque année. Entre 2015 et 2019, 1191 procédures isolées ou combinées impliquant au moins une valve ont été réalisées en moyenne sur une base annuelle. Lorsque le remplacement de la valve est nécessaire, l'intervention peut être réalisée à partir de deux types de prothèses valvulaires, soit les bioprothèses et les prothèses mécaniques. Le choix de la prothèse doit tenir compte des risques et bénéfices des prothèses mécaniques par rapport aux bioprothèses. Alors que les valves mécaniques ont une plus grande durée de vie, elles nécessitent un traitement anticoagulant à vie [6]. Les bioprothèses ne nécessitent pas de traitement anticoagulant à vie, mais ont une durée de vie plus limitée, particulièrement chez les patients plus jeunes [7].



**FIGURE 2. BIOPROTHÈSES (A) ET PROTHÈSES VALVULAIRES CARDIAQUES MÉCANIQUES (B)**

#### 4.2. Thromboses et saignements

À la suite d'une chirurgie de remplacement valvulaire, les complications majeures pouvant mettre en danger la vie du patient sont les thromboembolies, incluant les embolies systémiques et les thromboses de valve, ainsi que les saignements [8]. La formation d'un thrombus au niveau de la valve conduit à un dysfonctionnement, avec ou sans thromboembolie systémique [9]. La thrombose au niveau de la valve est souvent accompagnée par une excroissance tissulaire, une dégénérescence ou une endocardite infectieuse. Trois principaux mécanismes d'action sont impliqués dans la formation d'une thrombose. Tout d'abord, les mécanismes liés à la surface peuvent inclure l'endothélialisation incomplète de la prothèse, des dommages aux feuillets, la détérioration des feuillets, une fracture du tuteur et un mauvais positionnement de la prothèse. Les variables liées à l'hémodynamie peuvent également influencer la formation d'une thrombose, lesquelles incluent un bas débit cardiaque (FEVG réduite), le profil hémodynamique et l'hyperviscosité. Le risque de thrombose, dont le taux d'incidence varie entre 0,1 % et 5,7 % par année pour les prothèses mécaniques [9], est également influencé par la position anatomique de la prothèse, et serait deux à trois fois plus élevé pour les valves mitrales par rapport aux valves aortiques [10]. Le risque de thrombose des valves tricuspides serait 20 fois plus élevé par rapport aux valves mitrales [10]. L'utilisation des bioprothèses est cependant associée à un risque de thrombose plus faible, dont le taux d'incidence annuel serait entre 0,03 et 0,7 % [9, 11]. L'état d'hypercoagulabilité, lequel peut être causé par l'insuffisance rénale chronique, l'anémie, le tabagisme et l'obésité [9], est un autre mécanisme pouvant être associé à la formation de thrombose. La présence de fibrillation auriculaire (FA), également associée à l'hypercoagulabilité, est considérée comme un facteur de risque élevé de thromboembolie [12].

Le risque de saignement doit également être considéré dans la prise en charge de l'usager à la suite d'une chirurgie de remplacement valvulaire. Plusieurs facteurs peuvent influencer le risque de saignement dont, l'âge ( $\geq 65$  ans), des antécédents de saignements, un poids inférieur à 60 kg, une maladie hépatique ou rénale, la médication et l'abus d'alcool [13].

#### 4.3. Traitements antithrombotiques

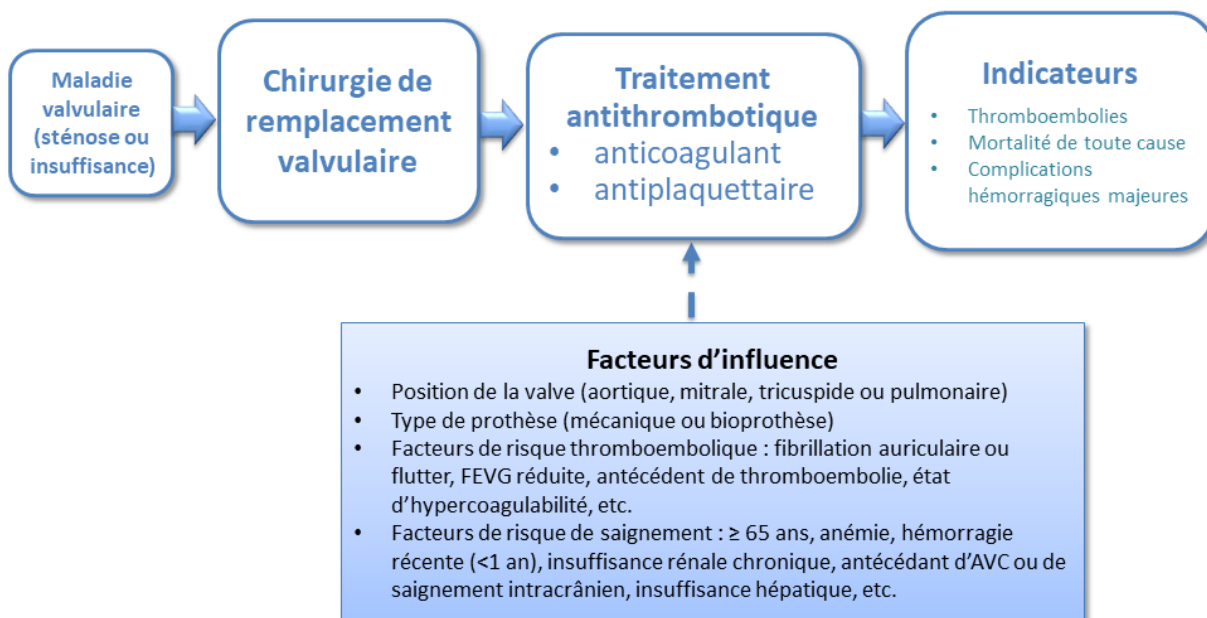
Un traitement antithrombotique est indiqué à la suite d'une chirurgie de remplacement valvulaire cardiaque afin de réduire le risque thromboembolique associé. Le choix du traitement doit être fait en maintenant le risque de complication hémorragique à son minimum. Le traitement antithrombotique à privilégier peut comprendre l'utilisation d'un anticoagulant, d'un antiplaquettaire, ou de la combinaison de ces deux agents. Le choix de la stratégie



antithrombotique est basé principalement sur le type et la position de la prothèse implantée. L'anticoagulant recommandé par les sociétés savantes en cardiologie est la warfarine, un antagoniste de la vitamine K (AVK) [14] et l'antiplaquettaire recommandé est l'aspirine (ASA) [15-17]. Un cadre conceptuel représentant les facteurs pouvant avoir une influence sur le choix du traitement antithrombotique à la suite d'une chirurgie de remplacement valvulaire cardiaque est présenté à la figure 3.

Le traitement à préconiser à la suite de l'implantation d'une bioprothèse peut comprendre l'administration d'un AVK durant une période déterminée, ainsi que l'administration d'ASA. Les valves mécaniques comportent un risque thrombogénique plus élevé que les valves biologiques, et nécessitent un traitement anticoagulant à long terme. Les premières générations de valves mécaniques, telles les valves à billes (*Starr Edwards*), comportent un risque de thrombose plus élevé que les prothèses à double ailettes dont la *St Jude Medical Medical (St Jude Medical Inc, Minneapolis, Minesotan)* et la *On-X (On-X Life Technologies, Inc, Austin, Texas)*, deux des prothèses mécaniques les plus utilisées aujourd'hui. Les traitements antithrombotiques recommandés varient selon le type de prothèse implantée, et doivent également être ajustés selon les facteurs de risque liés aux patients, dont la présence de fibrillation auriculaire, une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite, un antécédent de thromboembolie, l'état d'hypercoagulabilité et le risque de saignement [8]. Les recommandations des associations médicales en ce qui a trait aux traitements antithrombotiques à privilégier pour les patients ayant subi une chirurgie de remplacement valvulaire sont toutefois divergentes [15-17]. Ces différences entre les recommandations seront présentées à la section 5.1.2.

**FIGURE 3. CADRE CONCEPTUEL REPRÉSENTANT LES FACTEURS POUVANT AVOIR UNE INFLUENCE SUR LE CHOIX DU TRAITEMENT ANTITHROMBOTIQUE À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT VALVULAIRE CARDIAQUE**



AVC : Accident vasculaire cérébral; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

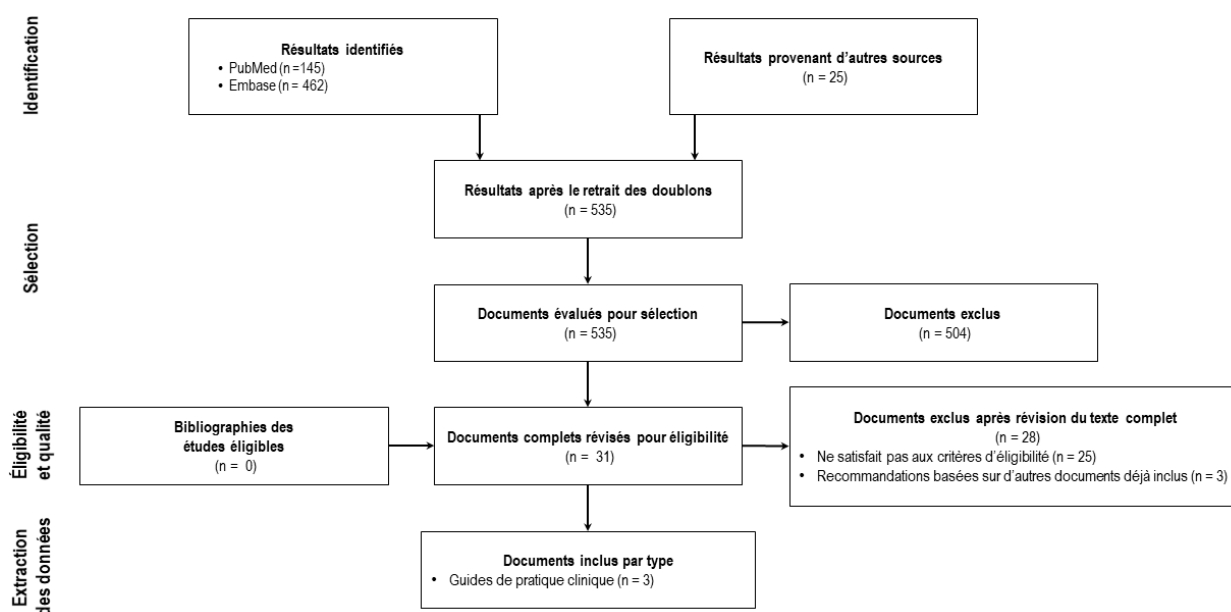
## 5. RÉSULTATS

### 5.1. Recommandations des organismes professionnels

#### 5.1.1. Sélection des documents

La recherche documentaire a permis d'identifier 638 documents différents après avoir retiré les doublons. À la suite des étapes de sélection et d'évaluation de l'éligibilité, trois guides de pratique ont été retenus. La liste des publications exclues ainsi que les raisons d'exclusion sont présentées à l'annexe 5. Le diagramme du processus de sélection des documents est présenté à la figure 4.

**FIGURE 4. DIAGRAMME DU PROCESSUS DE SÉLECTION DES DOCUMENTS PORTANT SUR L'EFFICACITÉ ET LA SÉCURITÉ**



#### 5.1.2. Guides de pratique clinique

Au total, trois guides de pratique clinique d'organismes professionnels qui se sont prononcés sur la prise en charge des patients à la suite d'une chirurgie de remplacement valvulaire répondaient aux critères d'inclusion [15-17]. Ces documents ont été rédigés par l'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) [18], l'American College of Chest Physicians (ACCP) [17] et European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ESC/EACTS) [15]. Les recommandations de ces guides de pratique sont présentées aux tableaux 2 à 10.

**TABLEAU 2. TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT DE LA VALVE AORTIQUE AVEC PROTHÈSE MÉCANIQUE**

Organisme, année [réf]	Traitement (classe, niveau)  RNI sans FR	Traitement (classe, niveau)  RNI avec FR (tels que définis au tableau 10)	Sources citées  Auteur, année (type d'étude)
ACC/AHA, 2020 [18]	À long terme (I, A)  RNI 2,5 <sup>A</sup> (I, B)	À long terme (I, A)  RNI 3,0 (I, B)	<p><b>Traitement anticoagulant</b> Cannegieter et coll., 1994 (méta-analyse) [19] Cannegieter et coll. 1995 (prosp) [20] Schlitt, 2003 (ECR) [21] Stein, 2001 (revue narrative) [22] Sun 2009 (revue narrative) [23] ACCP, 2012 (guide de pratique) [17]</p> <p><b>Utilisation d'un RNI 2,5 en absence de FR thromboembolique</b> Acar, 1996 (ECR) [24] Hering, 2005 (ECR) [25] Torella, 2010 (ECR) [26] ACCP, 2012 (guide de pratique) [17]</p> <p><b>Utilisation d'un RNI de 3,0 en présence de FR thromboembolique</b> ACCP, 2012 (guide de pratique) [17] Horstkotte, 1995 (revue narrative) [27]</p>
ESC/EACTS, 2017 [15]	À long terme (I, B)  <i>RNI selon le niveau de risque de la valve</i> Faible : 2,5 <sup>B</sup> Modéré : 3,0 <sup>C</sup> Élevé : 3,5 <sup>D</sup>  (classe : NR)	À long terme  <i>RNI selon le niveau de risque de la valve</i> Faible : 3 <sup>B</sup> Modéré : 3,5 <sup>C</sup> Élevé : 4 <sup>D</sup>  (classe : NR)	Koertke, 2015 (ECR) [28] Puskas, 2014 (ECR) [29] Torella, 2010 (ECR) [26]
ACCP, 2012 [17]	À long terme (I, B)  RNI 2,5 (2,0 – 3,0)	Il est suggéré d'utiliser un RNI de 2,5 (2,0 – 3,0) plutôt qu'une cible plus haute (I, B)	Méta-analyse de la comparaison d'un RNI 2,5 par rapport à une cible plus élevée pour l'évaluation du risque de thromboembolie et de saignement. Acar, 1996 (ECR) [24] Hering, 2005 (ECR) [25] Pengo, 1997 (ECR) [30] Saour, 1990 (ECR) [31]

A. Valve à double ailettes ou valve de génération actuelle à inclinaison simple. Pour les patients ayant subi une chirurgie avec la valve ON-X sans facteur de risque thromboembolique, un RNI de 2,5 pour les trois premiers mois, suivi d'un de RNI 1,5 à 2,0 peut être raisonnable à partir de trois mois postchirurgie (2,B) [32, 33]; ACC/AHA : American College of Cardiology/American Heart Association; ACCP : American College of Chest Physicians; ASA : aspirine ; AVK : antagonistes de la vitamine K. B. Carbomedics, Medtronic Hall, ATS, Medtronic Open-pivot, St Jude medical, Sorin Bicarbon, On-X. C. Autres prothèses à double ailettes avec peu données; D. Lillehei-kaster, Omniscience, Starr-edwards, Bjork-shiley. ESC/EACTS : European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche; FR : facteur de risque; ECR : essai clinique randomisé; NR : non rapporté; prosp : étude prospective; rétros : étude rétrospective; RNI : Rapport international normalisé.

**TABLEAU 3. TRAITEMENTS ANTIPLAQUETTAIRES À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT DE LA VALVE AORTIQUE AVEC PROTHÈSE MÉCANIQUE**

Organisme, année [réf]	Traitement avec ASA (75 à 100 mg)	Classe, niveau	Sources citées Auteur, année (type d'étude)
ACC/AHA, 2020 [18]	ASA (75-100 mg) à considérer chez les patients avec faible risque de saignement qui ont une indication de prescrire un antiplaquettaire	IIb, B-R	Massel, 2013 (Revue systématique) [34]
ESC/EACTS, 2017 [15]	ASA (75-100 mg) à considérer en cas de maladie athérosclérotique concomitante ou à la suite d'une thromboembolie malgré un RNI thérapeutique	IIb, C IIA, C	lung et Rodés-Cabau, 2014 (revue narrative) [35] Massel, 2013 (méta-analyse de la collaboration Cochrane) [36] ACC/AHA, 2014 (guide de pratique) [11] ACCP, 2012 (guide de pratique) [17]
ACCP, 2012 [17]	ASA (50-100 mg/jour) Si faible risque de saignement, il est suggéré d'ajouter ASA au traitement AVK par rapport à ne pas ajouter  Des précautions devraient être prises chez les patients avec risque élevé de saignement, tels les patients avec historique de saignement gastro-intestinal	I, B	Méta-analyse du risque de saignement associé à l'ajout d'ASA au traitement par AVK; 9 études [37-45]

ACC/AHA : American College of Cardiology/American Heart Association; ACCP : American College of Chest Physicians; ASA : aspirine; AVK : antagoniste de la vitamine K; ECR : essai clinique randomisé; ESC/EACTS : European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche; RNI : rapport international normalisé.

**TABLEAU 4. TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT DE LA VALVE MITRALE AVEC PROTHÈSE MÉCANIQUE**

Organisme, année [réf]	Traitement (classe, niveau) RNI	Sources citées Auteur, année (type d'étude)
ACC/AHA, 2020 [18]	À long terme (I, A)  RNI 3,0 (I, B)	Cannegieter et coll. (1994) (méta-analyse) [19] Cannegieter et coll. (1995) (prosp) [20] Schlitt, 2003 (ECR) [21] Stein, 2001 (revue narrative) [22] Sun 2009 (revue narrative) [23] ACCP, 2012 (guide de pratique) [17]  <b>RNI de 3,0</b> ACCP, 2012 (guide de pratique) [17] Pruefer, 2001 (ECR) [46]
ESC/EACTS, 2017 [15]	À long terme (I, B)  <i>RNI selon le niveau de risque de la valve</i> Faible : 3 <sup>B</sup> Modéré : 3,5 <sup>C</sup> Élevé : 4 <sup>D</sup>	NR
ACCP, 2012 [17]	À long terme  RNI de 3,0 (2,5 à 3,5) suggéré par rapport à cible plus basse (II, C)	Cannegieter et coll. (1995) (prosp) [20]

A. Carbomedics, Medtronic Hall, ATS, Medtronic Open-pivot, St Jude medical, Sorin Bicarbon, On-X. ACC/AHA : American College of Cardiology/American Heart Association; ACCP : American College of Chest Physicians; ASA : aspirine; AVK : antagonistes de la vitamine K; B. Autres prothèses à double ailettes avec peu données; C. Lillehei-kaster, Omniscience, Starr-edwards, Bjork-shiley. ECR : essai clinique randomisé; ESC/EACTS : European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery; RNI : Rapport international normalisé. NB. Pour l'ESC/EACTS : la classe et le niveau n'étaient pas rapportés pour les valeurs de RNI.

**TABLEAU 5. TRAITEMENTS ANTIPLAQUETTAIRES À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT DE LA VALVE MITRALE AVEC PROTHÈSE MÉCANIQUE**

Organisme, année [réf]	Traitement antiplaquettaire additionnel	Classe, niveau	Sources citées Auteur, année (type d'étude)
ACC/AHA, 2020 [18]	ASA (75-100 mg) à considérer chez les patients avec faible risque de saignement qui ont une indication de prescrire un antiplaquettaire	IIb, B-R	Massel, 2013 (revue systématique) [36]
ESC/EACTS, 2017 [15]	ASA (75-100 mg) peut être considérée en cas de maladie athérosclérotique concomitante ou à la suite d'une thromboembolie malgré un RNI thérapeutique	IIB, C  IIA, C	lung et Rodés-Cabau, 2014 (revue narrative) [35] ACC/AHA, 2014 (guide de pratique) [11] ACCP, 2012 (guide de pratique) [17]
ACCP, 2012 [17]	ASA (50-100 mg/jour) Si faible risque de saignement, il est suggéré d'ajouter ASA au traitement AVK par rapport à ne pas ajouter  Des précautions devraient être prises chez les patients avec risque élevé de saignement, tels les patients avec historique de saignement gastro-intestinal	IB	Méta-analyse incluant 12 études [37-45]

ACC/AHA : American College of Cardiology/American Heart Association; ACCP : American College of Chest Physicians; ASA : aspirine; ECR : essai clinique randomisé; ESC/EACT : European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery.

**TABLEAU 6. TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT DE LA VALVE AORTIQUE AVEC BIOPROTHÈSE**

Organisme, année [réf]	Traitement (classe, niveau) RNI (classe, niveau)	Sources Auteur, année (type d'étude)
ACC/AHA, 2020 [18]	AVK est raisonnable pour au moins 3 mois et jusqu'à 6 mois chez les patients à faible risque de saignement (IIA, B-NR)  RNI : 2,5	Egbe, 2015 (série de cas) [47] Merie, 2012 (rétros) [48] Heras, 1995 (rétros) [49] Tiede, 1998 (revue narrative) [50] Russo, 2008 (prosp) [51] Chakravarty, 2019 (prosp) [52] Sundt, 2005 (rétros) [53] El Bardissi, 2010 (rétros) [54]
ESC/EACTS, 2017 [15]	AVK peut être considéré les 3 premiers mois après chirurgie (IIB, C) RNI : non précisé	NR
ACCP, 2012 [17]	Aucun AVK en absence d'une indication d'A/C (II, C)	Aramendi et coll., 2005 (ECR) [55] Blair et coll., 1994 (rétrospective) [56] Colli et coll., 2007 (ECR) [57] Moinuddeen et coll., 1998 (rétrospective) [58]

ACC/AHA : American College of Cardiology/American Heart Association; ACCP : American College of Chest Physicians; A/C : anticoaguler; ECR : essai clinique randomisé; ESC/EACTS : European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery; NR : non rapporté; prosp : étude prospective; rétros : étude rétrospective.

**TABLEAU 7. TRAITEMENTS ANTIPLAQUETTAIRES À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT DE LA VALVE AORTIQUE AVEC BIOPROTHÈSE**

Organisme, année [réf]	Traitement antiplaquettaire	Classe, niveau	Sources citées Auteur, année (type d'étude)
ACC/AHA, 2020 [18]	ASA (75 à 100 mg) est raisonnable en absence d'autres indications de prescrire un anticoagulant oral	Ila, B-NR	ACCP, 2012 (guide de pratique) [17] Aramendi, 2005 (ECR) [55] Colli, 2007 (ECR) [57] Heras, 1995 (rétros) [49] Nunez, 1984 (prosp) [59]
ESC/EACTS, 2017 [15]	ASA faible dose (75-100 mg) devrait être considérée les 3 premiers mois après chirurgie	IIA, C	Aucune
ACCP, 2012 [17]	ASA suggérée les 3 premiers mois postopératoire par rapport à un AVK si le patient est en rythme sinusal et qu'il y a absence d'une autre indication d'A/C  ASA suggérée après 3 mois postopératoire chez les patients en rythme sinusal	II, C  II, C	<u>3 premiers mois</u> Aramendi, 2005 (ECR) [55] Colli, 2007 (ECR) [57]  <u>Après 3 mois</u> Aramendi, 1998 (prosp) [55] Braile, 1991 (prosp) [60] Goldsmith, 1998 (prosp) [61] Nunez, 1984 (prosp) [59]

ACC/AHA : American College of Cardiology/American Heart Association; ACCP : American College of Chest Physicians; A/C : anticoaguler; ECR : essai clinique randomisé; ASA : aspirine; ESC/EACTS : European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery; prosp : étude prospective; rétros : étude rétrospective.

**TABLEAU 8. TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT DE LA VALVE MITRALE AVEC BIOPROTHÈSE**

Organisme, année [réf]	RNI	Sources citées Auteur, année (type d'étude)
ACC/AHA, 2020 [18]	AVK est raisonnable pour au moins 3 mois et jusqu'à 6 mois chez les patients à faible risque de saignement (IIA, B-NR)  RNI 2,5	Egbe, 2015 (série de cas) [47] Merie, 2012 (rétros) [48] Heras, 1995 (rétros) [49] Tiede, 1998 (revue narrative) [50] Russo, 2008 (prosp) [51] Chakravarty, 2019 (prosp) [52] Sundt, 2005 (rétros) [53] El Bardissi, 2010 (rétros) [54]
ESC/EACTS, 2017 [15]	AVK devrait être considéré les 3 premiers mois postchirurgie (IIa, C)  RNI : aucune cible spécifique	Aucune
ACCP, 2012 [17]	AVK suggéré pour 3 mois postopératoire par rapport à aucun AVK (IIC)  RNI : 2,5 (2,0 – 3,0)	Heras, 1995 (restros) [49] Turpie, 1988 (ECR) [62]

ACC/AHA : American College of Cardiology/American Heart Association; ACCP : American College of Chest Physicians; AVK : antagoniste de la vitamine K; ECR : essai clinique randomisé; ESC/EACTS : European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery; prosp : étude prospective; rétros : étude rétrospective. NR : non rapporté; RNI : Rapport international normalisé.

**TABLEAU 9. TRAITEMENTS ANTIPLAQUETTAIRES À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT DE LA VALVE MITRALE AVEC BIOPROTHÈSE**

Organisme, année [réf]	Traitement antiplaquettaire additionnel (75 à 100 mg) (classe, niveau)	Sources citées Auteur, année (type d'étude)
ACC/AHA, 2020 [18]	ASA (75 à 100 mg) est raisonnable en absence d'autres indications de prescrire un anticoagulant oral (IIa, B-NR)	ACCP, 2012 (guide de pratique) [17] Aramendi, 2005 (ECR) [55] Colli, 2007 (ECR) [57] Heras, 1995 (rétros) [49] Nunez, 1984 (prosp) [59]
ESC/EACTS, 2017 [15]	Aucune recommandation	NA
ACCP, 2012 [17]	ASA suggérée après 3 mois postopératoire chez les patients en rythme sinusal (IIC)	Aramendi, 1998 (prosp) [63] Braile, 1991 (prosp) [60] Goldsmith, 1998 (prosp) [61] Nunez, 1984 (prosp) [59]

ACC/AHA : American College of Cardiology/American Heart Association; ACCP : American College of Chest Physicians; ASA : aspirine; ECR : essai clinique randomisé; ESC/EACTS : European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery; NA. non applicable; prosp : étude prospective; rétros : étude rétrospective.

Les facteurs de risque de thromboembolie reliés aux caractéristiques du patient comportaient des différences d'un guide de pratique clinique à l'autre, comme spécifié dans le tableau 10.

**TABLEAU 10. DÉFINITIONS DES FACTEURS DE RISQUE**

	ACC/AHA [16]	ESC/EACTS [15]	ACCP [17]
FA	✓	✓	✓
Thromboembolie précédente	✓	✓	
Dysfonction ventriculaire gauche abaissée	✓ (% NR)	✓ (< 35 %)	✓ (% NR)
Hypercoagulabilité	✓		✓
Remplacement de la valve mitrale ou tricuspide		✓	
Sténose mitrale de n'importe quel degré		✓	
IAMEST antérieur			
Hypertrophie atriale gauche			

ACC/AHA : American College of Cardiology/American Heart Association; ACCP : American College of Chest Physicians; ESC/EACTS : European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery; FA : fibrillation auriculaire; IAMEST : infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST; NR : non rapporté.



## *Prothèses mécaniques*

### *Traitement anticoagulant*

À la suite d'un remplacement valvulaire aortique, un traitement par AVK à long terme (I, B) avec un RNI visé de 2,5 (2,0 – 3,0) est recommandé par l'ensemble des organismes professionnels. Contrairement à l'ACCP, l'application d'un RNI visé de 3,0 en présence de facteurs de risque thromboembolique reliés au patient est recommandée par l'ACC/AHA et l'ESC/EACTS. L'ESC/EACTS recommande également l'utilisation d'un RNI visé ajusté selon le niveau de risque thromboembolique du type de prothèse mécanique utilisé (tableau 2).

Un traitement par AVK à long terme (1, B) avec un RNI visé de 3,0 (2,5 – 3,5) est recommandé à la suite d'un remplacement valvulaire mitrale par l'ensemble des organismes professionnels. Selon l'ESC/EACTS, le RNI visé doit être ajusté selon le niveau de risque thromboembolique du type de prothèse mécanique utilisé (tableau 4).

### *Traitement antiplaquettaire additionnel*

En ce qui a trait au traitement antiplaquettaire additionnel, les recommandations des trois organismes professionnels sont divergentes. La recommandation de l'ACCP, soit l'utilisation de l'ASA (50-100 mg) chez les patients à faible risque de saignement, est basée sur une méta-analyse de neuf études réalisées par les auteurs du guide de pratique. Selon l'ACC/AHA, l'ASA (75 à 100 mg) à long terme devrait être considérée seulement chez les patients avec faible risque de saignement qui ont une indication de prescrire un antiplaquettaire, une position appuyée sur une méta-analyse [36]. Finalement, selon l'ESC/EACTS, l'ASA devrait être considérée seulement en présence de maladie athérosclérotique concomitante ou à la suite d'une thromboembolie malgré un RNI en zone thérapeutique. Ces recommandations divergentes des organismes professionnels sont basées sur des publications différentes, dont une revue systématique publiée par la Collaboration Cochrane, laquelle sera présentée à la section 5.2.1 [36]. Cette revue systématique est également citée afin d'appuyer le fait que l'utilisation de l'ASA en combinaison avec un AVK est associée à une augmentation du risque de saignement par rapport à un anticoagulant seul [36].

## *Prothèses biologiques*

### *Remplacement valvulaire aortique avec bioprothèse*

Un traitement par AVK pour une durée minimale de trois mois jusqu'à six mois est recommandé par l'ACC/AHA pour les patients à faible risque de saignement. Selon l'ESC/EACTS, le traitement par AVK peut être considéré les trois premiers mois après la chirurgie, mais aucune précision n'a été formulée en ce qui a trait au RNI visé. Selon l'ACCP, aucun AVK ne devrait être utilisé chez cette population si le patient est en rythme sinusal et lorsqu'il y a absence d'une autre indication de prescrire un anticoagulant. Les publications scientifiques à l'appui des recommandations citées par l'ACC/AHA et l'ACCP étaient divergentes.

Il persiste également de l'incertitude concernant l'ajout ou non d'ASA lorsque l'anticoagulation est indiquée. Selon l'ACC/AHA, un traitement avec ASA (75 à 100 mg) est raisonnable en absence d'autres indications de prescrire un anticoagulant oral. Selon les recommandations de l'ACCP (2012), l'ASA est recommandée pour une période de trois mois à la suite de la chirurgie si le patient est en rythme sinusal, et s'il y a absence d'une autre raison de prescrire un anticoagulant. Le traitement par ASA est également suggéré à partir de trois mois à la suite de la chirurgie chez les patients qui sont en rythme sinusal. Selon l'ESC/EACTS, l'ASA (75-100 mg) devrait être considérée, mais seulement pour les trois premiers mois à la suite d'une chirurgie.

### *Remplacement valvulaire mitrale avec bioprothèse*

Chez les patients ayant subi une chirurgie de remplacement de la valve mitrale avec bioprothèse, un traitement par AVK pour une durée d'au moins trois mois et jusqu'à six mois est recommandé par l'ACC/AHA chez les patients à faible risque de saignement. Selon l'ESC/EACTS et l'ACCP, un traitement avec AVK doit être considéré les trois premiers mois à la suite de la chirurgie pour cette population. L'utilisation d'un RNI de 2,5 (2,0 – 3,0) est recommandée par l'ACC/AHA et l'ACCP, tandis qu'aucune précision n'a été formulée par l'ESC/EACTS concernant le RNI visé.

En ce qui a trait au traitement antiplaquettaire additionnel, selon l'ACC/AHA, l'ajout de l'ASA (75-100 mg) est raisonnable en absence d'autres indications de prescrire un anticoagulant oral. Selon l'ACCP, l'ASA est suggérée après trois mois postopératoire chez les patients en rythme sinusal. L'ESC/EACTS n'a émis aucune recommandation en lien avec un traitement antiplaquettaire additionnel ou à la suite de la période d'anticoagulation.

Dans l'ensemble, les publications scientifiques à l'appui des recommandations citées par les organismes professionnels étaient divergentes.

### **5.1.2.1. Appréciation des données issues des guides de pratique clinique**

L'évaluation de la qualité des guides de pratique inclus a été réalisée à partir de la grille AGREE II (annexe 7). Le guide de l'ESC/EACTS, les méthodes de recherche ainsi que les critères de sélection des preuves n'étaient pas spécifiés, et il n'était pas possible de savoir si la recherche des preuves scientifiques était basée sur des méthodes systématiques dans le guide de l'ESC/EACTS [15]. Dans l'ensemble, les recommandations des guides de pratique étaient basées directement sur des preuves scientifiques, et le processus utilisé pour formuler les recommandations était également précisé, à l'exception du guide de pratique de l'ESC/EACTS [15]. La définition hétérogène des facteurs de risque selon les organismes professionnels ayant émis des recommandations, tel que rapporté au tableau 10, constituait une autre limite.

Globalement, les recommandations des organismes professionnels étaient divergentes, principalement en lien avec l'utilisation de l'ASA à la suite de chirurgies valvulaires avec prothèses mécaniques, et pour l'ensemble des traitements antithrombotiques qui devraient être utilisés à la suite des chirurgies de remplacement valvulaire avec bioprothèse. De plus, les publications scientifiques à l'appui des recommandations émises par l'ACC/AHA, l'ESC/EACTS et l'ACCP n'étaient pas cohérentes.

Globalement, les recommandations des organismes professionnels étaient divergentes en lien avec les éléments suivants :

#### **Prothèses mécaniques**

##### *Warfarine*

- Utilisation d'un RNI plus élevé (2,5 à 3,5) en présence de facteurs de risque thromboembolique à la suite d'un remplacement valvulaire aortique avec prothèse mécanique.

##### *Traitement avec aspirine*

- Ajout d'ASA ou non au traitement avec warfarine à la suite d'une chirurgie de remplacement valvulaire avec prothèse mécanique.

#### **Bioprothèses**

##### *Warfarine*

- Utilisation d'un traitement avec warfarine ou non à la suite d'une chirurgie de remplacement de la valve **aortique** avec bioprothèse.
- Durée d'un traitement avec warfarine à la suite d'une chirurgie de remplacement de la valve **mitrale (ou aortique)** avec bioprothèse (trois vs six mois).

##### *Traitement avec aspirine*

- En absence d'une autre indication pour un anticoagulation oral, ajout de l'ASA ou non à la warfarine à la suite d'une chirurgie de remplacement valvulaire avec prothèse biologique **mitrale (ou aortique)** et moment idéal pour son initiation (immédiatement en postopératoire ou à l'arrêt de la warfarine).

- Durée idéale du traitement avec ASA à la suite d'une chirurgie de remplacement **valvulaire aortique ou mitrale** avec bioprothèse.
- Utilisation d'un traitement avec ASA en plus du traitement anticoagulant chez les patients ayant subi une chirurgie de remplacement de la **valve aortique** avec bioprothèse qui ont une autre indication de prescrire un traitement anticoagulant à long terme.

Les preuves scientifiques sur lesquelles reposaient les recommandations émises par l'ACC/AHA, l'ESC/EACTS et l'ACCP étaient également divergentes. Afin d'identifier les recommandations basées sur des données probantes, les publications scientifiques à l'appui de ces recommandations seront analysées.

## 5.2. Analyse des publications scientifiques à l'appui des recommandations émises par les organismes professionnels

### 5.2.1. Ajout de l'aspirine à la warfarine à la suite d'une chirurgie de remplacement valvulaire avec prothèse mécanique ou bioprothèse (revue systématique publiée par la Collaboration Cochrane [36])

La revue systématique avec méta-analyse publiée par la collaboration Cochrane portait sur l'évaluation de l'association d'un antiplaquettaire à un anticoagulant oral en comparaison à un anticoagulant oral seul chez les patients ayant subi une chirurgie de remplacement valvulaire cardiaque avec prothèse mécanique ou biologique [36]. Dans la majorité des études, les chirurgies valvulaires ont été effectuées avec une prothèse mécanique (98 %). Une seule étude, soit celle de Turpie et coll., a inclus des patients ayant subi une chirurgie avec bioprothèse (24 %; n = 89) [45]. Cette publication de Massel et coll. était une mise à jour de revues systématiques publiées en 2003, puis en 2010. Les études considérées devaient être randomisées et avoir effectué la comparaison d'un traitement anticoagulant oral avec antiplaquettaire par rapport à un traitement anticoagulant oral seul. Les indicateurs définis *a priori* étaient le taux de thromboembolies, la mortalité de toute cause et les complications hémorragiques majeures. La durée de suivi minimale était de six mois. Les auteurs ont également procédé à des analyses de sensibilité sur les trois indicateurs déterminés *a priori* afin d'évaluer l'effet des variables suivantes :

- Type d'agent antiplaquettaire (ASA vs Dipyridamole) et dose
- Études publiées avant ou après 1990 (moment où la standardisation de l'anticoagulation avec le RNI a été de plus en plus acceptée)
- Études publiées en anglais vs autres langues
- Abstract vs publications complètes
- Randomisation à double aveugle (participants et professionnel de la santé)
- Modèle statistique utilisé (effets fixes ou aléatoires)
- Études Meschengieser 1997 and LIWACAP 2007 exclues, ces études ont comparé différentes intensités d'anticoagulation (RNI cible)

**TABLEAU 11. RÉSULTATS DE LA REVUE SYSTÉMATIQUE AVEC MÉTA-ANALYSE PUBLIÉE PAR MASSEL ET COLL. [36]**

Indicateur	n études	n participants	RC [IC à 95 %] A/C + antiplaquettaire / A/C	I <sup>2</sup> (%)	valeur-p
Thromboembolies	13	4122	RC 0,43 [0,32 – 0,59] RR 0,45 [0,34 – 0,61]	0	< 0,00001
Mortalité de toute cause	13	4122	RC 0,57 [0,42 – 0,78] RR 0,59 [0,44 – 0,79]	29	0,00044
Saignements majeurs	11	3856	RC 1,58 [1,14 – 2,18] RR (NR)	20	0,0058

A/C : anticoagulant oral; IC : intervalle de confiance; NR : non rapporté; NS : non significatif; RC : rapport de cotes, RR : risque relatif.

Au total, 13 ECRs publiés entre 1971 et juillet 2011 et regroupant 4122 patients répondaient aux critères d'inclusion. Dans la majorité des études, les chirurgies valvulaires ont été effectuées avec une prothèse mécanique. Une seule étude, soit celle de Turpie et coll., a inclus des patients ayant subi une chirurgie avec bioprothèse (24 %) [45]. Les définitions des thromboembolies incluait une ischémie (transitoire ou non), ou une embolie artérielle systémique confirmée par échographie et/ou chirurgie. Dans l'étude de Laffort et coll., les thromboses de valve non obstructives et les ICT ont été considérées comme des événements thromboemboliques mineurs [41]. Dans leur méta-analyse, Massel et coll. ont considéré les ICT comme des événements thromboemboliques majeurs.

Les définitions des saignements utilisées par les auteurs étaient hétérogènes. Aucune définition n'a été fournie dans certaines études [38, 64, 65]. Dans l'étude de Meschengieser, les saignements majeurs ont été définis par des saignements pouvant causer la mort et nécessitant une transfusion ou hospitalisation [42]. Dans l'étude de Turpie et coll., les saignements majeurs étaient définis par une hémorragie associée à une baisse supérieure à 20 g/L du niveau d'hémoglobine, la nécessité de procéder à une transfusion à l'aide de deux unités de sang ou plus, ou n'importe quel type de saignement intracrânien, intraoculaire, intraarticulaire ou rétropéritonéal. Les saignements mineurs étaient définis par un épistaxis, un saignement génito-urinaire ou des ecchymoses [45]. Dans l'étude LIWACAP [43], les saignements majeurs comprenaient les saignements intracrâniens ou rétropéritonéaux confirmés par tomodensitométrie, les saignements oculaires entraînant la cécité, saignements articulaires, saignements réduisant le niveau d'hémoglobine de 20 g/L ou plus ou nécessitant une transfusion de deux unités de sang ou plus, ou les saignements nécessitant une intervention chirurgicale. Dans deux études de Altman (1976) et Dale (1977), aucune distinction n'était faite entre les saignements majeurs ou mineurs [37, 66]. Dans l'étude de Sullivan et coll., trois saignements gastro-intestinaux non fatals ont été considérés comme cliniquement graves pour la méta-analyse [44]. Dans l'étude de Dong et coll., aucune définition n'a été fournie pour les saignements majeurs ou mineurs [67]. Dans le cadre de leur méta-analyse, Massel et coll. ont considéré tout saignement intracérébral, gastroentérique ou hémoptysie comme une hémorragie majeure.

L'ajout d'un agent antiplaquettaire au traitement anticoagulant oral est associé à une réduction de la fréquence des thromboembolies comparativement à un anticoagulant oral seul (RR 0,45; IC 95 % 0,34 à 0,61). Cette combinaison de traitement était également associée à une réduction de la mortalité (RR 0,59; IC 95 % 0,44 à 0,79). Cependant, l'utilisation combinée d'antiplaquettaire et d'anticoagulant oral était associée à une augmentation du risque de saignement majeur comparativement à un anticoagulant oral seul (RC 1,58; IC 95 % 1,14 – 2,18; p = 0,006). Lorsque les études publiées par Meschengieser 1997 and LIWACAP 2007 étaient exclues en raison de l'utilisation d'une intensité d'anticoagulothérapie différente (RNI cible) dans chaque groupe de comparaison, le risque de saignement associé à l'utilisation combinée d'un agent antiplaquettaire et d'un traitement anticoagulant oral était plus élevé (RC 1,80; IC 95 % 1,26 à 2,57, p = 0,001) [42, 43].

### Analyses de sensibilité

Une stratification du risque de saignement en fonction du dosage de l'ASA a été effectuée. Les agents antiplaquettaires utilisés ainsi que le dosage rapportés dans les études primaires sont présentés au tableau 12. Le risque de saignement était statistiquement plus élevé dans les études où une dose élevée d'ASA (200, 500 et 1000 mg) était utilisée (RC 2,58, IC 95 % 1,43 – 4,66,  $p = 0,002$ ), alors que dans les études où une dose se situant entre 75 et 100 mg était utilisée, aucun risque de saignement additionnel par rapport à l'utilisation d'un anticoagulant oral seul n'a pu être observé (RC 0,96, IC 95 % 0,60 - 1,55,  $p = 0,87$ ). Dans l'ensemble, les études où une dose d'ASA supérieure à 100 mg était rapportée correspondaient aux études publiées antérieurement à l'année 1990, à l'exception de l'étude de Laffort et coll. [41].

Parmi les autres analyses de sensibilité effectuées, aucune association n'était significative.

**TABLEAU 12. TRAITEMENTS ANTIPLAQUETTAIRES RAPPORTÉS DANS LES ÉTUDES PRIMAIRES INCLUSES DANS LA REVUE SYSTÉMATIQUE AVEC MÉTA-ANALYSE DE MASSEL ET COLL. [36]**

Étude, année	Antiplaquettaire (dosage en mg)
Sullivan, 1971	Dipyridamole (400)
Altman, 1976	ASA (500)
Kasahara, 1977	ASA (400)
Dale, 1977	ASA (1000)
PACTE, 1978	Dipyridamole (375)
Bran, 1980	Dipyridamole (5 mg/kg)
Starkman, 1982	Dipyridamole (375)
Meschengieser, 1997	ASA (100)
Laffort, 2000	ASA (200)
Turpie, 1993	ASA (100)
LIWACAP, 2007	ASA (100)
Dong, 2011	ASA (75 à 100)

NB. Le dosage de l'ASA n'était pas disponible dans l'étude de Rajah et coll. [68]

Les auteurs de la méta-analyse ont conclu que l'utilisation d'antiplaquettaires (ASA ou dipyridamole) en ajout d'un traitement anticoagulant oral permet de réduire la mortalité et le risque de thrombose de façon sécuritaire comparativement à un anticoagulant oral seul. Le risque de saignement majeur est plus élevé lorsqu'un traitement antiplaquettaire est ajouté à l'anticoagulation comparativement à un anticoagulant oral seul, mais ce risque n'est pas significatif lorsque l'ASA à faible dose (75 à 100 mg/jour) est utilisée. Selon les auteurs, ces résultats sont applicables aux patients avec valves mécaniques, ou ceux avec valves biologiques avec facteurs de risque comme la FA ou avec antécédents d'événements thromboemboliques. De façon générale, la qualité des données probantes était faible, ce qui pourrait être expliqué par le fait que la majorité des études étaient réalisées dans les années 1970 et 1980 alors que les standards méthodologiques pour les ECR étaient moins évolués. Bien que les données probantes soient limitées en ce qui a trait au choix de l'antiplaquettaire, il semble y avoir un consensus dans la littérature en faveur de l'ASA à faible dose par rapport aux autres antiplaquettaires.

### **5.2.1.1. Appréciation de la qualité des données de la revue systématique de Massel (2013)**

Les études originales recensées dans la revue systématique de la Collaboration Cochrane comportent plusieurs limites qui incitent à la prudence dans l'interprétation des résultats et la pertinence clinique de ceux-ci dans le contexte actuel. Les ECR étaient publiés entre 1971 jusqu'à 2011, et seulement trois études étaient publiées à partir des années 2000 [41, 43, 67]. De plus, une grande majorité de valves mécaniques étaient utilisées chez les patients inclus dans les études primaires (98 %) [36]. Par conséquent, les résultats de mortalité, d'événements thromboemboliques et de saignements s'appliquent principalement aux anciennes générations de valve mécanique, lesquelles comportaient un risque thromboembolique plus élevé que les valves à double ailettes [41], pour lesquelles l'efficacité et la sécurité ont été démontrées [69, 70]. Les résultats de cette revue apparaissent donc difficilement extrapolables aux valves biologiques. De plus, depuis l'introduction du RNI au cours des années 1990, l'ajustement de l'état de coagulabilité permet d'obtenir un effet anticoagulant plus stable. Par conséquent, il est probable que les résultats des études primaires plus récentes soient davantage représentatifs des soins prodigués et de la population traitée dans le contexte actuel.

### **5.2.2. Utilisation d'un RNI plus élevé (2,5 à 3,5) en présence de facteurs de risque thromboembolique à la suite d'un remplacement valvulaire aortique avec prothèse mécanique**

Aucune étude correspondant à cette comparaison n'a pu être identifiée parmi les documents cités dans les guides de pratique inclus.

### **5.2.3. Évaluation des traitements antithrombotiques à la suite d'une chirurgie de remplacement de la valve aortique ou mitrale avec bioprothèse**

Tel que discuté à la section 5.2.1., très peu d'études ont inclus des patients ayant subi une chirurgie de remplacement valvulaire avec bioprothèse dans la revue systématique avec méta-analyse de la Collaboration Cochrane, laquelle portait sur l'évaluation de l'association d'un antiplaquettaire à un anticoagulant oral en comparaison à un anticoagulant oral seul [36]. Cette revue systématique ne répondait pas à l'ensemble des divergences entre les guides de pratique. Une recension des revues systématiques évaluant les traitements antithrombotiques à la suite d'un remplacement de valve cardiaque avec bioprothèse a donc été réalisée. Les critères d'éligibilité sont présentés au tableau 13, et la stratégie de recherche utilisée est présentée dans l'annexe 3. L'évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques a été réalisée par un évaluateur (SB) à l'aide de la grille AMSTAR 2 [71].

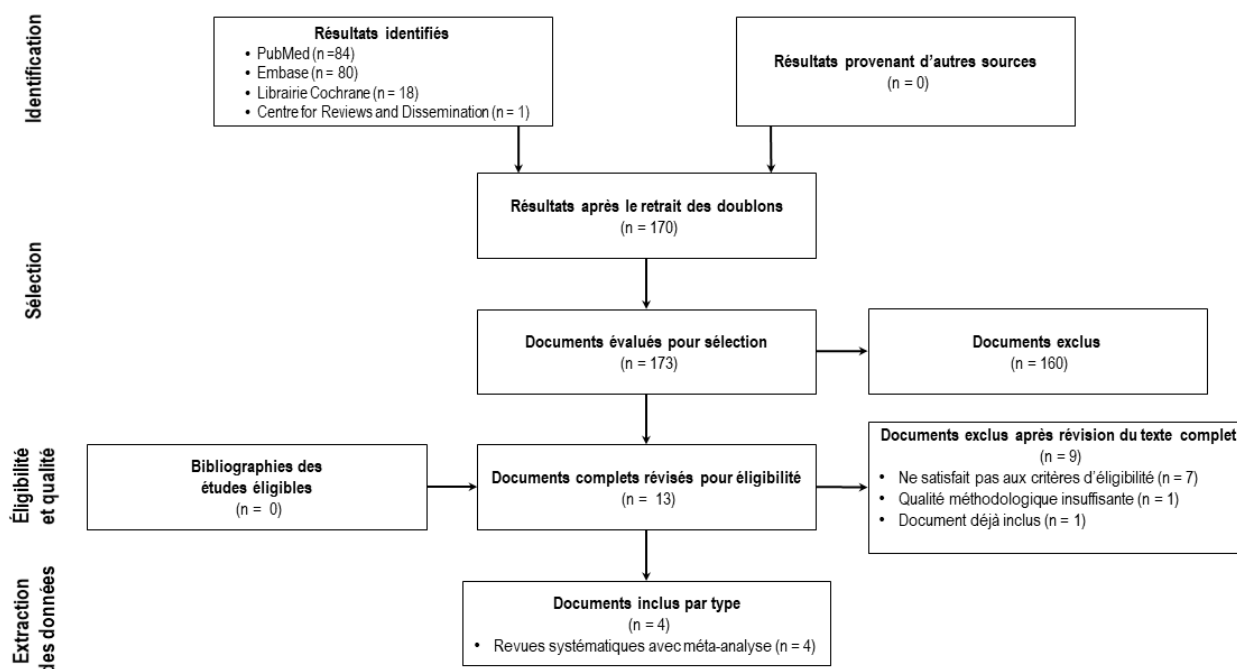
La recherche de protocoles d'études de synthèse en cours de réalisation a été effectuée dans la bibliothèque Cochrane et dans la base de données PROSPERO du *Centre for Reviews and Dissemination (The University of York, National Institute for Health Research; [www.crd.york.ac.uk/prospero/](http://www.crd.york.ac.uk/prospero/))*. Les sites [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) des *U.S. National Institutes of Health* et *Current Controlled Trials Ltd. de Springer Science+Business Media (BioMed Central, [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com))* ont été consultés pour retracer des ECR en cours. Les résultats de cette recherche sont présentés à l'annexe 4.

Cette recherche documentaire a permis de recenser 173 documents supplémentaires après avoir retiré les doublons (figure 5). À la suite des étapes de sélection et d'évaluation de l'éligibilité, quatre revues systématiques avec méta-analyse ont été retenues [72-75]. Les caractéristiques de ces études incluses sont présentées aux tableaux 14 et 15. La liste des publications exclues ainsi que les raisons d'exclusion sont présentées à l'annexe 9.

**TABLEAU 13. CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ POUR LA RECHERCHE DE REVUES SYSTÉMATIQUES AVEC OU SANS MÉTA-ANALYSE PUBLIÉES À LA SUITE DE LA REVUE DE MASSEL ET COLL. [36]**

CRITÈRES D'INCLUSION	
<b>Population</b>	Patients subissant une chirurgie de remplacement de valve biologique
<b>Intervention</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Traitement anticoagulant en combinaison avec un agent antiplaquettaire</li> <li>2. Traitement antithrombotique sans agent antiplaquettaire</li> <li>3. Traitement antiplaquettaire seul</li> </ol>
<b>Types de documents</b>	Revue systématique avec ou sans méta-analyse
<b>Indicateurs d'efficacité et de sécurité</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Thromboembolies</li> <li>2. Mortalité de toute cause</li> <li>3. Complications hémorragiques majeures</li> </ol>
LIMITES	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Langue : français et anglais</li> <li>• Exclusion : traitements anticoagulants en combinaison ou non avec un agent antiplaquettaire à la suite de chirurgies de remplacement valvulaire aortique percutané (TAVI), de chirurgies de réparation de valves ou de remplacement de valve à partir de valve cryopréservée (homogreffe)</li> <li>• Période : janvier 2013 à décembre 2019 (mise à jour de la stratégie de recherche de Massel et coll. [36])</li> </ul>

**FIGURE 5. DIAGRAMME DU PROCESSUS DE SÉLECTION DES DOCUMENTS PORTANT SUR LA RECHERCHE DE REVUES SYSTÉMATIQUES AVEC OU SANS MÉTA-ANALYSE PUBLIÉES À LA SUITE DE LA REVUE SYSTÉMATIQUE DE MASSEL ET COLL. [36]**



### 5.2.3.1. Revue systématique de An et coll (2019) [72] - Bioprothèse aortique (AVK vs ASA)

L'objectif de la revue systématique de An et coll. était d'effectuer une revue systématique avec méta-analyse à partir d'ECRs et d'études observationnelles afin de comparer un traitement antiplaquettaire à un traitement anticoagulant à la suite d'une chirurgie de remplacement de la valve aortique avec bioprothèse. Le traitement était d'une durée minimale de trois mois postopératoire. Les auteurs ont analysé séparément les résultats provenant des ECRs et des études observationnelles. Les études ayant inclus des patients chez qui un traitement anticoagulant a été prescrit pour une autre raison qu'une chirurgie de remplacement de la valve (FA, flutter auriculaire, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, syndrome antiphospholipide, AVC cardioembolique et valves mécaniques) ont été exclues. De plus, des sous-groupes ont été déterminés *a priori* afin d'explorer l'effet de différentes variables sur les indicateurs recensés :

1. ASA vs inhibiteurs de la P2Y12
2. Warfarine vs AODs
3. RNI médian de  $\leq 2,5$  vs RNI médian de 2,5
4. Chirurgie de remplacement de la valve aortique avec bioprothèse vs chirurgie de remplacement de la valve aortique avec bioprothèse en association avec chirurgie non valvulaire concomitante
5. Études avec risque de biais élevé vs faible risque de biais
6. Données manquantes

Au total, deux ECRs et cinq études observationnelles publiés entre 2004 et 2017 et regroupant 2409 patients répondaient aux critères d'inclusion. La durée moyenne de suivi était de trois mois pour les ECR et de 10 mois pour les études observationnelles. L'évaluation du risque de biais a été réalisée à l'aide d'une version modifiée de l'outil d'évaluation de la Collaboration Cochrane [76]. Les auteurs ont considéré tous les ECR à haut risque de biais puisque l'évaluation des résultats n'était pas faite à l'insu des évaluateurs. Aucune étude n'a été recensée en lien avec les sous-groupes de l'ASA vs inhibiteurs de la P2Y12, warfarine vs AODs et RNI médian de  $\leq 2,5$  vs RNI médian de 2,5.

Les résultats des méta-analyses effectuées pour les cas de saignements, de toute thromboembolie (embolie périphérique, AVC, accident ischémique transitoire, embolie pulmonaire et thrombose au niveau de la valve) et de mortalité sont présentés aux tableaux 16 à 19, respectivement. Dans les études incluses, le RNI cible pour le traitement avec warfarine était de 2 à 3, à l'exception d'une étude où il était de 2,5 à 3,5 [77]. Lorsque comparée aux traitements avec AVK, l'utilisation de l'ASA (dose de 100 à 325 mg utilisée) est associée à une diminution non significative du risque de saignements majeurs dans les ECRs (RR : 0,34; IC 95 % 0,11 – 1,04), alors que la diminution était significative dans les études observationnelles (RR : 0,34; IC 95 % 0,20 – 0,58). Cependant, la fréquence d'AVC, de thromboembolies et de mortalité n'était pas différente entre les groupes de comparaison dans l'ensemble des études. De plus, les analyses de sous-groupe n'ont pas permis d'identifier d'interaction entre les variables à l'étude et l'effet des traitements évalués.

Les auteurs ont conclu que, en se basant sur des données de qualité faible à modérée, un traitement antiplaquettaire dans les trois premiers mois à la suite d'une chirurgie de remplacement de la valve aortique avec bioprothèse pourrait réduire le risque de saignement par rapport à l'anticoagulation. Cette diminution était significative dans les études observationnelles, alors qu'une tendance a été observée dans les ECR. Aucune différence significative par rapport aux taux d'AVC/accident ischémique transitoire, de thromboembolie et de mortalité n'a pu être établie entre les deux traitements. Cependant, il n'est pas possible d'émettre de conclusions définitives en raison des petites tailles d'échantillon et de la faible qualité des données probantes. D'ici à ce que des études de haute qualité soient disponibles pour encadrer le choix de la thérapie antithrombotique à la suite d'une chirurgie de remplacement de la valve aortique avec bioprothèse, les cliniciens devraient tenir compte du risque de saignement et de thromboembolie des patients afin de guider la prise de décision clinique.



### **5.2.3.2. Revue systématique de Masri et coll (2016) [73] - Bioprothèse aortique ou mitrale (AVK vs ASA ou absence de traitement)**

L'objectif de la revue systématique avec méta-analyse de Masri et coll. [73] était d'effectuer une revue systématique des études ayant réalisé la comparaison d'AVK (groupe I) par rapport à un antiplaquettaire ou aucun traitement (groupe II) à la suite d'une chirurgie valvulaire en position aortique ou mitrale avec bioprothèse. Le groupe I pouvait également inclure l'utilisation d'un antiplaquettaire en plus de l'AVK. Plus de 99 % des remplacements valvulaires étaient effectués en position aortique. Les patients qui bénéficiaient d'un traitement avec warfarine en raison de la FA n'étaient pas exclus, mais ont été analysés séparément. Les auteurs ont effectué une méta-analyse afin d'établir les risques et les bénéfices de ces deux stratégies. Au total, 14 études (deux ECRs et douze études observationnelles) incluant un total de 31 740 patients répondaient aux critères d'inclusion.

L'indicateur primaire était la fréquence de thromboembolies. D'autres indicateurs secondaires ont également été recensés, soit la mortalité de toute cause, les saignements majeurs et les thromboembolies documentées chez des patients ayant subi un remplacement de la valve aortique ainsi que la nécessité de reprendre la chirurgie. Les auteurs ont également évalué la fréquence des thromboembolies dans les études ayant exclu les patients souffrant de FA pré ou postopératoire. La durée de suivi pour les thromboembolies et les saignements variait entre trois et six mois, et la majorité des études ont rapporté les événements à trois mois postopératoire (11 des 14 études).

Les résultats de la méta-analyse de Masri et coll. indiquent que la fréquence de thromboembolies (rapport de cote (RC) 0,96; IC 95 % 0,60 – 1,52), de mortalité de toute cause (RC 1,48; IC 95 % 0,87 – 2,50) ainsi que la nécessité de reprendre la chirurgie (RC 0,81; IC 95 % 0,42 – 1,58) n'étaient pas différentes entre l'utilisation d'AVK par rapport à un antiplaquettaire ou aucun traitement antithrombotique (tableaux 16, 17 et 19). Il est à noter que la proportion de patients n'ayant reçu aucun traitement dans le groupe de comparaison n'était pas rapportée. La fréquence de thromboembolies dans les études ayant exclu les patients souffrant de FA préopératoire ou postopératoire était également similaire (RC 1,28; IC 95 % 0,79 – 2,06). Toutefois, l'utilisation d'AVK était associée à un risque de saignement majeur plus élevé par rapport à l'utilisation d'un antiplaquettaire ou aucun traitement antithrombotique (RC 2,26; IC 95 % 1,67 – 3,05).

À partir d'une méta-analyse d'ECRs et d'études observationnelles ayant effectué la comparaison de l'utilisation d'AVK par rapport à un antiplaquettaire ou aucun traitement antithrombotique chez les patients ayant subi une chirurgie de remplacement valvulaire avec bioprothèse, les auteurs ont conclu qu'un traitement par AVK ne permettait pas de réduire la fréquence de thromboembolies ou de décès à trois mois postopératoire. Cependant, l'utilisation d'un AVK comportait un risque plus élevé de subir un saignement majeur. Un ECR de bonne qualité comprenant un nombre élevé de patients serait nécessaire afin d'évaluer le besoin d'utiliser un traitement anticoagulant chez cette population. Les auteurs ont également souligné que les conclusions de l'étude ne pouvaient pas être appliquées directement aux patients ayant subi un remplacement valvulaire en position mitrale en raison du nombre insuffisant de chirurgies effectuées à cette position dans les études incluses (0,4 %).

### **5.2.3.3. Revue systématique de Papak et coll (2019) [74] - Bioprothèse aortique (AVK vs ASA, AVK + ASA vs ASA, AVK vs pas de traitement ou ASA vs pas de traitement)**

Dans une revue systématique avec méta-analyse, Papak et coll. ont évalué les bénéfices et les risques des différentes stratégies antithrombotiques à la suite d'une chirurgie de remplacement valvulaire aortique avec bioprothèse par chirurgie ou voie percutanée [74]. L'ensemble des comparaisons en ce qui a trait aux traitements évalués sont présentés au tableau 15. Trois ECRs et onze études de cohorte répondaient aux critères d'inclusion pour l'évaluation des traitements antithrombotiques prescrits à la suite d'un remplacement valvulaire par chirurgie, pour un total de 653 patients recrutés dans les ECRs, et 31 249 inclus dans les études observationnelles. Les auteurs ont évalué la fréquence de mortalité, d'événements thromboemboliques, les saignements majeurs, ainsi que d'autres bénéfices ou événements indésirables, lesquels n'étaient pas définis *a priori*. Le risque de biais des ECR a été évalué avec l'outil développé par la Collaboration Cochrane [76], alors que celui des études observationnelles a été jugé à partir d'éléments tirés de deux publications scientifiques [78, 79].

Lorsque comparée aux traitements avec warfarine, l'administration d'ASA était associée à un taux de mortalité, d'événements thromboemboliques et de saignements majeurs similaires à la suite de l'implantation d'une bioprothèse en position aortique par voie chirurgicale (tableaux 16, 17 et 19). Les données d'une étude rétrospective (Brennan et coll.), laquelle comprenait une grande taille d'échantillon (25 656 patients), suggèrent que la combinaison de la warfarine avec l'ASA pourrait réduire la mortalité (RR 0,80; IC 95 % 0,66 – 0,96; nombre de sujets à traiter 153), et la fréquence d'événements thromboemboliques (RR 0,52; IC 95 % 0,35 – 0,76; nombre de sujets à traiter 212) par rapport à l'utilisation de l'ASA seule. Cependant, une augmentation importante du risque de saignements a été observée (RR 2,80; IC 95 % 2,18 – 3,60; nombre nécessaire pour nuire 55) [80]. Les réadmissions pour saignement étaient associées à un risque absolu de 3,5 % de mortalité dans les deux semaines suivantes.

Les auteurs ont conclu que l'utilisation de l'ASA était une stratégie antithrombotique raisonnable à la suite d'un remplacement chirurgical de la valve aortique à l'aide d'une bioprothèse, considérant que ce traitement est associé à une fréquence de mortalité, d'événements thromboemboliques et de saignements similaires par rapport à la warfarine. Le niveau de preuve sur lequel étaient basées ces conclusions était jugé modéré. Des données provenant de l'étude observationnelle de Brennan suggèrent que la fréquence de mortalité et d'événements thromboemboliques est plus faible lorsque l'AVK est combinée avec l'ASA par rapport à l'utilisation d'ASA seule [80]. Cependant, tel que souligné par les auteurs, la taille de l'effet mesuré est faible, et l'ajout d'un traitement par AVK à celui avec ASA est associé à une augmentation significative du risque de saignement. En raison de la nature observationnelle du devis utilisé, le traitement prescrit chez les patients pourrait être sujet à un biais de sélection. De plus, bien qu'une méthode d'ajustement des résultats à l'aide de l'appariement des coefficients de propension ait été utilisée, il demeure un biais d'indication considérant qu'il n'était pas possible de considérer certains facteurs cliniques tels que la fragilité, lesquels pourraient avoir influencé le choix de la stratégie thérapeutique. Des études supplémentaires devraient être effectuées afin d'évaluer l'effet des traitements sur des sous-groupes de patients avec risque thromboembolique élevé, et devraient également évaluer l'efficacité des AODs, lesquels sont de plus en plus utilisés. Selon les auteurs, les résultats de la revue systématique sont cohérents avec la recommandation de l'ACCP d'utiliser un traitement avec ASA au lieu de la warfarine pour les trois premiers mois postopératoire à la suite d'une chirurgie de remplacement valvulaire aortique avec bioprothèse.

#### **5.2.3.4. Revue systématique de Riaz et coll (2016) [75] - Bioprothèse aortique (AVK vs ASA ou aucun traitement)**

L'objectif de la revue systématique de Riaz et coll. était de synthétiser les résultats de la littérature des études disponibles afin d'évaluer l'efficacité clinique et les risques de l'anticoagulation avec la warfarine à la suite d'une chirurgie de remplacement de la valve aortique à l'aide d'une bioprothèse comparativement à l'ASA ou aucun traitement antithrombotique. Au total, neuf études prospectives et quatre études rétrospectives regroupant 29 804 patients répondaient aux critères d'inclusion. Aucune étude n'était randomisée. L'indicateur primaire était un indicateur composite, lequel incluait les thromboembolies veineuses, les AVC et les accidents ischémiques transitoires. Cet indicateur a été évalué pour deux périodes d'études, soit de zéro à trois mois à la suite de la chirurgie, ainsi qu'à plus de trois mois postopératoire. L'indicateur secondaire, soit les cas de saignements, a été évalué à trois mois et pour toute la durée du suivi. Les résultats de ces méta-analyses sont présentés aux tableaux 16 et 17, respectivement.

Lorsque comparée à l'utilisation d'ASA ou l'absence de traitement antithrombotique, l'utilisation de la warfarine était associée à une augmentation significative du risque de saignements à trois mois (RC 1,92; IC 95 % 1,10 – 3,34,  $p < 0,0001$ ) et pour toute la durée de suivi (RC 1,96; IC 95 % 1,25 – 3,09;  $p < 0,0001$ ). Cependant, les événements de l'indicateur composite (thromboembolies veineuses, AVC et les accidents ischémiques transitoires) rapportés entre zéro et trois mois à la suite de la chirurgie et à plus de trois mois postopératoire n'étaient pas différents entre les deux groupes. La proportion de patients ayant reçu de l'ASA par rapport à ceux n'ayant reçu aucun traitement antithrombotique dans le groupe comparateur n'était pas précisée.

Les auteurs ont conclu que, contrairement aux recommandations de l'ACC/AHA de considérer l'administration d'un traitement par AVK durant trois mois à la suite de l'implantation d'une bioprothèse en position aortique, la méta-analyse des études recensées suggère que l'anticoagulation augmente significativement le risque de saignement, sans apporter de bénéfice en ce qui a trait aux événements thromboemboliques. Des études randomisées de plus grande envergure devraient être effectuées afin de mieux encadrer cette pratique clinique.

**TABEAU 14. DESCRIPTION DES REVUES SYSTÉMATIQUES EN LIEN AVEC LES TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT DE LA VALVE AORTIQUE OU MITRALE AVEC BIOPROTHÈSE.**

<b>Auteurs (année) [ref]</b>	<b>Études incluses</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Population incluse</b>	<b>Critères d'exclusion</b>
An, 2019 [72]	2 ECR	n = 397	Adultes avec rythme cardiaque sinusal préopératoire ayant subi une chirurgie de remplacement de la valve aortique avec bioprothèse	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Études sur des patients ayant subi une chirurgie sur d'autres valves</li> <li>-Études transversales</li> <li>-Études chez des patients ayant d'autres indications pour un traitement anticoagulant (FA, flutter auriculaire, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, syndrome antiphospholipide, AVC cardioembolique, valve mécanique)</li> </ul>
	5 études observationnelles	n = 2012		
Papak, 2019 [74]	3 ECR	653	Patients ayant subi une chirurgie de remplacement de la valve aortique avec bioprothèse	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Femmes enceintes</li> <li>-Études n'ayant pas stratifié les patients selon la position de la valve (aortique, mitrale ou autre)</li> <li>-Études dans une autre langue que l'anglais</li> </ul>
	11 études prospectives	31 249		
Masri, 2017 [73]	2 ECRs	260	Patients ayant subi une chirurgie de remplacement de la valve aortique ou mitrale avec bioprothèse	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Patients ayant subi une chirurgie de remplacement de valve avec une prothèse mécanique</li> <li>-Études n'ayant pas inclus les thromboembolies dans les indicateurs</li> </ul>
	12 études observationnelles	31 480		
Riaz, 2016 [75]	9 études prospectives	26 280	Patients ayant subi une chirurgie de remplacement de la valve aortique avec bioprothèse	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Études n'ayant pas rapporté les indicateurs définis dans leur protocole de recherche</li> <li>-Études n'ayant pas spécifié la durée de suivi</li> <li>-Études dans une autre langue que l'anglais</li> </ul>
	4 études rétrospectives	3524		

AVC : accident vasculaire cérébral; ECR. Essai clinique randomisé; FA. Fibrillation auriculaire.

**TABLEAU 15. INTERVENTIONS À L'ÉTUDE ET COMPARATEURS DES REVUES SYSTÉMATIQUES EN LIEN AVEC LES TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT DE LA VALVE AORTIQUE OU MITRALE AVEC BIOPROTHÈSE**

<b>Auteurs (année) [ref]</b>	<b>Intervention</b>	<b>Comparateur</b>	<b>Indicateurs</b>	<b>Durée de suivi</b>
An, 2019 [72]	AVK ou AOD	Antiplaquettaires (ASA, trifusal, inhibiteurs P2Y12 <sup>A</sup> )	-Mortalité de toute cause -AVC -Saignements -Toute thromboembolie (embolie périphérique, AVC, accident ischémique transitoire, embolie pulmonaire et thrombose au niveau de la valve)	Suivi moyen de 3 mois pour ECR et 10 mois pour études observationnelles (étendue : 2-47 mois)
Papak, 2019 [74]	AVK	ASA	-Mortalité -Événements thromboemboliques -Saignements majeurs ou mineurs -Infarctus du myocarde -Insuffisance cardiaque -Nécessité de réopérer le patient (p. ex. thrombose de valve) -Nécessité de changer la stratégie antithrombotique -Autres bénéfiques ou événements indésirables -Taux de réadmission -Épanchement péricardique ou pleural	1 mois (n = 1), 3 mois (n = 5), 6 mois (n = 1), 1 an (n = 2), 2 ans (n = 1), 4 ans (n = 1) et 10 ans (n = 2)
	AVK + ASA	ASA		
	AVK + ASA	VAK		
	AVK + ASA	∅ traitement		
	ASA	∅ traitement		
Masri, 2017 [73]	AVK <sup>B</sup>	Antiplaquettaire ou ∅ traitement	-Thromboembolies -Autres indicateurs : mortalité de toute cause, saignements majeurs, thromboembolies (bioprothèses en position aortique), thromboembolies (études ayant exclu les patients avec FA), nécessité de reprendre la chirurgie durant la période de suivi	Événements notés les 3 premiers mois postchirurgie
Riaz, 2016 [75]	AVK <sup>B</sup>	ASA ou ∅ traitement	Indicateurs primaires : indicateur composite incluant les thromboembolies, les AVC et les accidents ischémiques transitoires Indicateur secondaire : saignements majeurs	1 mois (n = 1), 3 mois (n = 8), 6 mois (n = 2), 12 mois (n = 1) et 24 mois (n = 1)

A. Aucune étude n'a inclus de patients ayant reçu des AOD, de trifusal ou d'inhibiteurs P2Y12. AOD : anticoagulants oraux directs; ASA : aspirine; AVC : accident vasculaire cérébral; AVK : antagonistes de la vitamine K; B. Dans certaines études, le groupe AVK comprenait également un traitement avec ASA [57, 81]; ECR : essai clinique randomisé.

**TABLEAU 16. RÉSULTATS DES SAIGNEMENTS MAJEURS RAPPORTÉS DANS LES REVUES SYSTÉMATIQUES EN LIEN AVEC LES TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT DE LA VALVE AORTIQUE OU MITRALE AVEC BIOPROTHÈSE**

Auteurs, année [ref]	Nombre d'études	RR [IC à 95 %]	I <sup>2</sup>	Valeur-p
An, 2019 [72]	2	<b>ASA vs AVK</b> ECR 0,34 [0,11 – 1,04]	0 %	0,06
	5	Études observationnelles 0,34 [0,20 – 0,58]	0 %	< 0,0001
Papak, 2019 [74]	3 ECRs	<b>AVK vs ASA</b> 2,9 % versus 1,9 % (n = 236) <sup>A</sup>	NA	0,683
	7 études de cohorte	1,0 % versus 1,4 % <sup>B</sup>	NA	> 0,05
	1 ECR 1 étude cohorte	<b>AVK + ASA vs ASA</b> 2,80 (IC 95 %, 2,18 – 3,60) <sup>B</sup> Nombre nécessaire pour nuire 55	NA	NR
	NA	<b>AVK + ASA vs AVK</b> Aucune étude ne comparait la fréquence de saignements entre ces 2 groupes	NA	NA
	1 étude cohorte	<b>AVK vs Ø traitement</b> Aucune différence <sup>C</sup>	ND	ND
	1 étude cohorte	<b>ASA vs Ø traitement</b> Aucune différence <sup>C</sup>	ND	ND
Masri, 2017 [73]	2	<b>ASA/Ø traitement vs AVK</b> ECR 0,42 [0,13 – 1,42] <sup>D</sup>	0 %	0,16
	11	Études observationnelles 0,45 [0,31 – 0,65] <sup>D</sup>	29 %	< 0,0001
Riaz, 2016 [75]	11	<b>AVK vs ASA/pas de traitement</b> Saignements sur toute la durée de suivi 1,38 [1,07 – 1,78]	2,1 %	0,013
		Saignements à 3 mois 1,26 [0,97 – 1,64]	0 %	0,084

A. Le meilleur niveau de preuve provenait de l'étude de Rafiq et coll. [82]; ASA aspirine; AVK : antagonistes de la vitamine K; B. le meilleur niveau de preuve provenait de l'étude de Brennan et coll. 2012 [80]. C. Les auteurs n'ont pas rapporté d'estimé global. D. Les risques relatifs (RR) ont été inversés avec le logiciel Review Manager afin que la direction de l'effet soit homogène avec celle des autres publications; ECR : Essai clinique randomisé; I<sup>2</sup> : hétérogénéité; NA. non applicable; ND. non disponible.

**TABLEAU 17. RÉSULTATS DES THROMBOEMBOLIES RAPPORTÉS DANS LES REVUES SYSTÉMATIQUES EN LIEN AVEC LES TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT DE LA VALVE AORTIQUE OU MITRALE AVEC BIOPROTHÈSE**

Auteurs, année [ref]	Nombre d'études	RR [IC à 95 %] [ref]	I <sup>2</sup>	Valeur-p
An, 2019 [72]	1	<b>ASA vs AVK</b> 1,13 [0,51 – 2,49]	NA	0,76
	3	0,71 [0,38 – 1,32]	0 %	0,28
Papak, 2019 [74]	3 ECRs	<b>AVK vs ASA</b> 3,8 % vs 2,9 % <sup>A</sup>	NA	0,72
	8 études de cohorte	1,0 % versus 1,0 % <sup>B</sup>	NA	> 0,05
	1 ECR 4 études de cohorte	<b>AVK + ASA vs ASA</b> 0,52 [0,35 – 0,76] <sup>A</sup> Nombre de sujets à traiter 212	NA	NR
	NA	<b>AVK + ASA vs AVK</b> Aucune étude ne comparait la fréquence de thromboembolies entre ces 2 groupes	NA	NA
	2 études de cohorte	<b>AVK vs Ø traitement</b> RR, 3,0 [1,5 – 6,3] au suivi de 4,2 ans [83]	NA	0,0028
	3 études de cohorte	<b>ASA vs Ø traitement</b> Aucune différence [56, 83, 84]	NR	NR
Masri, 2017 [73]	2	<b>ASA/Ø traitement vs AVK</b> ECR		
	12	1,76 [0,50 – 6,23] <sup>C</sup> Études observationnelles 0,99 [0,60 – 1,64] <sup>C</sup>	0 % 69 %	0,38 0,97
Riaz, 2016 [75]	11	<b>AVK vs ASA/pas de traitement</b> Indicateur composite <sup>D</sup> global 1,08 [0,61 – 1,91]	77 %	0,78
		Indicateur composite <sup>D</sup> à 3 mois 1,01 [0,56 – 1,84]	71 %	0,967

A. Le meilleur niveau de preuve provenait de l'étude de Rafiq et coll. [82]; ASA : aspirine; AVK : antagonistes de la vitamine K; B. le meilleur niveau de preuve provenait de l'étude de Brennan et coll. 2012 [80]; C. Les risques relatifs (RR) ont été inversés avec le logiciel Review Manager afin que la direction de l'effet soit homogène avec celle des autres publications ; D. Indicateur composite incluant les thromboembolies, les AVC et les accidents ischémiques transitoires; ECR : Essai clinique randomisé; NA. non applicable, NR. non rapporté.

**TABLEAU 18. RÉSULTATS DES AVC RAPPORTÉS DANS L'ÉTUDE DE AN ET COLL. (2019)**

Auteurs, année [ref]	Nombre d'études	RR [IC à 95 %]	I <sup>2</sup>	Valeur-p
An, 2019 [72]	2 ECRs	<b>ASA vs AVK</b> 0,90 [0,35 – 2,33]	0 %	0,83
	4 études observationnelles	0,57 [0,31 – 1,03]	0 %	0,06

ASA : aspirine; AVK : antagonistes de la vitamine K; ECR : Essai clinique randomisé.

**TABEAU 19. RÉSULTATS DE MORTALITÉ RAPPORTÉS DANS LES REVUES SYSTÉMATIQUES EN LIEN AVEC LES TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT DE LA VALVE AORTIQUE OU MITRALE AVEC BIOPROTHÈSE**

Auteurs, année [ref]	Nombre d'études	RR [IC à 95 %]	I <sup>2</sup>	Valeur-p
An, 2019 [72]	2 ECRs	<b>ASA vs AVK</b> 0,82 [0,33 – 2,03]	0 %	0,67
	5 études observationnelles	0,47 [0,18 – 1,22]	50 %	0,12
Papak, 2019 [74]	3 ECRs	<b>AVK vs ASA</b> 3,8 % vs 2,9 % <sup>A</sup>	NA	0,721
	5 études de cohorte	4,0 % versus 3,0 % <sup>B</sup>	NA	> 0,05
	1 ECR 4 études de cohorte	<b>AVK + ASA vs ASA</b> 0,80 (0,66 – 0,96) <sup>B</sup> Nombre de sujets à traiter 153	NA	NR
	NA	<b>AVK + ASA vs AVK</b> Aucune étude ne comparait la différence de mortalité entre ces 2 groupes	NA	NA
	2 études de cohorte	<b>AVK vs Ø traitement</b> Aucune différence à 3 mois [56]	NA	NA
		67,9 % vs 76,1 % à 8 ans [85]	NA	0,03
	1 étude de cohorte	<b>ASA vs Ø traitement</b> Aucune différence	NA	NA
Masri, 2017 [73]	2 ECRs	<b>ASA/Ø traitement vs AVK</b> ECR 1,83 [0,64 – 5,26] <sup>C</sup>	0 %	0,26
	6 études observationnelles	Études observationnelles 0,54 [0,30 – 0,98] <sup>C</sup>	55 %	0,04

A. Le meilleur niveau de preuve provient d'un ECR de bonne qualité [Rafiq 2017]. ASA : aspirine; AVK : antagonistes de la vitamine K; B. Meilleur niveau de preuve provenant d'une grande étude de cohorte [80]. ECR : Essai clinique randomisé. C. Les risques relatifs (RR) ont été inversés avec le logiciel Review Manager afin que la direction de l'effet soit homogène avec celle des autres publications; NA. non applicable, NR. non rapporté.

**TABEAU 20. FRÉQUENCE DE REPRISE DE CHIRURGIE RAPPORTÉE DANS LA REVUE SYSTÉMATIQUE DE MASRI ET COLL. [73]**

Auteurs, année [ref]	Nombre d'études	RR [IC à 95 %]	I <sup>2</sup>	Valeur-p
Masri, 2017 [73]	6 études observationnelles	<b>ASA/Ø traitement vs AVK</b> Études observationnelles 1,23 [0,63 – 2,38] <sup>A</sup>	28 %	0,24

A. Le risque relatif (RR) a été inversé avec le logiciel Review Manager afin que la direction de l'effet soit homogène avec celle des autres publications.

### **5.2.3.5. Synthèse des revues systématiques en lien avec les traitements antithrombotiques à la suite d'un remplacement de valve biologique recensées à la suite de la mise à jour de la revue systématique de Massel et coll.**

#### *Synthèse*

Au total, quatre revues systématiques avec méta-analyse ont été recensées en ce qui a trait aux traitements antithrombotiques à la suite d'un remplacement valvulaire à l'aide d'une bioprothèse [72-75]. L'ensemble des revues systématiques ont inclus des chirurgies valvulaires en position aortique, à l'exception d'une d'entre elles qui a inclus une faible proportion de chirurgies valvulaires en position mitrale (0,4 %) [73]. En comparaison avec l'administration de la warfarine, l'utilisation d'un antiplaquettaire [72, 74] ou l'absence de traitement antithrombotique [73, 75] n'était pas associée à une augmentation ou une diminution du risque d'AVC, de thromboembolie ou de mortalité [72].

Dans trois de ces quatre publications, l'utilisation de la warfarine était associée à une augmentation du risque de saignement par rapport à l'utilisation d'un antiplaquettaire [72] ou de l'absence de traitement antithrombotique [73, 75]. Dans la revue systématique effectuée par Papak et coll., l'utilisation de la warfarine n'était pas associée à une augmentation ou une diminution du risque de saignement par rapport à l'ASA [74]. Cependant, il est important de souligner que dans cette étude, bien que des méta-analyses aient été réalisées, l'évaluation de l'effet des traitements antithrombotiques sur la mortalité, les thromboembolies et les saignements était basée sur l'étude comportant le risque de biais le plus faible (ECR ou étude de cohorte comprenant le plus de patients).

Des données provenant d'une étude observationnelle suggèrent que la fréquence de mortalité et d'événements thromboemboliques est plus faible lorsque l'AVK est combinée avec l'ASA par rapport à l'utilisation d'ASA seule [80]. Cependant, la taille de l'effet mesuré était faible, et l'ajout d'un traitement par AVK à celui avec ASA était également associé à une augmentation significative du risque de saignement.

#### *Appréciation des données*

Parmi les quatre études de synthèse recensées par la mise à jour de la revue systématique de Massel et coll., quatre publications ont évalué l'efficacité et les risques des traitements antithrombotiques à la suite d'une chirurgie de remplacement valvulaire avec bioprothèse en position aortique [72, 74, 75], ou en position aortique ou mitrale [73]. La méta-analyse effectuée par An et coll. est la seule ayant exclu les études ayant inclus les patients chez qui un traitement anticoagulant a été prescrit pour une autre raison qu'une chirurgie de remplacement de la valve [72].

Selon l'évaluation de la qualité des documents réalisée à l'aide de l'outil AMSTAR 2, les revues systématiques étaient de qualité faible [72, 73, 75] et modérée [74]. Ces méta-analyses comportent plusieurs limites qui incitent à la prudence dans l'interprétation des résultats. Peu d'études randomisées étaient disponibles. La grande majorité des études primaires recensées dans les revues systématiques étaient rétrospectives, des devis qui sont davantage sujets à des biais de sélection et de confusion. En effet, les résultats des analyses présentées ne tenaient pas compte des facteurs confondants. Les auteurs ont toutefois procédé à des analyses de sensibilité afin d'explorer l'influence de certaines variables potentiellement confondantes. Dans la majorité des études primaires, peu d'information était disponible en ce qui a trait aux valeurs de RNI ainsi qu'au niveau d'adhésion à la thérapie par AVK [75].

Dans plusieurs études, certains patients recevaient un traitement antiplaquettaire en raison d'une maladie coronarienne concomitante [73]. Il n'est pas possible de tirer de conclusions par rapport à l'efficacité des traitements antithrombotiques chez les patients ayant subi une chirurgie de remplacement de la valve mitrale avec bioprothèse en raison du faible nombre de patients ayant subi cette intervention par rapport aux patients ayant subi un remplacement de la valve aortique avec bioprothèse [73]. De plus, dans deux méta-analyses, l'absence de traitement antithrombotique était inclus dans le groupe antiplaquettaire dans certaines études primaires [73, 75]. Aucune étude primaire n'a effectué la comparaison d'un traitement avec warfarine combiné avec l'ASA avec un traitement avec warfarine seule. L'évaluation de cette comparaison serait pertinente d'un point de vue clinique pour l'ensemble des patients, ainsi que pour les patients avec FA chronique. Dans deux revues systématiques, aucune sous-analyse n'a été effectuée avec les patients avec FA préopératoire ou postopératoire, lesquels étaient regroupés avec les patients



en rythme sinusal [74, 75]. Toutefois, dans la méta-analyse ayant procédé à une analyse de sensibilité en excluant les patients avec FA (facteur de risque thromboembolique additionnel), les résultats étaient similaires aux méta-analyses effectuées avec l'ensemble des patients [73]. Ces résultats étaient également cohérents avec ceux de la méta-analyse où les études primaires incluant des patients souffrant de FA ont été exclues [72]. Dans ces études où des valves biologiques ont été utilisées, il est possible que les patients ayant bénéficié de traitements avec AVK différaient selon plusieurs caractéristiques n'ayant pas pu être considérées dans les analyses ajustées [74].

#### 5.2.4. Durée du traitement avec warfarine à la suite d'une chirurgie de remplacement valvulaire avec bioprothèse (trois mois vs six mois)

Parmi les études primaires incluses dans les revues systématiques identifiées à la section 5.2.2, aucune étude n'a évalué quelle est la durée optimale du traitement avec warfarine à la suite d'une chirurgie de remplacement valvulaire en position mitrale. Cependant, une étude de cohorte rétrospective ayant évalué cette question pour des patients ayant subi une chirurgie de remplacement valvulaire en position aortique a été identifiée. Dans l'étude de Mérie et coll., laquelle a été réalisée à partir de «Danish National Patient Registry», les 4075 patients inclus ont subi un remplacement de la valve aortique avec bioprothèse avec ou sans PAC entre 1997 et 2009 au Danemark [48]. L'objectif était d'évaluer le taux d'incidence des AVC, des événements thromboemboliques (AVC ischémique, IDM, embolie artérielle périphérique), la mortalité cardiovasculaire et les saignements à la suite de l'arrêt ou de la continuation de la thérapie avec AVK aux suivis 30 à 89 jours, 90 à 179 jours, 180 à 364 jours, 365 à 729 jours et au moins 730 jours après la chirurgie. Les 30 premiers jours postopératoire ont été exclus de l'analyse. Les patients avec antécédents de chirurgie cardiaque, procédures chirurgicales concomitantes autres que le PAC, ceux qui bénéficiaient d'un traitement par AVK avant la chirurgie ainsi que les patients chez qui un diagnostic de FA a été posé dans les 30 jours suivant la chirurgie ont également été exclus. Le groupe comparateur pouvait inclure un traitement avec ASA ou l'absence de traitement antithrombotique. Le groupe AVK pouvait aussi inclure un traitement en association avec l'ASA.

La durée de suivi médiane était de 6,57 personnes-années. Les taux d'incidence des AVC, d'événements thromboemboliques, de saignements et de mortalité cardiovasculaire chez les patients n'ayant reçu aucun traitement par AVK par rapport aux patients chez qui un traitement par AVK a été poursuivi 30 jours après la chirurgie sont présentés au tableau 21 :

**TABLEAU 21. RÉSULTATS DE L'ÉTUDE DE MÉRIE ET COLL. [48]**

Indicateur	Incidence d'événements par 100 personnes-années
	Aucun traitement par AVK vs traitement AVK
AVC	Taux d'incidence non ajusté : 7,00 (IC 95 %, 4,07 – 12,06) vs 2,69 (IC 95 %, 1,49 – 4,87) Taux d'incidence ajusté : 2,46 (IC 95 % 1,09 – 5,55)
Événements thromboemboliques	Taux d'incidence non ajusté : 13,07 (IC 95 %, 8,76 – 19,50) vs 3,97 (IC 95 %, 2,43 – 6,48) Taux d'incidence ajusté : 2,93 (IC 95 % 1,54 – 5,55)
Saignements	Taux d'incidence non ajusté : 11,86 (IC 95 %, 7,81 – 18,01) vs 5,37 (IC 95 %, 3,54 – 8,16) Taux d'incidence ajusté : 2,32 (IC 95 % 1,28 – 4,22)
Mortalité cardiovasculaire 30 à 89 jours après la chirurgie	Taux d'incidence non ajusté : 31,74 (IC 95 %, 24,69 – 40,79) vs 3,83 (IC 95 %, 2,35 – 6,25) Taux d'incidence ajusté : 7,61 (IC 95 %, 4,37 – 13,26)
Mortalité cardiovasculaire 90 à 179 jours après la chirurgie	Taux d'incidence non ajusté : 6,50 (IC 95 %, 4,67 – 9,06) vs 2,08 (IC 95 %, 0,99 – 4,36) Taux d'incidence ajusté : 3,51 (IC 95 %, 1,54 – 8,03)

Les auteurs ont conclu que l'arrêt du traitement par AVK dans les six mois suivant la chirurgie est associé à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire. En raison des données limitées en lien avec la durée du traitement par AVK chez les patients ayant subi une chirurgie valvulaire aortique avec bioprothèse, les auteurs suggèrent une révision des guides de pratique afin de considérer la poursuite du traitement anticoagulant jusqu'à six mois postopératoire.

#### *Appréciation de l'étude de Mérie et coll. (2012)*

Des limites méthodologiques doivent être prises en considération dans l'interprétation de ces résultats. L'information en lien avec le RNI et l'adhésion au traitement n'étaient pas disponibles. Le risque de saignements était plus élevé dans le groupe de patients non anticoagulés par rapport aux patients ayant reçu un traitement par AVK. Par conséquent, il est possible que les patients du groupe de patients n'ayant pas reçu d'AVK aient subi un saignement ayant justifié l'arrêt de l'anticoagulation, ou que les patients non anticoagulés avaient une condition de santé ne permettant pas de prescrire ce traitement. De plus, les caractéristiques des patients du groupe n'ayant pas reçu d'AVK comportaient une proportion plus élevée de patients avec hypertension, maladie pulmonaire obstructive chronique et de patients âgés de 80 ans et plus. L'information concernant le risque de saignements chez les patients n'ayant pas été hospitalisés n'était pas disponible.

Il est à noter qu'un faible nombre de patients dans le groupe sans AVK bénéficiait d'un traitement avec ASA. Par conséquent, cette étude ne nous permet pas de comparer un traitement avec AVK par rapport à un traitement avec ASA seule. Étant donné que les chirurgies de remplacement valvulaire mitrale biologique n'étaient pas incluses dans cette étude, il n'est pas possible de tirer de conclusion pour cette population. Dans cette étude, les événements rapportés dans les 30 premiers jours postopératoire n'étaient pas considérés dans l'analyse. Cette décision méthodologique pourrait avoir introduit un biais considérant que 109 patients (2,7 %) ont subi un AVC, 201 patients (5,0 %) ont subi un événement thromboembolique et 75 patients (1,8 %) ont subi un saignement durant cette période.

#### **5.2.5. Durée idéale du traitement avec l'aspirine à la suite de chirurgie de remplacement valvulaire aortique ou mitrale avec bioprothèse**

Aucune étude correspondant à cette comparaison n'a pu être identifiée.

#### **5.2.6. Utilisation d'un traitement avec l'aspirine en association avec la warfarine comparé à un traitement avec warfarine seule chez les patients ayant subi une chirurgie de remplacement valvulaire aortique ou mitrale avec bioprothèse**

L'étude de Turpie et coll. a comparé l'effet d'un traitement avec l'ASA en association avec la warfarine avec un traitement avec warfarine seule sur la mortalité de cause vasculaire, les embolies systémiques majeures, les thromboses de valve et les hémorragies importantes d'un point de vue clinique [45]. Dans cette étude randomisée, les patients inclus avaient principalement subi une chirurgie valvulaire aortique, mitrale ou multiple avec prothèse mécanique (76 %; n = 281). Une proportion des patients avait subi une chirurgie valvulaire avec bioprothèse en présence de FA ou d'un antécédent de thromboembolie (24 %; n = 89). L'ajout de l'ASA à la warfarine était associé à une réduction de la mortalité (principalement de cause vasculaire) et des embolies systémiques majeures par rapport à la warfarine seule. L'association de l'ASA et de la warfarine était cependant associée à une augmentation des hémorragies importantes d'un point de vue clinique. Dans une analyse de sous-groupe comprenant uniquement les chirurgies valvulaires avec bioprothèses (chirurgies valvulaires aortiques, mitrales ou multiples regroupées), la fréquence de la mortalité de cause vasculaire et les embolies systémiques majeures était également réduite pour le traitement avec l'ASA en association avec la warfarine (4,4 %; n = 2/45) par rapport au traitement avec warfarine seule (9,1 %; n = 4/44). Aucune analyse statistique n'a été rapportée pour cette comparaison. Il est important de souligner que les auteurs n'ont pas réalisé d'analyse de sous-groupe en fonction de la position de la valve.

### 5.2.7. Utilisation d'un traitement avec aspirine en plus du traitement anticoagulant chez les patients ayant subi une chirurgie de remplacement de la valve aortique avec bioprothèse qui ont une autre indication de prescrire un traitement anticoagulant à long terme

Aucune étude correspondant à cette comparaison n'a pu être identifiée parmi les documents cités dans les guides de pratique inclus.

### 5.2.8. Études en cours

Un ECR en cours (étude PROACT) a été identifié en consultant des sites Internet dédiés à ce type de documents (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00291525?term=ON-X&draw=2&rank=3>) (annexe 4). Dans cet ECR multicentrique, les patients ayant subi une chirurgie de remplacement valvulaire aortique ou mitrale avec la prothèse mécanique On-X ont été randomisés au suivi de trois mois en trois bras (voir tableau 22).

**TABLEAU 22. ÉTUDE RANDOMISÉE EN COURS**

Bras de l'étude	Description des groupes	Statut
Remplacement valvulaire aortique à faible risque	Groupe 1 : aucun AVK + ASA 81 mg Groupe 2 : traitement AVK RNI 2,0 – 2,5	Étude complétée [86]
Remplacement valvulaire aortique à haut risque	Groupe 1 : AVK avec RNI 1,5 – 2,0 + ASA 81 mg Groupe 2 : traitement AVK RNI 2,0 – 2,5 + ASA 81 mg	Étude complétée [86]
Remplacement valvulaire mitrale	Groupe 1 : AVK avec RNI 2,5 – 3,5 + ASA 81 mg pour les 3 premiers mois. Après 3 mois, le RNI est ajusté à 2,0 – 2,5 + ASA 81 mg Groupe 2 : traitement AVK RNI 2,5 – 3,5 + ASA 81 mg	Étude en cours

ASA : aspirine.

Les patients seront suivis pour une durée totale de huit années. Les comparaisons incluant des chirurgies valvulaires aortiques à faible risque et haut risque sont complétées, et ont fait l'objet de deux publications [29, 86]. Le bras de l'étude incluant les patients ayant subi un remplacement valvulaire mitrale est en recrutement.

## 5.3. Évaluation terrain des cas de thromboses et de saignements recensés à l'Institut à la suite d'une chirurgie cardiaque valvulaire

### 5.3.1. Épisodes de thromboses

Au total, 31 épisodes de thromboses de valves confirmés ou probables ont été répertoriés parmi les 5847 patients opérés pour une chirurgie valvulaire cardiaque entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 15 septembre 2018. La répartition de ces épisodes selon le type de chirurgie valvulaire ainsi que les prothèses utilisées sont présentées à la figure 6 et au tableau 23, respectivement. L'âge des usagers, les délais entre la chirurgie et la thrombose ainsi que les traitements antithrombotiques préalables à l'épisode de thrombose sont présentés aux tableaux 24 et 26. Les fréquences de comorbidités avec risque thromboembolique sont présentées aux figures 7 et 8. La comparaison des caractéristiques des patients opérés pour une chirurgie de remplacement valvulaire ou plastie qui ont subi un épisode de thrombose avec celles des patients n'ayant pas subi de thrombose est présentée au tableau 27. La description et la fréquence des complications thromboemboliques mesurées et des interventions médicales requises sont présentées au tableau 28. Les fréquences des cas de thromboses reliées à un contexte d'endocardite ou de thrombopénie induite par l'héparine sont présentées au tableau 29.

FIGURE 6. ÉPISODES DE THROMBOSES CONFIRMÉS OU PROBABLES ET TYPES DE CHIRURGIES VALVULAIRES

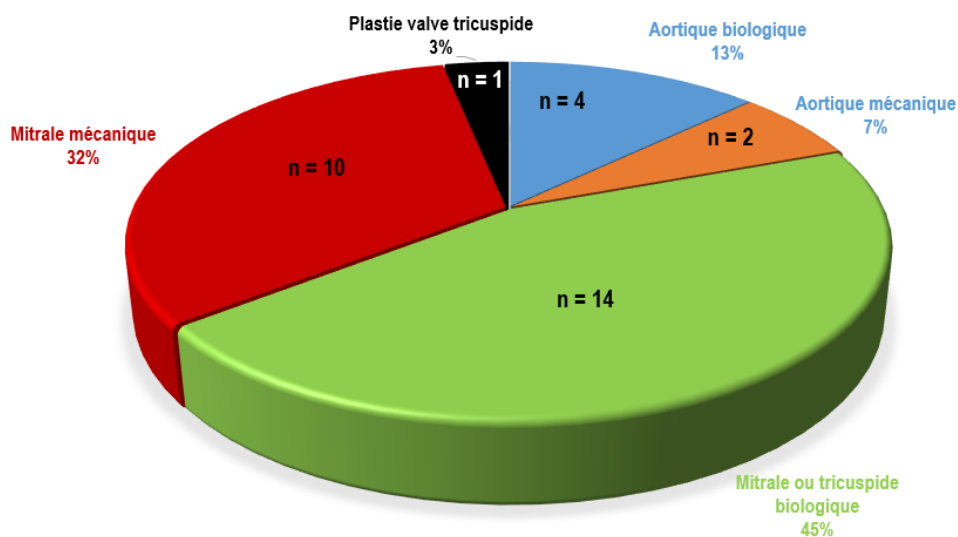


TABLEAU 23. FRÉQUENCE DES THROMBOSES PAR TYPE DE PROTHÈSE UTILISÉE

Type de prothèse (total entre 01/01/12 et 15/09/18)	Fréquence globale sur la durée de l'étude (n)	Taux d'incidence annuel (%) <sup>A</sup>
Aortique biologique (n = 3503)	0,11 % (n = 4)	0,016 %
Aortique mécanique (n = 442)	0,45 % (n = 2)	0,067 %
Mitrale ou tricuspide biologique (n = 1167)	1,2 % (n = 14)	0,18 %
Mitrale mécanique (n = 588)	1,7 % (n = 10)	0,25 %
Plastie de valve mitrale ou tricuspide (n = 1084)	0,09 % (n = 1)	0,014 %
Total	0,53 % (n = 31)	0,079 %

A. Taux d'incidence calculé à partir du nombre de chirurgies cardiaques valvulaires sur la période de l'évaluation terrain.

TABLEAU 24. FRÉQUENCE DES THROMBOSES PAR TYPE DE PROTHÈSE UTILISÉE

Type de valve	Prothèse utilisée							Total
	Magna	Freestyle	Perceval	St-Jude	ATS	St-Jude epic	ON-X	
RVA bio	2	1	1					4
RVA méc				1	1			2
RVMT bio						14		14
RVM méc				3			7	10

Bio : biologique; méc : mécanique; PVMT : plastie des valves mitrale ou tricuspide; RVA : remplacement de la valve aortique; RVMT : remplacement des valves mitrales ou tricuspides.

**TABLEAU 25. ÂGE DES USAGERS ET DÉLAIS ENTRE LA CHIRURGIE ET LA THROMBOSE**

Type de valve (n)	Âge (ans) Moyenne (étendue)	Délai entre la chirurgie et l'épisode de thrombose Moyenne (étendue)
RVA bio (n = 4)	74 (69-84)	1 mois (6 jours à 2 mois)
RVA méc (n = 2)	49 (44-54)	8 mois (3 jours à 16 mois)
RVMT bio (n = 14)	72 (46-84)	18 mois (3 jours à 4 ans)
RVM méc (n = 10)	69 (61-78)	10 mois (1 mois à 2 ans)
PVMT (n = 1)	69 (NA)	8 jours (NA)
Total (n = 5847)	70 (44-84)	1 an (3 jours à 4 ans)

Bio : biologique; méc : mécanique; NA. non applicable; ND. non disponible; PVMT : plastie des valves mitrales ou tricuspides; RVA : remplacement de la valve aortique; RVMT : remplacement des valves mitrales ou tricuspides.

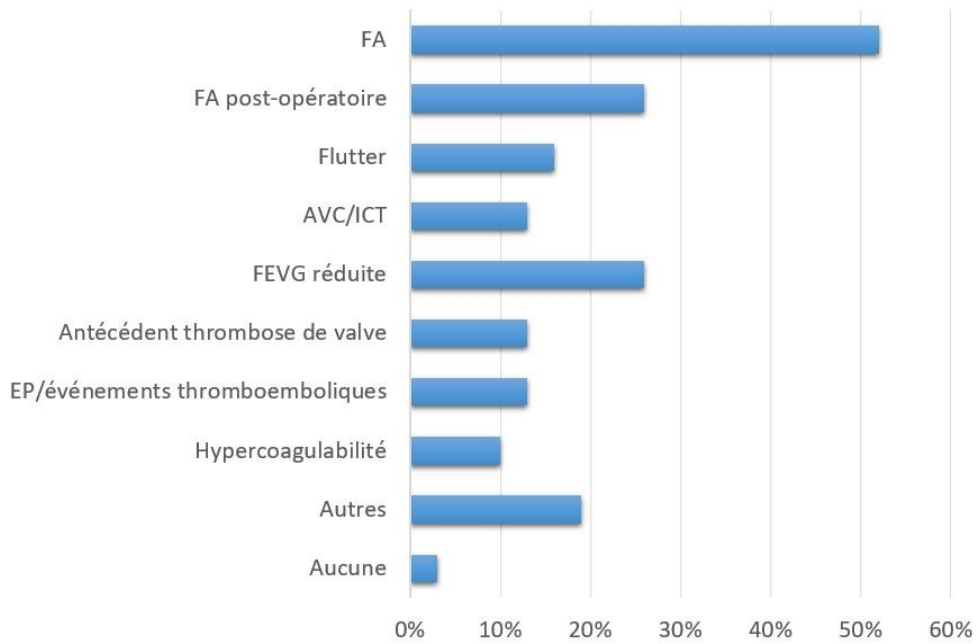
**TABLEAU 26. TRAITEMENT ANTI-THROMBOTIQUE PRÉALABLE À L'ÉPISODE DE THROMBOSE**

Type de valve (nombre de thromboses)	Traitement (n)	Cible RNI	RNI lors du traitement avec warfarine sous-tx, tx ou supra-tx	Contexte de désanticoagulation ou début anticoagulation postop . n (%)
RVA bio (n = 4)	ASA 80 mg +/- thromboprophylaxie (2) ASA 80 mg + HNF IV (1) Xarelto 20 mg (1)	NA	NA	1 (25)
RVA méc (n = 2)	ASA + AVK +/- thromboprophylaxie (2)	2 à 3	1 (50 %) sous-tx 1 (50 %) supra-tx	1 (50) *début anticoagulation
RVMT bio (n = 14)	ASA 80 mg (4) ASA 80 mg + AVK (7) ASA 325 mg (1) ASA 80 mg + argatroban IV (1) ASA 80 mg + HNF IV (1)	2 à 3 <sup>A</sup>	4 (57 %) sous-tx 3 (43 %) tx	1 (7)
RVM méc (n = 10)	AVK (2) AVK + ASA 80 mg (4) AVK + ASA 80 mg + HNF IV (1) ASA + HNF IV (2) ASA 80 mg + lovenox 1,5 mg/kg/jr (1)	2,5 à 3,5	4 (57 %) sous-tx 3 (43 %) tx	4 (40) *contexte de désanticoagulation
PVMT (n = 1)	ASA 80 + HNF IV (1)	NA	NA	1 (100)

A. Un patient avec RNI 2,5 à 3,5 en raison d'antécédent de thrombose de valve; ASA : aspirine; AVK : antagonistes de la vitamine K; Bio : biologique; méc : mécanique; RNI : rapport international normalisé; HNF : héparine non fractionnée, IV : intraveineux; NA. non applicable; postop : postopératoire; PVMT : plastie des valves mitrales ou tricuspides, RVA : remplacement de la valve aortique; RVMT : remplacement des valves mitrales ou tricuspides; tx : thérapeutique.

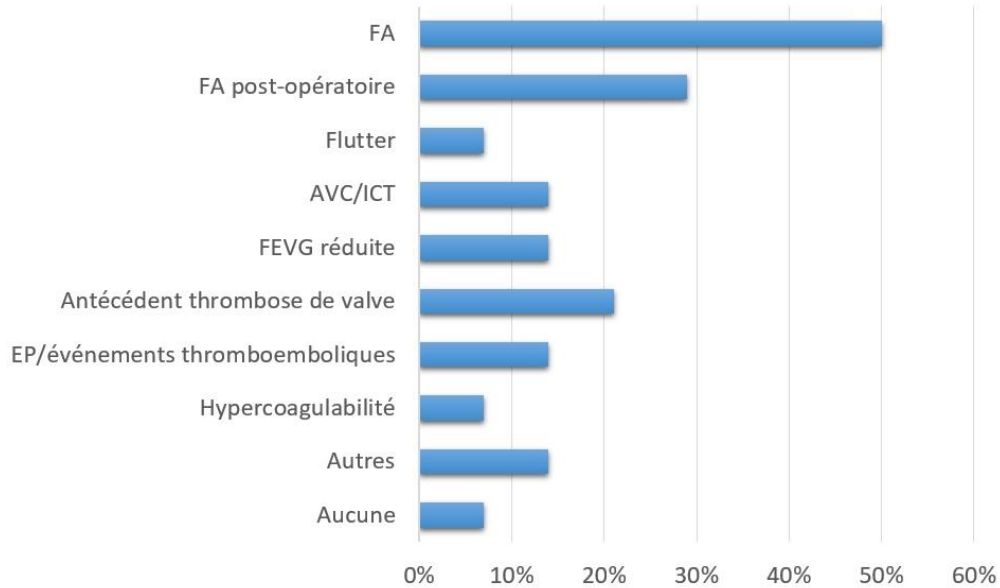
Chez les 14 cas de thrombose de la valve mitrale avec bioprothèse, le RNI était sous-thérapeutique pour quatre des sept épisodes chez des patients ayant reçu un traitement par AVK (57 % des cas; tableau 26). La situation était exactement la même chez les dix cas de thrombose de la valve mitrale avec prothèse mécanique, puisque le RNI était sous-thérapeutique pour quatre des sept épisodes (57 %) chez les patients qui ont bénéficié d'un traitement par AVK.

**FIGURE 7. FRÉQUENCE DE COMORBIDITÉS AVEC RISQUE THROMBOEMBOLIQUE**



AVC/ICT : accident vasculaire cérébral/ischémie cérébrale transitoire; EP : embolie pulmonaire; FA : fibrillation auriculaire; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; autres comorbidités = néoplasie pulmonaire (n = 1), obésité morbide (n = 1), greffé cardiaque (n = 1) et revascularisation coronarienne récente (n=3).

**FIGURE 8. FRÉQUENCE DE COMORBIDITÉS AVEC RISQUE THROMBOEMBOLIQUE (REPLACEMENTS DE VALVES MITRALES OU TRICUSPIDES)**



AVC/ICT : accident vasculaire cérébral/ischémie cérébrale transitoire; EP : embolie pulmonaire; FA : fibrillation auriculaire; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; autres comorbidités = néoplasie pulmonaire (n = 1), obésité morbide (n = 1), greffé cardiaque (n = 1).

**TABEAU 27. COMPARAISON DES CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS AYANT SUBI UN ÉPISODE DE THROMBOSE À LA SUITE D'UNE CHIRURGIE DE REMPLACEMENT VALVULAIRE OU PLASTIE PAR RAPPORT AU GROUPE COMPARATEUR**

Variable	Groupe thrombose n = 28 n (%)	Groupe comparateur n = 5819 n (%)	Valeur p
Âge à la chirurgie			
Moyenne	68,21 ± 10,83	67,80 ± 11,28	0,8491
Médiane	70 [64; 74]	69 [62; 76]	
FA preop	13 (46,43)	1595 (27,41)	0,0246*
FA postop	22 (78,57)	3065 (52,67)	0,0062*
FA postop <i>de novo</i>	11 (39,29)	1866 (32,07)	0,4144
Flutter postop	13 (46,43)	1538 (26,43)	0,0168*
Antécédant AVC préop	1 (3,57)	427 (7,34)	0,4452
Antécédant ICT préop	0 (0,00)	219 (3,76)	0,2954
ACV postop	2 (7,14)	173 (2,97)	0,1964
ICT postop	0 (0,00)	16 (0,27)	0,7811
FEVG préop	54,29 ± 14,20	54,57 ± 11,21	0,8922

AVC : accident vasculaire cérébral; FA : fibrillation auriculaire; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche; ICT : Ischémie cérébrale transitoire; préop : préopératoire; postop : postopératoire; \* : Différence significative au seuil de signification alpha de 0,05.

Lorsque les variables des patients ayant subi une thrombose étaient comparées avec celles de l'ensemble des patients (tout type de valve et position), la fréquence des épisodes de thromboses était significativement plus élevée chez les patients diagnostiqués avec une FA préopératoire ( $p = 0,0246$ ), une FA postopératoire ( $p = 0,0062$ ) et un flutter postopératoire ( $p = 0,0168$ ) (tableau 27).

**TABEAU 28. DESCRIPTION ET FRÉQUENCE DES COMPLICATIONS THROMBOEMBOLIQUES MESURÉES ET DES INTERVENTIONS MÉDICALES REQUISES**

Type de valve	Complications thromboemboliques					Interventions	
	AVC/ICT	Embolisation coronarienne	Choc cardiogénique suivi d'un décès	Aucune	Proportion des patients ayant subi une ou plusieurs complications (%)	Nécessité une thrombolyse n (%)	Nécessité une réintervention chirurgicale n (%)
RVA bio (n = 4)		1	1	2	50	0 (0)	1 (25 %)
RVA méc (n = 2)				2	0	0 (0)	0 (0)
RVMT bio (n = 14)	4	1	1	8	43	1 (7 %)	1 (7 %)
RVM méc (n = 10)	3			7	30	1 (10 %)	5 (50 %)
PVMT (n = 1)				1	0	0 (0)	1 (100 %)
<b>Total (n; %)</b>	<b>7 (23 %)</b>	<b>2 (7 %)</b>	<b>2 (7 %)</b>	<b>20 (65 %)</b>		<b>2 (7 %)</b>	<b>8 (26 %)</b>

AVC/ICT : accident vasculaire cérébral/ischémie cérébrale transitoire; Bio : biologique; méc : mécanique; PVMT : plastie des valves mitrales ou tricuspides, RVA : remplacement de la valve aortique; RVMT : remplacement des valves mitrales ou tricuspides.

**TABLEAU 29. FRÉQUENCE DES CAS DE THROMBOSES RELIÉS À UN CONTEXTE D'ENDOCARDITE OU DE THROMBOPÉNIE INDUITE PAR L'HÉPARINE**

Type de prothèse (n)	Endocardite % (n)	HIT % (n)	Thrombose à l'intérieur des 5 premiers jours postopératoire
Aortique biologique (n = 4)	0	25 % (n = 1)	0
Aortique mécanique (n = 2)	0	0	50 % (n = 1)
Mitrale ou tricuspide biologique (n = 14)	7 % (n = 1)	0	7 % (n = 1)
Mitrale mécanique (n = 10)	0	0	0
Plastie de valve mitrale ou tricuspide (n = 1)	0	100 % (n = 1)	0
Total (n = 31)	3 % (n = 1)	7 % (n = 2)	6 % (n = 2)

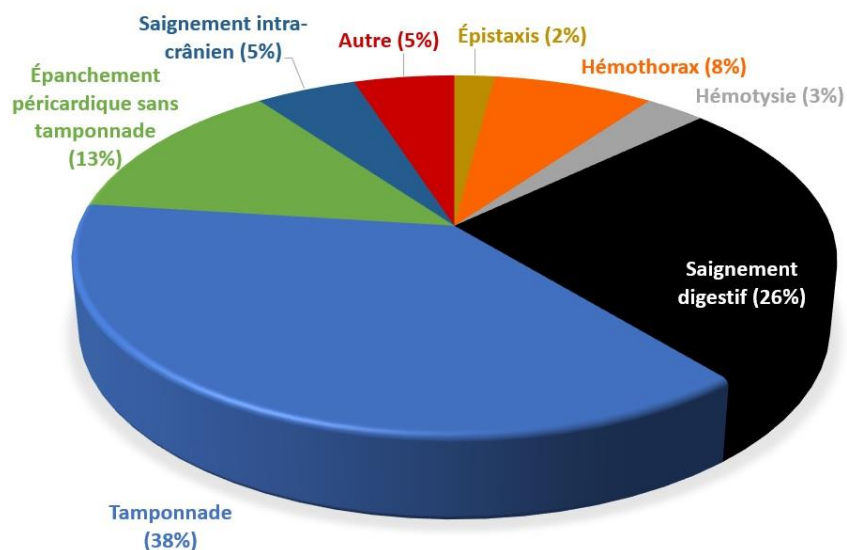
HIT : thrombopénie induite par l'héparine.

### 5.3.2. Épisodes de saignements

Au total, 66 épisodes de saignements (diagnostic primaire ou secondaire) ont été enregistrés à l'Institut entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2016 à la suite d'une chirurgie de remplacement valvulaire cardiaque. Selon les données de la RAMQ, environ 48 % des réadmissions pour saignements à la suite d'une chirurgie valvulaire ont été effectuées à l'Institut pour la période à l'étude.

La description des épisodes de saignements, du type de chirurgie valvulaire ainsi que les comorbidités des patients sont présentés aux figures 9 à 11, respectivement. Les caractéristiques des patients ayant subi un saignement, la sévérité des saignements selon la classification BARC et les autres indications que le remplacement valvulaire de prescrire une anticoagulothérapie sont présentées au tableau 30. Le type de prothèse utilisée et la valve remplacée, le traitement anti-thrombotique préalable à l'épisode de saignement, au moment de la tamponnade spécifiquement de même que le RNI et la zone thérapeutique sont présentés aux tableaux 31 à 33, respectivement. Les comorbidités des patients et leur fréquence sont présentées à la figure 11 et au tableau 34.

**FIGURE 9. DESCRIPTION DES ÉPISODES DE SAIGNEMENTS**





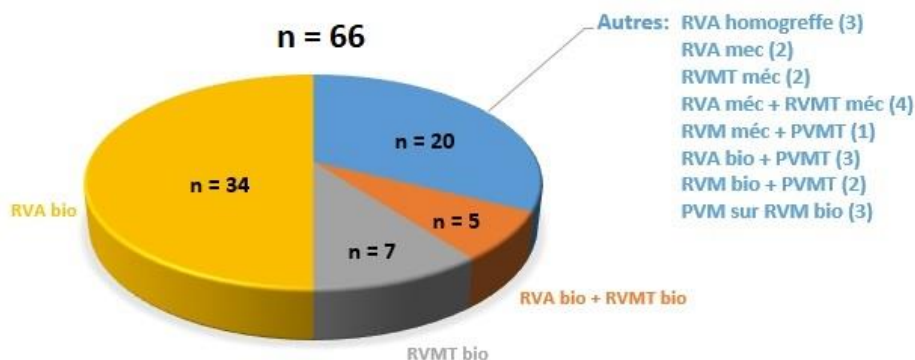
Parmi les 25 cas de tamponnades recensés, le délai moyen entre la chirurgie et l'épisode était de 16 jours (étendue 5-45 jours) et la médiane était de 13 jours. Sept tamponnades sont survenues à l'intérieur de sept jours postopératoire (28 %).

**TABEAU 30. CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS AYANT SUBI UN SAIGNEMENT, TYPES DE SAIGNEMENTS ET AUTRES INDICATIONS DE PRESCRIRE UNE ANTICOAGULOTHÉRAPIE**

Caractéristique	Moyenne ou fréquence (étendue)
Âge (étendue)	71 (26-87)
Prise d'IPP (%)	94 %
Délai avant le saignement postchirurgical	1 mois (5 jours – 10 mois)
<b>Types de saignements selon la classification BARC</b>	
2	6 (9 %)
3a	16 (24 %)
3b	35 (52 %)
3c	5 (7,5 %)
5	5 (7,5 %)
<b>Autres raisons de prescrire une anticoagulothérapie</b>	
FA/flutter	35 %
FA post-op	26 %
FA et EP/TVP	6 %
RVM mécanique ancienne	5 %
Autres	6 %
Aucune	23 %

BARC : Bleeding Academic Research Consortium; EP/TVP : embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde; FA : fibrillation auriculaire, IPP : Inhibiteurs de la pompe à proton; post-op : postopératoire; RVM : remplacement de la valve mitrale.

**FIGURE 10. ÉPISODES DE SAIGNEMENTS ET TYPES DE VALVES**



RVA : remplacement de la valve aortique; RVMT : remplacement des valves mitrales ou tricuspides; PVMT : plastie des valves mitrales ou tricuspides.

**TABLEAU 31. TRAITEMENT ANTITHROMBOTIQUE PRÉALABLE À L'ÉPISODE DE SAIGNEMENT**

Traitement antithrombotique	n (%)
ASA 80 mg seule +/- thromboprophylaxie	15 (23 %)
ASA 80 mg + AVK	20 (30 %)
ASA 80 mg + AVK + HNF IV	10 (15 %)
ASA 80 mg + AVK + daltéparine s/c thérapeutique	4 (6 %)
ASA 80 mg + HNF IV	9 (14 %)
ASA 80 mg + AVK + argatroban IV	1 (2 %)
Autre association antiplaquettaire et/ou ACO	7 (11 %)

ASA : aspirine; ACO : anticoagulant; HNF : héparine non fractionnée; IV : par voie intraveineuse. AVK= antagoniste de la vitamine K.

Au total, l'ASA 80 mg combinée à une anticoagulation était utilisée dans 67 % (n = 44) des épisodes de saignements. Cette combinaison était utilisée dans 100 % des épisodes de saignements à la suite d'une chirurgie de remplacement valvulaire avec prothèse mécanique (n = 9). Un traitement anticoagulant associé avec l'ASA 80 mg était utilisé dans 59 % des épisodes de saignements (n = 20) à la suite d'une chirurgie valvulaire aortique biologique. Chez les patients ayant subi une chirurgie valvulaire mitrale ou tricuspide avec prothèse biologique, un traitement anticoagulant associé avec l'ASA 80 mg était également utilisé pour 64 % (n = 9) des épisodes de saignements.

**TABLEAU 32. TRAITEMENT ANTITHROMBOTIQUE AU MOMENT DE LA TAMPONNADE**

Traitement antithrombotique	n (%)
ASA 80 mg seul +/- thromboprophylaxie	5 (20 %)
ASA 80 mg + anticoagulant	16 (64 %)
Anticoagulant seul	2 (8 %)
DAPT + thromboprophylaxie	1 (4 %)
DAPT + HNF IV	1 (4 %)

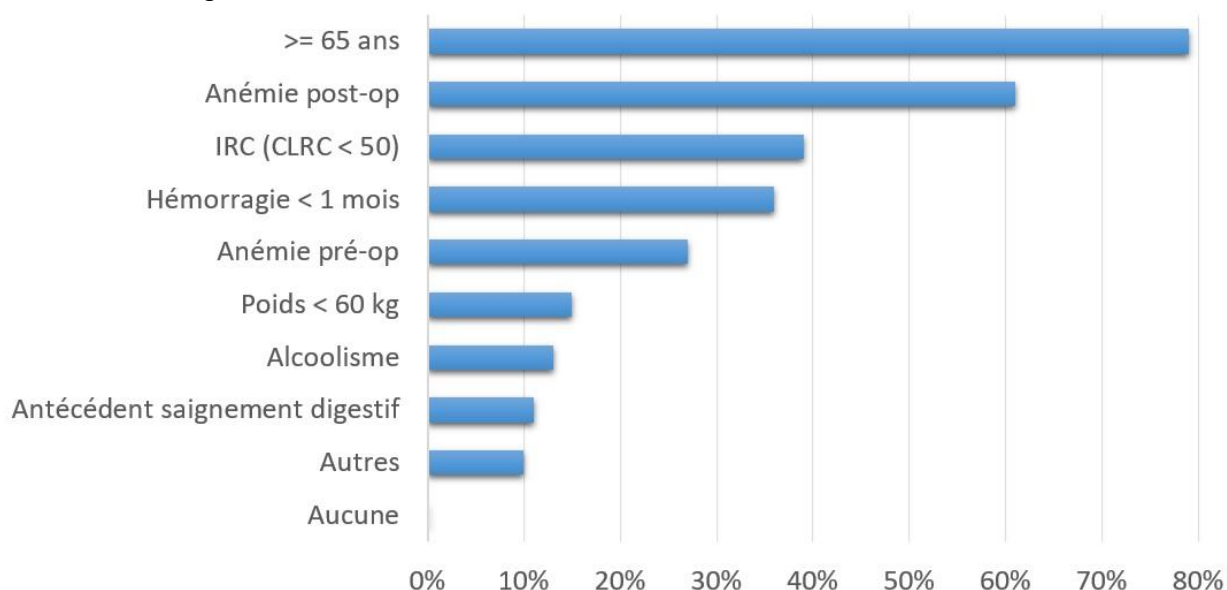
ASA : aspirine; DAPT : double thérapie antiplaquettaire; HNF : héparine non fractionnée.

**TABLEAU 33. RNI ET ZONE THÉRAPEUTIQUE**

RNI cible	Fréquence n (%)	Zone thérapeutique du RNI - n		
		Thérapeutique	Sous-thérapeutique	Supra-thérapeutique
2,0 à 3,0	29 (76 %)	10	14	4
2,5 à 3,5	9 (24 %)	5	2	2

RNI : Rapport international normalisé.

**Figure 11. COMORBIDITÉS DES PATIENTS AYANT SUBI UN ÉPISODE DE SAIGNEMENT**



CLRC : clairance de la créatinine; IRC : insuffisance rénale chronique; post-op : postopératoire; Autres : cirrhose avec coagulopathie secondaire (n= 2), leucémie lymphoïde chronique (n=3) et thrombopénie préopératoire (n=2).

**TABLEAU 34. FRÉQUENCE DES COMORBIDITÉS**

Nombre de comorbidités	Fréquence
0	0 %
1	6 %
2	26 %
3	35 %
4	24 %
5	9 %

Il a été nécessaire d'arrêter le traitement anticoagulant et/ou antiplaquettaire de façon temporaire et/ou permanente en raison du saignement dans 76 % des cas..

### **5.3.3. Synthèse de l'évaluation terrain des cas de thromboses et de saignements identifiés à l'Institut**

#### *Thromboses*

La fréquence globale de thromboses à la suite d'une chirurgie de remplacement de la valve aortique avec bioprothèse (0,11 %) ou valve mécanique (0,45 %) était plus faible que pour les chirurgies de remplacement de la valve mitrale ou tricuspide avec bioprothèse (1,2 %) et ou valve mécanique (1,7 %). Pour les chirurgies de remplacement valvulaire aortique avec prothèse mécanique, ainsi que pour les remplacements de valve mitrale mécanique ou biologique, la combinaison de l'ASA 80 mg avec la warfarine était utilisée dans 40 à 100 % des épisodes. La proportion des épisodes durant lesquels le traitement par AVK était sous-thérapeutique (RNI) variait entre 50 et 57 % selon le type de chirurgie, ce qui pourrait expliquer en partie ces événements.

Au total, 94 % des épisodes étaient associés à un diagnostic de FA (52 %), de FA postopératoire (26 %) ou de flutter (16 %). D'ailleurs, ces trois comorbidités étaient diagnostiquées plus fréquemment dans le groupe des épisodes de thromboses par rapport au groupe comparateur de la période d'étude. La grande majorité des cas de thrombose de valve a été diagnostiquée en présence de comorbidités associées à un risque plus élevé d'événements thromboemboliques (97 %).

Les complications thromboemboliques principales étaient l'AVC/ICT (n = 7; 23 %), l'embolisation coronarienne (n = 2; 7 %) et le choc cardiogénique suivi d'un décès (n = 2; 7 %). Aucune complication n'a été recensée pour 65 % des épisodes (n = 20). Au total, huit réinterventions chirurgicales (26 %) ont été nécessaires. La nécessité d'une réintervention chirurgicale était plus élevée pour les thromboses qui sont survenues à la suite d'un remplacement de la valve mitrale avec prothèse mécanique (50 %). Deux thrombolyse ont été nécessaires au total (7 %), soit à la suite de chirurgies de remplacement de la valve mitrale avec bioprothèse (n = 1) et prothèse mécanique (n = 1). Les thromboses de la valve mitrale avec prothèse mécanique sont survenues dans un contexte de désanticoagulation pour 40 % des épisodes (n = 4). Le délai moyen entre la chirurgie et l'épisode de thrombose pour les valves mécaniques variait entre huit à dix mois en position aortique et mitrale, respectivement. Alors que le délai moyen entre les chirurgies valvulaires en position aortique avec bioprothèse et l'épisode de thrombose était d'un mois, le délai moyen observé pour les remplacements valvulaires en position mitrale ou tricuspide avec bioprothèse était de 18 mois. Ce délai moyen pour la valve mitrale ou tricuspide est supérieur à la durée recommandée pour l'anticoagulation (trois à six mois), soit la période permettant l'endothélialisation de la prothèse selon la littérature [9]. Ce délai moyen peut être expliqué en partie par un suivi échocardiographique non standardisé, et la découverte fortuite de thromboses tardivement. Le traitement utilisé lors des thromboses de la valve mitrale ou tricuspide avec bioprothèse était principalement la combinaison d'ASA et de warfarine (50 %).

### *Saignements*

Les saignements ont été recensés majoritairement chez des patients ayant subi une chirurgie de remplacement de la valve aortique avec bioprothèse (52 %). Dans l'ensemble, la fréquence des épisodes de saignements à la suite d'une chirurgie valvulaire avec bioprothèse en position aortique, mitrale ou tricuspide était plus élevée (n = 54; 82 %) que pour les remplacements valvulaires avec prothèse mécanique (n = 9; 13,4 %). Certaines de ces chirurgies incluaient une plastie de la valve mitrale sur une bioprothèse (n = 3), ou en combinaison avec d'autres remplacements valvulaires (n = 6). L'âge moyen était de 71 ans (étendue 26-87 ans), et 79 % des épisodes de saignements ont été recensés chez des usagers âgés de 65 ans ou plus. Les saignements étaient majoritairement selon la catégorie 3b (52 %), 3a (24 %) et 2 (9 %) selon la classification BARC, et 7,5 % des saignements étaient associés à un décès (catégorie 5). Le délai moyen entre la chirurgie et le diagnostic de saignement était de un mois (étendue 5 jours à 10,3 mois). La tamponnade (38 %) et le saignement digestif (27 %) étaient les deux principaux types de saignements diagnostiqués chez les 66 cas recensés durant la période d'étude. Pour la majorité des épisodes de saignements, il y avait une autre raison que la chirurgie valvulaire d'administrer une anticoagulothérapie (77 %), principalement reliée à la FA/flutter. L'ensemble des cas de saignements a été diagnostiqué en présence d'au moins une comorbidité associée à un risque de saignement plus élevé, dont les principales étaient l'âge supérieur à 65 ans, l'anémie pré ou postopératoire, l'insuffisance rénale chronique et un antécédent d'hémorragie récente (inférieure à mois).

Les inhibiteurs de pompe à protons étaient un traitement prescrit dans 94 % des cas. La majorité des épisodes de saignements (67 %) sont survenus lorsqu'un traitement avec ASA combiné avec une anticoagulation était utilisé. Ce traitement était utilisé pour l'ensemble des épisodes recensés à la suite d'une chirurgie de remplacement valvulaire avec prothèse mécanique. La combinaison de l'ASA 80 mg et d'un traitement anticoagulant était utilisée chez 59 % des cas de saignement à la suite d'une chirurgie valvulaire aortique, et chez 64 % des cas à la suite des chirurgies avec prothèse biologique en position mitrale ou tricuspide. Pour la majorité des épisodes, le dosage de l'AVK (RNI) était en dehors de la zone thérapeutique, soit sous-thérapeutique (42 %) ou supra-thérapeutique (16 %). Une procédure médicale a été nécessaire pour arrêter le saignement pour 43 épisodes (65 %), dont 42 (64 %) ont nécessité une transfusion.

## 6. DISCUSSION

---

L'objectif de ce projet d'évaluation était de déterminer quel est l'usage optimal des traitements antithrombotiques à la suite d'une chirurgie de remplacement valvulaire. Les recommandations des organismes professionnels présentées à la section 5.1.2. comprenaient plusieurs éléments divergents. L'appréciation de l'ensemble des informations issues de la recherche documentaire, l'évaluation terrain des cas de thromboses et de saignements recensés à l'Institut ainsi que les échanges avec le groupe de travail ont conduit aux constats suivants.

### **1. À la suite d'une chirurgie de remplacement de la valve aortique et de la valve mitrale avec prothèse mécanique, un traitement avec warfarine en association avec l'aspirine 80 mg si le risque de saignement est faible constitue le traitement le plus efficace et le plus sécuritaire**

#### *Remplacement valvulaire aortique et mitrale avec prothèse mécanique - traitement anticoagulant*

À la suite d'une chirurgie de remplacement valvulaire avec prothèse mécanique, les organismes professionnels recommandent un traitement par AVK à long terme avec RNI de 2,5 (2,0 – 3,0) pour la valve aortique, et de 3,0 (2,5 – 3,5) pour la valve mitrale [15-17]. Pour les remplacements valvulaires en position aortique, en présence de facteurs de risque de thrombose reliés au patient, l'ACC/AHA et l'ESC/EACTS recommandent l'utilisation d'un RNI de 3,0 (2,5 – 3,5). Cependant, l'ajustement du RNI en fonction de la présence de facteurs de risque de thrombose n'est pas appuyé sur des données scientifiques. D'ailleurs, l'ACCP n'a pas émis de recommandations spécifiques en cas de facteurs de risque de thrombose reliés au patient. Dans l'évaluation terrain réalisée à l'Institut, la grande majorité des cas de thrombose de valve a été diagnostiquée en présence de comorbidités associées à un risque plus élevé d'événements thromboemboliques (97 %). Le taux d'incidence annuel de thromboses de valve recensées, soit 0,067 % pour les prothèses mécaniques en position aortique et 0,25 % par année pour les prothèses mécaniques en position mitrale, était plus faible que la fréquence retrouvée dans la littérature, soit entre 0,1 et 5,7 % par année, respectivement [87]. Ces épisodes de thromboses sont survenus dans un contexte où le RNI visé était entre 2 et 3 pour les valves aortiques mécaniques, et entre 2,5 à 3,5 pour les valves mitrales mécaniques. Dans l'ensemble, ces données ne suggèrent pas l'utilisation d'un RNI plus élevé en présence de facteurs de risque de thrombose pour les patients ayant subi un remplacement valvulaire aortique avec prothèse mécanique. De plus, l'ESC/EACTS est le seul organisme professionnel ayant émis des recommandations pour la valve aortique mécanique en fonction de la présence de facteurs de risque thromboembolique reliés à la prothèse utilisée. Un RNI cible de 2,5, 3 ou 3,5 est recommandé pour les prothèses jugées à risque thromboembolique faible, modéré ou élevé, respectivement, en absence de facteur de risque relié au patient. Un RNI cible de 3, 3,5 ou 4 est plutôt recommandé en présence d'au moins un facteur de risque relié au patient pour les prothèses jugées à risque thromboembolique faible, modéré ou élevé, respectivement. L'ACC/AHA recommande plutôt un INR cible de 3,0 en présence d'une valve aortique mécanique d'ancienne génération (ex : Ball-in-cage). Cependant, ces recommandations n'étaient pas non plus appuyées directement sur des études scientifiques. Selon l'ACC/AHA, chez les patients ayant subi un remplacement de la valve aortique avec la prothèse ON-X en absence de facteurs de risque additionnels, l'utilisation d'un RNI de 2,5 pour les trois premiers mois, suivi d'un de RNI 1,5 à 2,0 à partir de trois mois post-chirurgie peut être raisonnable en raison du risque de thrombose plus faible relié à cette prothèse. Cependant, cette pratique est seulement appuyée sur un ECR qui comprenait une petite taille d'échantillon [29]. Des études supplémentaires devront par conséquent être conduites afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'un RNI inférieur à 2,5 pour la valve ON-X.

#### *Traitement antiplaquettaire*

En ce qui a trait à l'utilisation de l'ASA 80 mg, les recommandations des organismes professionnels étaient également divergentes. Selon l'ACC/AHA, l'ajout de l'ASA à la warfarine devrait être considéré chez les patients avec faible risque de saignement qui ont une indication de prescrire un antiplaquettaire. Selon l'ESC/EACTS, l'ASA devrait être considérée en cas de maladie athérosclérotique concomitante ou à la suite d'une thromboembolie malgré un RNI thérapeutique. Cette prise de position est basée sur l'incertitude en ce qui a trait aux populations incluses dans les études, considérant que dans les études ayant évalué l'efficacité et l'innocuité de l'ajout de l'ASA à l'anticoagulation, une proportion élevée de patients souffraient de maladie athérosclérotique concomitante et subissait également un

PAC au moment de la chirurgie valvulaire [35]. Parmi les études primaires recensées dans la revue systématique de la Collaboration Cochrane, la proportion de patients ayant subi un PAC était variable (7 à 30 %; [41, 42, 45]), alors qu'elle n'était pas rapportée dans les études antérieures à 1990. Ainsi, il persiste de l'incertitude par rapport à la proportion des patients qui pourrait bénéficier de l'ajout d'un traitement avec ASA pour une autre raison que la chirurgie valvulaire avec prothèse mécanique (maladie coronarienne nécessitant ou non un PAC). Selon l'ACCP, l'ASA devrait être prescrite aux patients à faible risque de saignement. Selon les résultats de la revue systématique de la Collaboration Cochrane, l'utilisation d'antiplaquettaires (ASA ou dipyridamole) en ajout d'un traitement anticoagulant permet de réduire la mortalité et le risque de thrombose de façon sécuritaire [36]. Dans cette publication, l'utilisation d'une dose d'ASA contemporaine (75 à 100 mg) n'était pas associée à une augmentation du risque de saignement selon une analyse de sous-groupe. L'ajout d'un antiplaquettaire au traitement anticoagulant constituerait donc une option thérapeutique sécuritaire chez les patients subissant une chirurgie de remplacement valvulaire avec prothèse mécanique.

La réduction du risque de mortalité et de thrombose associée à l'ajout d'ASA au traitement anticoagulant est principalement basée sur des études portant sur des valves d'anciennes générations [37, 38, 42, 44, 45, 64, 66, 88-90]. Parmi les trois études publiées à partir des années 2000, l'ajout d'un antiplaquettaire n'était pas associé à une augmentation ou une réduction de la mortalité [41, 43, 67]. Par conséquent, il demeure de l'incertitude par rapport aux bénéfices de l'ajout d'un traitement antiplaquettaire au traitement anticoagulant sur la mortalité et les événements thromboemboliques avec les prothèses mécaniques récentes à plus faible risque de thrombose.

Plusieurs limites sont à considérer pour l'appréciation de l'ensemble des résultats. Aucune étude n'a été réalisée exclusivement sur des remplacements de la valve mitrale, et parmi les études ayant inclus ces chirurgies, peu de remplacements de la valve mitrale étaient représentés. Cette limitation doit être considérée dans un contexte où les remplacements de la valve mitrale comportent un risque thromboembolique plus élevé que pour la valve aortique. Les études primaires recensées par les revues systématiques ont été réalisées entre 1971 et 2011, soit une période où la prise en charge de patients avec maladies valvulaires a évolué. En effet, les résultats des études recensées s'appliquent principalement aux anciennes générations de valve mécanique, lesquelles comportaient un risque thrombogénique plus élevé par rapport aux valves à double ailettes qui sont employées aujourd'hui. De plus, le contrôle de l'anticoagulation à partir du RNI, lequel a été introduit au cours des années 1990, permet d'obtenir un traitement anticoagulant plus stable. Dans l'ensemble, l'évaluation de l'efficacité des antithrombotiques dans un contexte contemporain, soit sur des patients ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement valvulaire avec prothèses valvulaires mécaniques à double ailettes, d'un contrôle de l'anticoagulation avec le RNI et une dose contemporaine d'ASA (75-100 mg/jour) est basée sur peu d'études.

Un résumé des recommandations appuyées sur les données probantes est présenté au tableau 35.

**2. À la suite d'une chirurgie de remplacement de la valve aortique avec bioprothèse, si le patient est en rythme sinusal et qu'il n'y a pas d'autre indication de prescrire un anticoagulant, un traitement avec aspirine 80 mg à long terme sans avoir recours à l'anticoagulothérapie est une stratégie thérapeutique qui permet de réduire le risque de saignement**

*Anticoagulation*

Les recommandations des organismes professionnels en lien avec les traitements anticoagulants à administrer chez les patients ayant subi une chirurgie de remplacements de la valve aortique avec bioprothèse étaient divergentes. Selon l'ACC/AHA, un AVK avec RNI de 2,5 pour une durée minimale de trois mois et jusqu'à six mois est recommandé chez les patients à faible risque de saignement. Selon l'ESC/EACTS, un AVK peut être considéré pour les trois premiers mois à la suite de la chirurgie, sans toutefois donner de précision en ce qui a trait au RNI. L'ACCP ne recommande pas d'administrer un AVK à l'usager en absence d'une autre indication d'anticoaguler.

La mise à jour de la revue systématique de la collaboration Cochrane [36] a permis de recenser quatre méta-analyses ayant évalué l'efficacité et l'innocuité des traitements antiplaquettaires et anticoagulants à la suite d'une chirurgie de

remplacement de la valve aortique avec bioprothèse [72-75]. Selon les données probantes disponibles, l'utilisation d'un AVK serait associée à une augmentation du risque de saignement par rapport à un traitement avec ASA ou à aucun traitement antithrombotique, sans toutefois être associée à une augmentation ou une diminution du risque de thromboembolie, de mortalité ou d'AVC. Les recommandations de l'ACCP étaient cohérentes avec les résultats de ces revues systématiques.

Cependant, chez les patients qui subissent une chirurgie de remplacement de la valve aortique, il est fréquent de prescrire une anticoagulothérapie pour d'autres indications que la chirurgie valvulaire. Chez les patients ayant subi une thrombose à l'Institut, 78 % des patients souffraient de FA (52 %), de FA post-op (26 %) ou de flutter (16 %), des conditions qui augmentent le risque de subir une thromboembolie et qui justifient l'utilisation d'un traitement anticoagulant. Chez les patients ayant subi un épisode de saignement, il y avait également d'autres indications d'administrer une anticoagulothérapie pour la majorité d'entre eux (77 %).

#### *Traitement antiplaquettaire*

Le traitement avec ASA à long terme est jugé raisonnable en absence d'autres indications de prescrire un anticoagulant oral selon l'ACC/AHA, et est recommandé chez les patients en rythme sinusal en cas d'absence d'une autre indication d'anticoaguler par l'ACCP [17]. L'ESC/EACTS recommande d'appliquer ce traitement pour les trois premiers mois seulement [15]. Cependant, il n'était pas possible, dans ces guides de pratique, d'identifier d'étude scientifique en ce qui a trait à l'efficacité et la durée d'un traitement de trois mois par rapport à un traitement à long terme. En raison de l'incertitude quant à la durée optimale du traitement avec ASA, les recommandations de l'ACC/AHA et de l'ACCP pourraient constituer un traitement sécuritaire. De plus, en ce qui a trait à l'utilisation combinée de l'ASA et d'un traitement par AVK chez les patients ayant subi une chirurgie de remplacement valvulaire aortique avec bioprothèse, il y a un niveau d'incertitude élevé en lien avec les bénéfices par rapport aux risques. Cette option thérapeutique ne devrait donc pas être privilégiée.

Des limites doivent également être soulignées parmi les études portant sur les traitements antithrombotiques à la suite d'une chirurgie de remplacement valvulaire aortique avec prothèse biologique. Peu d'études randomisées étaient disponibles. De plus, il est possible que les patients ayant bénéficié de traitements anticoagulants différaient selon plusieurs caractéristiques n'ayant pas pu être considérées dans les analyses ajustées. Dans plusieurs études, une proportion des patients inclus recevait un traitement antiplaquettaire en raison d'une maladie coronarienne [73].

Un résumé des recommandations appuyées sur les données probantes est présenté au tableau 38.

### **3. À la suite d'une chirurgie de remplacement de la valve mitrale avec bioprothèse, la stratégie antithrombotique devrait inclure l'utilisation de l'aspirine 80 mg à long terme s'il n'y a pas d'autre indication de prescrire un anticoagulant et d'un traitement avec warfarine d'une durée de trois à six mois**

#### *Anticoagulation*

Un traitement avec AVK est recommandé pour une durée de trois mois pour tous les patients ayant subi une chirurgie de remplacement de la valve mitrale avec bioprothèse par deux organismes professionnels (ESC/EACTS et ACCP), alors que ce traitement devrait avoir une durée de trois à six mois chez les patients à faible risque de saignement selon l'ACC/AHA. Parmi les études scientifiques à l'appui des recommandations dans les guides de pratique, une étude rétrospective suggère que l'arrêt du traitement par AVK dans les six mois suivant la chirurgie valvulaire aortique avec bioprothèse est associé à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire [48]. Cependant, cette étude n'a pas été réalisée à la suite de chirurgies de remplacement de la valve mitrale. Cette limitation doit être considérée dans un contexte où les remplacements de la valve mitrale comportent un risque thromboembolique plus élevé que pour la valve aortique. Dans l'évaluation terrain, le taux d'incidence annuel de thromboses chez les patients ayant subi une chirurgie de remplacement de la valve mitrale avec bioprothèse était plus élevé (0,18 %) par rapport à celui observé chez les patients avec remplacement de la valve aortique avec bioprothèse (0,016 %) ou aortique avec prothèse mécanique (0,067 %). La fréquence des thromboses de la valve mitrale à la suite d'une chirurgie valvulaire avec

bioprothèse est peu rapportée dans la littérature scientifique. Selon une méta-analyse, le taux d'incidence annuel des thromboses de la valve aortique à la suite d'une chirurgie valvulaire avec bioprothèse, serait de 0,03 à 0,7% [9], alors que le risque de thrombose des valves mitrales serait deux à trois fois plus élevé que pour les valves aortiques [10]. Dans l'évaluation terrain effectuée avec les données de l'Institut, le délai moyen entre la chirurgie et l'épisode de thrombose pour les patients ayant subi une chirurgie de remplacement de la valve mitrale ou tricuspide était de 18 mois, une période qui est au-delà de la durée recommandée pour l'anticoagulation (trois à six mois), soit la période qui permet l'endothélialisation de la prothèse selon la littérature [9]. Ce délai moyen plus élevé pourrait être expliqué en partie par un suivi échocardiographique non standardisé et la découverte fortuite de thromboses tardivement. En effet, les recommandations de l'ESC/EACTS et de l'ACC/AHA diffèrent quant au suivi par échographie transthoracique (ETT) à la suite d'une chirurgie de remplacement valvulaire avec prothèse biologique. L'ESC/EACTS recommande un suivi annuel de routine par ETT tandis que l'ACC/AHA recommande un suivi annuel par ETT cinq ans et dix ans à la suite de la chirurgie valvulaire, puis annuellement [91]. Selon l'ACC/AHA, les examens d'imagerie pourraient être réalisés plus fréquemment chez les patients ayant subi une chirurgie de remplacement valvulaire avec bioprothèse en présence de facteurs de risque de dégénérescence de la valve (jeune âge, insuffisance rénale ou diabète). Dans l'évaluation terrain, le traitement utilisé lors des thromboses de la valve mitrale ou tricuspide était principalement la combinaison d'ASA et de warfarine (50 %). Il est également important de considérer que la grande majorité des cas de thrombose de valve a été diagnostiquée en présence de comorbidités associées à un risque plus élevé d'événements thromboemboliques (97 %). Pour toutes ces raisons, l'utilisation d'un traitement par AVK pour une durée de trois mois allant jusqu'à six mois chez la clientèle comportant des facteurs de risque thromboembolique pourrait constituer une stratégie thérapeutique raisonnable.

#### *Traitement antiplaquettaire*

Selon l'ACC/AHA, il serait raisonnable d'ajouter l'ASA (75-100 mg) en absence d'une autre indication de prescrire un anticoagulant oral à la suite d'une chirurgie de remplacement de la valve mitrale avec bioprothèse, une recommandation similaire à l'ACCP qui recommande ce traitement après trois mois post-opératoire chez les patients en rythme sinusal seulement. L'ESC/EACTS n'a émise aucune recommandation en ce qui a trait au traitement avec ASA additionnel chez cette population. Tel que mentionné précédemment, le risque de thromboembolie, bien que faible chez les patients ayant subi une chirurgie de remplacement de la valve mitrale avec bioprothèse, était plus élevé que pour l'ensemble des chirurgies valvulaires aortiques. Toutefois, il est difficile de contextualiser l'efficacité et l'innocuité des traitements antithrombotiques chez les patients ayant subi une chirurgie de remplacement de la valve mitrale en raison de la faible proportion de patients représentant cette population parmi les études disponibles [80, 92, 93]. En raison du risque de thrombose plus élevé associé à une chirurgie valvulaire en position mitrale par rapport à la position aortique [10], un traitement avec ASA à long terme initié après la chirurgie constitue une option sécuritaire en absence d'une autre indication de prescrire un anticoagulant oral. Le moment d'initiation (immédiatement après la chirurgie ou à l'arrêt du traitement par AVK) devrait cependant tenir compte des comorbidités associées à un risque de saignements plus élevé.

Un résumé des recommandations appuyées sur les données probantes est présenté au tableau 35.



**TABEAU 35. SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS APPUYÉES SUR LES DONNÉES PROBANTES CONCERNANT LES TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES À LA SUITE D'UN REMPLACEMENT DE LA VALVE AORTIQUE OU MITRALE**

<b>Chirurgie de remplacement de la valve aortique et de la valve mitrale avec prothèse mécanique</b>		
<b>Warfarine</b>		<b>ASA</b>
Traitement à long terme		
<b>Valve aortique (RNI)</b>	<b>Valve mitrale (RNI)</b>	
2,5 (2,0 – 3,0)	3,0 (2,5 – 3,5)	Traitement à long terme si faible risque de saignement
<b>Chirurgie de remplacement de la valve aortique avec bioprothèse</b>		
<b>Warfarine</b>		<b>ASA</b>
Aucun traitement si le patient est en rythme sinusal et qu'il n'y a pas d'indication de prescrire un anticoagulant		Traitement à long terme si le patient est en rythme sinusal et qu'il n'y a pas d'indication de prescrire un anticoagulant.
<b>Chirurgie de remplacement de la valve mitrale avec bioprothèse</b>		
<b>Warfarine</b>		<b>ASA</b>
RNI de 2,5 Tous les patients pour 3 à 6 mois (selon présence de facteur(s) de risque de thrombose et de saignement)		Traitement à long terme si absence d'une autre indication de prescrire un anticoagulant oral. Moment d'initiation qui tient compte des facteurs de risque de saignements : initiation du traitement post-chirurgie ou lors de l'arrêt de la warfarine selon la présence de facteurs de risque

ASA : aspirine

## 7. RECOMMANDATIONS

---

Les constats qui découlent des travaux effectués dans le cadre de ce projet ont permis d'émettre les recommandations suivantes pour les traitements antithrombotiques à privilégier pour les chirurgies de remplacement de valves cardiaques.

### Recommandation 1 – prothèses mécaniques en position aortique et mitrale

Considérant que :

- à la suite d'une chirurgie valvulaire avec prothèse mécanique, un traitement avec warfarine à long terme avec RNI de 2,5 (2,0 – 3,0) pour la valve aortique, et de 3,0 (2,5 – 3,5) pour la valve mitrale est recommandé par les organismes professionnels;
- l'ajustement du RNI en fonction de la présence de facteurs de risque de thrombose et du type de prothèse implantée n'est pas appuyé sur des données probantes;
- l'utilisation d'un RNI de 1,5 à 2,0 trois mois après la chirurgie pour les patients ayant subi un remplacement de la valve aortique avec la prothèse ON-X est appuyée sur une étude;
- l'ajout de l'ASA au traitement avec warfarine permet de réduire la mortalité et le risque de thrombose, sans être associé à une augmentation du risque de saignement lorsqu'une dose d'ASA de 80 mg est utilisée;
- il persiste de l'incertitude par rapport aux bénéfices de l'ajout d'un traitement avec ASA au traitement avec warfarine sur la mortalité et les événements thromboemboliques pour les prothèses mécaniques récentes à plus faible risque de thrombose.

**Chez les patients ayant subi une chirurgie valvulaire avec prothèse mécanique, il est recommandé d'utiliser l'aspirine 80 mg si le risque de saignement est faible combinée avec un traitement avec warfarine à long terme avec RNI de 2,5 (2,0 – 3,0) pour le remplacement de la valve aortique et de 3,0 (2,5 – 3,5) pour la valve mitrale.**

### Recommandation 2 – bioprothèses en position aortique

Considérant que :

- les recommandations des organismes professionnels en lien avec l'ajout du traitement avec warfarine à la suite d'une chirurgie de remplacement de la valve aortique avec bioprothèse étaient divergentes;
- les données probantes suggèrent que l'utilisation d'un traitement avec warfarine est associée à une augmentation du risque de saignement par rapport à un traitement avec ASA, sans toutefois être associée à une augmentation ou une diminution du risque de thrombose et de mortalité;
- chez les patients qui subissent une chirurgie de remplacement de la valve aortique, il est fréquent de prescrire une anticoagulothérapie pour d'autres indications que la chirurgie valvulaire;
- il persiste de l'incertitude en ce qui a trait à la durée optimale du traitement avec ASA (trois mois vs à long terme);
- dans une étude observationnelle, la combinaison de la warfarine et de l'ASA était associée à une fréquence de mortalité et d'événements thromboemboliques plus faible par rapport à l'ASA seule, mais à un risque de saignement plus élevé

**Chez les patients ayant subi une chirurgie de remplacement de la valve aortique avec bioprothèse, il est recommandé de prescrire un traitement avec aspirine 80 mg à long terme sans avoir recours à l'anticoagulothérapie si le patient est en rythme sinusal et qu'il n'y a aucune autre indication de prescrire un anticoagulant oral.**

- Un traitement avec ASA 80 mg chez les patients qui ont une autre indication d'anticoagulation à long terme comporte un niveau d'incertitude élevé et n'est donc pas recommandé.

### **Recommandation 3 – bioprothèses en position mitrale**

Considérant que :

- un traitement avec warfarine à la suite d'une chirurgie de remplacement de la valve mitrale est recommandé par l'ensemble des organismes professionnels;
- les recommandations des organismes professionnels en lien avec la durée optimale du traitement avec warfarine à la suite d'une chirurgie de remplacement de la valve mitrale avec bioprothèse (trois mois vs six mois) sont divergentes;
- l'arrêt du traitement avec warfarine dans les six mois suivant une chirurgie de remplacement valvulaire aortique avec bioprothèse était associé à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire dans une étude;
- dans une étude observationnelle incluant des patients ayant subi une chirurgie de remplacement valvulaire aortique avec bioprothèse, la combinaison de la warfarine et de l'ASA était associée à une fréquence de mortalité et d'événements thromboemboliques plus faible par rapport à l'ASA seule, mais à un risque de saignement plus élevé;
- les données de l'évaluation terrain réalisée à l'Institut suggèrent que la fréquence de thromboses est plus élevée chez les patients ayant subi une chirurgie de remplacement de la valve mitrale avec bioprothèse par rapport aux chirurgies valvulaires aortiques;
- les recommandations sont divergentes en ce qui a trait à l'ajout de l'ASA et au moment optimal pour l'initiation du traitement par ASA, soit immédiatement à la suite de la chirurgie ou trois à six mois postopératoire à la suite de l'arrêt de la warfarine;
- Deux des organismes professionnels recommandent l'ajout de l'ASA à long terme s'il n'y a pas d'autres indications de prescrire un anticoagulant oral.
- l'évaluation de l'efficacité et l'innocuité des traitements antithrombotiques chez les patients ayant subi une chirurgie de remplacement de la valve mitrale est basée sur peu d'études.

**Chez les patients ayant subi une chirurgie de remplacement de la valve mitrale avec bioprothèse, il est recommandé d'utiliser un traitement avec aspirine 80 mg à long terme initié à la suite de la chirurgie, en absence d'autres indications de prescrire un anticoagulant oral, ainsi qu'un traitement avec warfarine d'une durée de trois à six mois avec RNI de 2,5 (2,0 – 3,0).**

- Le moment idéal pour l'initiation du traitement par ASA (à la suite de la chirurgie ou lors de l'arrêt de la warfarine) devrait tenir compte des comorbidités du patient associées à un risque de saignement.
- La durée du traitement avec warfarine (trois mois vs six mois) devrait tenir compte des facteurs de risque thromboembolique.

Un algorithme décisionnel en lien avec la stratégie antithrombotique optimale à la suite d'une chirurgie de remplacement de valve est disponible dans un document joint au présent rapport.

## 8. CONCLUSION

---

Le présent rapport d'évaluation visait à déterminer quels sont les traitements à privilégier en ce qui a trait à l'administration d'antithrombotiques à la suite d'une chirurgie de remplacement valvulaire en position aortique ou mitrale. Dans l'ensemble, les recommandations formulées des organismes professionnels ne font pas consensus. L'analyse des publications scientifiques citées dans les guides de pratique ainsi que l'évaluation terrain des cas de thromboses et de saignements recensés à l'Institut a permis de déterminer les traitements basés sur des données probantes. Chez les patients ayant subi une chirurgie valvulaire avec prothèse mécanique, il est recommandé d'utiliser l'ASA 80 mg si le risque de saignement est faible combinée avec un traitement avec warfarine à long terme avec RNI de 2,5 (2,0 – 3,0) pour le remplacement de la valve aortique et de 3,0 (2,5 – 3,5) pour la valve mitrale. À la suite d'une chirurgie de remplacement de la valve aortique avec bioprothèse, il est recommandé de prescrire un traitement avec ASA 80 mg à long terme sans avoir recours à l'anticoagulothérapie si le patient est en rythme sinusal et qu'il n'y a aucune indication de prescrire un anticoagulant oral. Chez les patients ayant subi une chirurgie de remplacement de la valve mitrale avec bioprothèse, il est recommandé d'utiliser un traitement par ASA à long terme initié à la suite de la chirurgie, en absence d'autres indications de prescrire un anticoagulant oral, ainsi qu'un traitement avec warfarine d'une durée de trois à six mois avec RNI de 2,5 (2,0 – 3,0). Un algorithme décisionnel en lien avec la stratégie antithrombotique optimale à la suite d'une chirurgie de remplacement de valve est disponible dans un document joint au présent rapport.

## ANNEXES

### ANNEXE 1. SITES INTERNET CONSULTÉS POUR LA RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE GRISE

Acronyme	Nom	Pays (province)	Site Internet	
<b>Sites Internet généraux visités</b>				<b>SB</b>
<b>Mots clés</b> <b>Anglais:</b> anticoagulant, anti-coagulant, antivitamin k, vitamin K antagonist, anticoagulation, antithrombotic, warfarin, coumadin, heart valve prosthesis; valvular heart disease <b>Français:</b> anticoagulant, anti-coagulant, antivitamin k, antagoniste de la vitamine K, anticoagulation, antithrombotique, warfarine, coumadin, prothèse de valve cardiaque				
ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé	Canada	<a href="http://www.cadth.ca/fr">http://www.cadth.ca/fr</a>	<u>6</u>
AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>	États-Unis	<a href="http://www.ahrq.gov/">http://www.ahrq.gov/</a>	<u>0</u>
ETMIS-CHUM	Direction de la qualité, de l'évaluation, de la performance et de la planification stratégique du Centre hospitalier de l'Université de Montréal	Canada (Québec)	<a href="http://www.chumontreal.qc.ca/patients-et-soins/a-propos-du-chum/les-directions-du-chum/uetmis/projets">http://www.chumontreal.qc.ca/patients-et-soins/a-propos-du-chum/les-directions-du-chum/uetmis/projets</a>	<u>0</u>
HAS	Haute Autorité de santé	France	<a href="http://www.has-sante.fr/">http://www.has-sante.fr/</a>	<u>2</u>
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux	Canada (Québec)	<a href="http://www.inesss.qc.ca/">http://www.inesss.qc.ca/</a>	<u>2</u>
KCE	Centre fédéral d'expertise des soins de santé	Belgique	<a href="http://www.kce.fgov.be/">http://www.kce.fgov.be/</a>	<u>0</u>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>	Royaume-Uni	<a href="http://www.nice.org.uk/">http://www.nice.org.uk/</a>	<u>0</u>
OHTAC	<i>Ontario Health Technology Advisory Committee</i>	Canada (Ontario)	<a href="http://www.hqontario.ca/evidence">http://www.hqontario.ca/evidence</a>	<u>0</u>
TAU-MUHC	<i>Technology Assessment Unit-McGill University Health Centre</i>	Canada (Québec)	<a href="https://muhc.ca/tau">https://muhc.ca/tau</a>	<u>0</u>
UETMIS – CIUSSS de l'Estrie - CHUS	UETMIS du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie - Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke	Canada (Québec)	<a href="http://www.chus.qc.ca/academique-ruis/evaluation-des-technologies/">http://www.chus.qc.ca/academique-ruis/evaluation-des-technologies/</a>	<u>0</u>
<b>Sites Internet d'organismes et d'associations professionnelles spécifiques au sujet</b>				
ACC	American College of Cardiology	États-Unis	<a href="http://www.acc.org">http://www.acc.org</a>	2
AHA	American Heart Association/American Stroke Association	États-Unis	<a href="http://www.strokeassociation.org/">http://www.strokeassociation.org/</a>	1
BCS	British Cardiovascular Society	Royaume-Uni	<a href="https://www.bcs.com/pages/default.asp">https://www.bcs.com/pages/default.asp</a>	0
SCC	Société canadienne de cardiologie	Canada	<a href="https://www.ccs.ca/fr/">https://www.ccs.ca/fr/</a>	<u>2</u>
ESC	Société européenne de cardiologie (European society of Cardiology)	Europe	<a href="https://www.escardio.org">https://www.escardio.org</a>	<u>1</u>
ACCP	American College of Chest Physicians	États-Unis	<a href="https://www.chestnet.org/">https://www.chestnet.org/</a>	<u>4</u>

Acronyme	Nom	Pays (province)	Site Internet	
BSH	British Society of Haematology	Royaume-Uni	<a href="https://b-s-h.org.uk/">https://b-s-h.org.uk/</a>	<u>2</u>
BCS	British Cardiovascular Society	Royaume-Uni	<a href="https://www.bcs.com/pages/default.asp">https://www.bcs.com/pages/default.asp</a>	<u>0</u>
SIGN	Scottish intercollegiate guidelines network	Royaume-Uni	<a href="https://www.sign.ac.uk/">https://www.sign.ac.uk/</a>	<u>3</u>
ASTH	Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis	Australie	<a href="https://www.asth.org.au/">https://www.asth.org.au/</a>	<u>0</u>
THANZ	Thrombosis & haemostasis society of Australia and New Zealand	Australie et Nouvelle-Zélande	<a href="https://www.thanz.org.au/">https://www.thanz.org.au/</a>	<u>0</u>
Nombre de documents répertoriés				<u>25</u>

Recherche mise à jour le 18 décembre 2020

## ANNEXE 2. STRATÉGIES DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE (RECENSION DES GUIDES DE PRATIQUE CLINIQUE)

### Pubmed (Ovid Medline)

Recherche	Mots-clés
#1	exp Heart Valve Prosthesis/
#2	(valv\$ adj3 prosth\$).tw.
#3	(valv\$ adj3 bioprosth\$).tw.
#4	(artificial adj3 valv\$).tw.
#5	exp Heart Valve Prosthesis Implantation/
#6	(artificial adj3 valv\$).tw.
#7	(valv\$ adj3 replac\$).tw.
#8	(mechanical adj3 valv\$).tw
#9	or/1-8
#10	exp Anticoagulants/
#11	anticoagulant\$.tw.
#12	anti-coagulant\$.tw.
#13	"antivitamin k".tw.
#14	warfarin.tw.
#15	coumadin.tw.
#16	acenocoumarol.tw.
#17	phenprocoumon.tw.
#18	coumarin\$.tw.
#19	or/10-18
#20	exp Platelet Aggregation Inhibitors/
#21	antiplatelet\$.tw.
#22	anti-platelet\$.tw.
#23	antiaggregant\$.tw.
#24	antithrombocytic\$.tw.
#25	platelet inhibitor\$.tw.
#26	aspirin\$.tw.
#27	dipyridamole.tw.
#28	ticlopidine.tw.
#29	trifusal.tw.
#30	thienopyridine\$.tw.
#31	platelet antagonist\$.tw.
#32	or/20-31
#33	9 and 19 and 32
#34	exp Practice Guideline/ or exp Guideline/ or guideline*.mp.
#35	33 and 34

145 documents recensés. Recherche effectuée le 17 décembre 2020

Limites : Français, Anglais

## Embase

Recherche	Mots-clés
#1	exp heart valve prosthesis/
#2	valve AND prosthesis
#3	artificial AND valve
#4	heart valve replacement/
#5	valve AND replacement
#6	mechanical AND valve
#7	or/1-6
#8	exp anticoagulant agent/
#9	anticoagulant\$
#10	anti-coagulant\$
#11	'antivitamin k'
#12	warfarin
#13	coumadin
#14	acenocoumarol
#15	phenprocoumon
#16	coumarin\$
#17	or/8-16
#18	exp antithrombocytic agent/
#19	antiplatelet\$
#20	anti-platelet\$
#21	antiaggregant\$
#22	antithrombocytic\$
#23	platelet inhibitor\$
#24	platelet antagonist\$
#25	aspirin\$
#26	dipyridamole
#27	ticlopidine
#28	trifusal
#29	thienopyridine\$
#30	or/18-29
#31	7 and 17 and 30
#32	guideline\$
#33	#31 and #32

462 documents recensés. Recherche effectuée le 17 décembre 2020

Limites : Français, Anglais



**ANNEXE 3. STRATÉGIES DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE DANS LES BASES DE DONNÉES INDEXÉES (MISE À JOUR DE LA REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA COLLABORATION COCHRANE PAR MASSEL ET COLL [36])**

**Efficacité et sécurité**

**Pubmed (Ovid Medline)**

Recherche	Mots-clés
#1	exp Heart Valve Prosthesis/
#2	(valv\$ adj3 prosth\$).tw.
#3	(valv\$ adj3 bioprosth\$).tw.
#4	(artificial adj3 valv\$).tw.
#5	exp Heart Valve Prosthesis Implantation/
#6	(artificial adj3 valv\$).tw.
#7	(valv\$ adj3 replac\$).tw.
#8	(mechanical adj3 valv\$).tw
#9	or/1-8
#10	exp Anticoagulants/
#11	anticoagulant\$.tw.
#12	anti-coagulant\$.tw.
#13	"antivitamin k".tw.
#14	warfarin.tw.
#15	coumadin.tw.
#16	acenocoumarol.tw.
#17	phenprocoumon.tw.
#18	coumarin\$.tw.
#19	or/10-18
#20	exp Platelet Aggregation Inhibitors/
#21	antiplatelet\$.tw.
#22	anti-platelet\$.tw.
#23	antiaggregant\$.tw.
#24	antithrombocytic\$.tw.
#25	platelet inhibitor\$.tw.
#26	aspirin\$.tw.
#27	dipyridamole.tw.
#28	ticlopidine.tw.
#29	trifusal.tw.
#30	thienopyridine\$.tw.
#31	platelet antagonist\$.tw.
#32	or/20-31
#33	9 and 19 and 32
Filtres	"meta analysis" or "review" or "scientific integrity review" or "systematic review" or "systematic reviews" as topic

84 documents recensés. Recherche effectuée du 1<sup>er</sup> janvier 2013 au 17 décembre 2020.

Limites : Français, Anglais

## Embase

Recherche	Mots-clés
#1	exp heart valve prosthesis/
#2	valve AND prosthesis
#3	artificial AND valve
#4	heart valve replacement/
#5	valve AND replacement
#6	mechanical AND valve
#7	or/1-6
#8	exp anticoagulant agent/
#9	anticoagulant\$
#10	anti-coagulant\$
#11	'antivitamin k'
#12	warfarin
#13	coumadin
#14	acenocoumarol
#15	phenprocoumon
#16	coumarin\$
#17	or/8-16
#18	exp antithrombocytic agent/
#19	antiplatelet\$
#20	anti-platelet\$
#21	antiaggregant\$
#22	antithrombocytic\$
#23	platelet inhibitor\$
#24	platelet antagonist\$
#25	aspirin\$
#26	dipyridamole
#27	ticlopidine
#28	trifusal
#29	thienopyridine\$
#30	or/18-29
#31	7 and 17 and 30
#32	#7 AND #17 AND #30 AND [1-1-2013]/sd NOT [21-12-2019]/sd
#33	"systematic review" OR "systematic reviews" OR "meta analysis" OR "meta-analysis"

80 documents recensés. Recherche effectuée du 1<sup>er</sup> janvier 2013 au 17 décembre 2020.

Limites : Français, Anglais

## Cochrane Library

Recherche	Mots-clés
#1	MeSH descriptor: [Heart Valve Prosthesis]
#2	MeSH descriptor: [Heart Valve Prosthesis Implantation]
#3	valv* near/3 prosth*
#4	valv* near/3 bioprosth*
#5	artificial near/3 valv*
#6	valv* near/3 replac*
#7	mechanical near/3 valv*
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7
#9	MeSH descriptor: [Anticoagulants] explode all trees
#10	anticoagulant*
#11	anti-coagulant*
#12	"antivitamin k"
#13	warfarin
#14	coumadin*
#15	vitamin near/3 antagonist*
#16	acenocoumarol
#17	phenprocoumon
#18	coumarin*
#19	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18
#20	MeSH descriptor: [Platelet Aggregation Inhibitors] explode all trees
#21	antiplatelet*
#22	anti-platelet*
#23	antithrombocytic*
#24	platelet* near/3 inhibitor*
#25	platelet* near/3 antagonist*
#26	antiaggregant*
#27	aspirin*
#28	dipyridamole
#29	ticlopidine
#30	clopidogrel
#31	trifusal
#32	thienopyridine*
#33	#20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32
#34	#8 and #19 and #33
Filtre	Cochrane reviews

18 documents recensés. Recherche effectuée de janvier 2013 à décembre 2020.

Limites : Français, Anglais

## Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

Recherche	Mots-clés
#1	valve AND prosthesis
#2	artificial AND valve
#3	heart valve replacement
#4	valve AND replacement
#5	mechanical AND valve
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5
#7	MeSH descriptor: [Anticoagulants] explode all trees
#8	anticoagulant*
#9	anti-coagulant*
#10	“antivitamin k”
#11	warfarin
#12	coumadin*
#13	vitamin near/3 antagonis
#14	acenocoumarol
#15	phenprocoumon
#16	coumarin*
#17	#7 OR #8 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16
#18	MeSH descriptor: [Platelet Aggregation Inhibitors] explode all trees
#19	antiplatelet*
#20	anti-platelet*
#21	antithrombocytic*
#22	platelet* near/3 inhibitor*
#23	platelet* near/3 antagonist*
#24	antiaggregant*
#25	aspirin*
#26	dipyridamole
#27	ticlopidine
#28	clopidogrel
#29	trifusal
#30	thienopyridine*
#31	#18 OR #19 OR #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30
#32	#6 and #17 and #31

1 document recensé. Recherche effectuée de 2013 à 2020.

Limites : Français, Anglais

**ANNEXE 4. SITES INTERNET CONSULTÉS POUR LA RECHERCHE DE PROTOCOLES PUBLIÉS**

<b>Nom</b>	<b>Organisation</b>	<b>Site Internet</b>	<b>Résultat de la recherche (n)</b>
<b>Études de synthèse</b>			
PROSPERO	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>	<a href="http://www.crd.york.ac.uk/prospero/">http://www.crd.york.ac.uk/prospero/</a>	0
Cochrane	<i>The Cochrane Library</i>	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a>	0
<b>Essais cliniques randomisés</b>			
	<i>U.S. National Institute for Health Research</i>	<a href="http://www.Clinicaltrials.gov">http://www.Clinicaltrials.gov</a>	1
	<i>Current Controlled Trials Ltd.</i>	<a href="http://www.controlled-trials.com">http://www.controlled-trials.com</a>	0
<b>NOMBRE DE DOCUMENTS RÉPERTORIÉS</b>			<b>1</b>

Dernière recherche effectuée le : 20 octobre 2020

## ANNEXE 5. LISTE DES PUBLICATIONS EXCLUES ET RAISONS D'EXCLUSIONS (RECHERCHE DE GUIDES DE PRATIQUE)

### Études non éligibles (n = 25)

1. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). L'anticoagulothérapie de longue durée dans la prise en charge de la thromboembolie veineuse. 2013.
2. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 SUPPL.):204S-33S.
3. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): Third edition - 2005 Update. *British Journal of Haematology*. 2006;132(3):277-85.
4. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary. 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). *Circulation*. 2006;114(5):450-527.
5. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 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). *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(3):e1-e148.
6. Canadian agency for drugs and technologies in health (CADTH). Think you know all there is to know about managing warfarin therapy? Think again. p. 2.
7. Canadian agency for drugs and technologies in health (CADTH). INR Online Software for the Management of Warfarin Dosing in Patients Requiring Warfarin Treatment: Clinical Evidence. 2012.
8. Canadian agency for drugs and technologies in health (CADTH). Vitamin K for Patients with High International Normalized Ratios (INRs): Safety. 2014.
9. Canadian agency for drugs and technologies in health (CADTH). Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Venous Thromboembolic Events: Economic Evaluation. Ottawa2016.
10. Canadian agency for drugs and technologies in health (CADTH). Economic evaluation of unfractionated heparin versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in general medical and non-orthopedic surgical patients. Ottawa2017.
11. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, et al. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2008;34(1):73-92.
12. Gerodias F, Locnen SA, Gerodias A, et al. Anticoagulation with vitamin K antagonists versus antiplatelet therapy early after bioprosthetic valve implantation in the prevention of thromboembolism: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(11).
13. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 SUPPL.):7S-47S.
14. Haemostasis and Thrombosis Task Force for the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation: third edition. *Br J Haematol*. 1998;101(2):374-87.
15. Haute autorité de santé (HAS). Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. 2008.
16. Haute autorité de santé (HAS). Bon usage des agents antiplaquettaires - RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE. 2012.

17. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Mise à jour du protocole médical national et d'un modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement de la warfarine. In: Turgeon RrpM, editor. Québec, QC: INESSS; 2019. p. 69.
18. Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS). Les options associées au suivi de l'anticoagulothérapie par antagonistes de la vitamine K. p. 4.
19. Jacobs AK, Kushner FG, Ettinger SM, et al. ACCF/AHA clinical practice guideline methodology summit report: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(2):213-65.
20. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):454s-545s.
21. Kido K, Ball J. Optimal Intensity of Warfarin Therapy in Patients With Mechanical Aortic Valves. *Journal of pharmacy practice*. 2019;32(1):93-8.
22. Mehta SR, Baine KR, Cantor WJ, et al. 2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Focused Update of the Guidelines for the Use of Antiplatelet Therapy. *The Canadian journal of cardiology*. 2018;34(3):214-33.
23. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(22):2438-88.
24. Salem DN, O'Gara PT, Madias C, et al. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133(6 SUPPL. 6):593S-629S.
25. Vahanian A, lung B. The new ESC/EACTS Guidelines on the management of valvular heart disease. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2012;105(10):465-7.

*Guides de pratique dont les recommandations sont tirées d'autres documents déjà inclus (n = 3)*

1. Jamieson WR, Cartier PC, Allard M, et al. Surgical management of valvular heart disease 2004. *The Canadian journal of cardiology*. 2004;20 Suppl E:7e-120e.
2. Keeling DM, Baglin T, Tait C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. *British Journal of Haematology*. 2011;154(3):311-24.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 129 • Antithrombotics: indications and management. In: Healthcare improvement scotland, editor. 2013.

## ANNEXE 6. VARIABLES EXTRAITES POUR L'ÉVALUATION TERRAIN DES ÉPISODES DE THROMBOSES DE VALVE ET DE SAIGNEMENTS RECENSÉS À L'INSTITUT

### Thromboses

- Valve remplacée : 1 = Aortique, 2 = Mitrale, 3 = Tricuspide, 4 = Pulmonaire
- Type de prothèse utilisée : 1 = Bioprothèse, 2 = Mécanique, 3 = Plastique, 4 = TAVI par voie transfémorale
- "Implant utilisé : 1 = St-Jude Epic, 2 = ON-X, 3 = ATS, 4 = St-Jude, 5 = Magna, 6 = Freestyle, 7 = Advantage, 8 = carbomedics Top Hat, 9 = Mosaic, 10 = Perceval, 11 = anneau MC3 (plastique)"
- Date chirurgie cardiaque (jour-mois-année)
- Date thrombose valve (jour-mois-année)
- Traitement antithrombotique préthrombose
- "Molécule antithrombotique : 1 = aspirine 80 mg, 2 = héparine IV, 3 = Fragmin thérapeutique, 4 = Lovenox thérapeutique, 5 = thromboprophylaxie, 6 = plavix 75 mg, 7 = coumadin, 8 = Xarelto 20 mg die, 9 = Arixtra thérapeutique, 10 = aspirine 325 mg, 11 = eliquis 2,5 bid, 12 = lovenox 1,5 mg/kg s/c die, 13 = argatroban IV, 14 = ASA 80 + plavix75, 15 = ASA 80 + coumadin, 16 = ASA 80 + Heparine IV, 17 = ASA 80 + Fragmin thérapeutique, 18 = Plavix 75 + coumadin, 19 = ASA 80 + plavix 75 + coumadin, 20 = ASA 325 + coumadin, 21 = ASA 325 + plavix 75, 22 = aucune"
- RNI cible pour coumadin : 1 = 2 à 3; 2 = 2,5 à 3,5; 3 = 3,5 à 4,5; 4 = 3 à 4; 5 = inconnue; 6 = non applicable
- Valeur RNI au dx thrombose : 1 = thérapeutique, 2 = sous-thérapeutique, 3 = supra-thérapeutique, 4 = non applicable
- Inobservance du patient à la thérapie suspectée ou confirmée : 1 = oui, 2 = non
- Contexte de désanticoagulation pour procédure ou début anticoagulation post-op : 1 = oui, 2 = non
- Complications thromboemboliques 2nd thrombose valve : 1 = AVC/ICT, 2 = embolisation coronarienne, 3 = décès, 4 = choc cardiogénique, 5 = infarctus rénal, 6 = autres, 7 = aucune
- Âge du patient (ans)
- Comorbidités augmentation le risque thromboembolique : 1 = FA, 2 = FA post-op, 3 = flutter, 4 = AVC/ICT, 5 = EP, 6 = autres ATCD événements thromboemboliques, 7 = FEVG 40 % et moins, 8 = État d'hypercoagulabilité, 9 = Revascularisation coronarienne récente (< 1 an; PAC ou ICP ou thrombolyse), 10 = autres comorbidités, 11 = ATCD thrombose valve, 12 = aucune.
- Traitement antithrombotique/chirurgical post-thrombose au départ de l'Institut  
Molécule antithrombotique : 1 = aspirine 80 mg, 2 = héparine IV, 3 = Fragmin thérapeutique, 4 = Lovenox thérapeutique,  
" 5 = thromboprophylaxie, 6 = plavix 75 mg, 7 = coumadin, 8 = Xarelto 20 mg, 9 = Arixtra thérapeutique, 10 = aspirine 325 mg, 11 = eliquis 2,5 bid, 12 = lovenox 1,5 mg/kg s/c die, 13 = argatroban IV, 14 = ASA 80 + plavix75, 15 = ASA 80 + coumadin, 16 = ASA 80 + Heparine IV, 17 = ASA 80 + Fragmin thérapeutique, 18 = Plavix 75 + coumadin, 19 = ASA 80 + plavix 75 + coumadin, 20 = ASA 325 + coumadin, 21 = ASA 325 + plavix 75, 22 = aucune"
- RNI cible pour coumadin : 1 = 2 à 3; 2 = 2,5 à 3,5; 3 = 3,5 à 4,5; 4 = 2,5 à 3; 5 = 3 à 3,5; 6 = 3 à 4; 7 = 3,5 à 4; 8 = non applicable
- Nécessité réintervention chirurgicale : 1 = oui, 2 = non
- Nécessité d'une thrombolyse valve : 1 = oui, 2 = non
- Thrombose valve dans les cinq premiers jours post-op chirurgie valvulaire cardiaque : 1 = oui, 2 = non
- Contexte de HIT : 1 = oui, 2 = non
- Contexte endocardite non exclue ou confirmée : 1 = oui, 2 = non



## Saignements

- Chirurgie valvulaire : 1 = RVA bio; 2 = RVA homogreffe; 3 = RVM bio; 4 = RVT bio; 5 = RVA méc; 6 = RVM méc; 7 = RVAbio + RVM bio; 8 = RVA méc + RVMméc; 9 = RVA bio + PVM; 10 = RVAbio + PVT; 11 = PVM sur RVM bio; 12 = RVA homogreffe + PVM; 13 = RVMbio + PVT; 14 = RVM méc + PVT; 15 = Ross avec homogreffe Ao; 16 = RVM bio + RVTbio
- "Autre indication ACO : 1 = FA/flutter; 2 = EP/TVP; 3 = FA post-op; 4 = aucune; 5 = autres (HIT, thrombus apical etc.); 6 = RVM mécanique ancienne; 7 = RVA mécanique ancienne; 8 = FA et EP/TVP pré/post-op, 9 = FA pre-op/post-op + HIT"
- Date chirurgie cardiaque (jour-mois-année)
- Date début saignement (jour-mois-année)
- "Description du saignement : 1 = Épistaxis, 2 = Hématurie, 3 = Hémothorax, 4 = Hémoptysie, 5 = saignement digestif, 6 = tamponnade, 7 = épanchement péricardique sans tamponnade, 8 = saignement intra-crânien, 9 = autre saignement"
- Traitement antithrombotique présaignement : 1 = aspirine 80 mg; 2 = ASA 80 + coumadin; 3 = ASA 80 + coumadin + héparine IV; 4 = ASA 80 + thromboprophylaxie; 5 = ASA 80 + coumadin + thromboprophylaxie; 6 = héparine IV; 7 = ASA 80 + héparine IV; 8 = ASA 80 + coumadin + fragmin thérapeutique; 9 = ASA 80 + coumadin + argatroban IV; 10 = Plavix 75 + coumadin + héparine IV; 11 = plavix 75 + coumadin + fragmin thérapeutique; 12 = thromboprophylaxie seule; 13 = coumadin + argatroban IV; 14 = ASA 80 + plavix 75 + thromboprophylaxie; 15 = ASA 80 + plavix 75 + héparine IV; 16 = ASA 80 + plavix 75
- RNI cible pour coumadin : 1 = 2 à 3; 2 = 2.5 à 3.5; 6 = non applicable
- Valeur RNI au dx saignement : 1 = thérapeutique, 2 = sous-thérapeutique, 3 = supra-thérapeutique, 4 = non applicable
- Prise IPP : 1 = oui, 2 = non
- Nécessité arrêt antiplaquettaire ou ACO : 1 = arrêt ACO + antiplaquettaire permanent; 2 = arrêt ACO seulement permanent; 3 = oui arrêt antiplaquettaire seulement permanent; 4 = arrêt ACO + antiplaquettaire temporaire; 5 = arrêt ACO seulement temporaire; 6 = arrêt antiplaquettaire seulement temporaire; 7 = aucun arrêt; 8 = arrêt temporaire ACO et arrêt permanent antiplaquettaire; 9 = arrêt permanent ACO et arrêt temporaire antiplaquettaire
- Procédure médicale requise pour arrêter le saignement : 1 = oui, 2 = non
- Âge du patient (ans)
- Comorbidités augmentant le risque de saignement : 1 = >= 65 ans; 2 = IRC (Clcr < 50 selon CKDEPI); 3 = ATCD AVC/ICT; 4 = ATCD saignement digestif/ulcère G-I; 5 = Hémorragie récente (< 1 mois); 6 = poids < 60 kg; 7 = anémie préop (Hb < 100); 8 = anémie contexte post-op récent (Hb < 100; post-op < 1 mois); 9 = alcoolisme; 10 = néoplasie G-I; 11 = cirrhose avec coagulopathie 2nd; 12 = ATCD saignement autre pertinent; 13 = LLC; 14 = thrombopénie pré-op; 15 = aucun
- Nécessité transfusion : 1 = oui; 2 = non
- Conséquence hémodynamique; nécessité amine vasoconstrictrice IV : 1 = oui, 2 = non
- Décès : 1 = oui, 2 = non
- Classification BARC : 1 = BARC 1; 2 = BARC 2; 3 = BARC3a; 4 = BARC 3b; 5 = BARC 3c; 6 = BARC 5

**ANNEXE 7. ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES GUIDES DE PRATIQUE À L'AIDE DE LA GRILLE AGREE II**

<b>Organisme</b>	<b>A) Champ et objectif /21</b>	<b>B) Participation des groupes concernés /21</b>	<b>C) Rigueur d'élaboration de la RPC /56</b>	<b>D) Clarté et présentation /21</b>	<b>E) Applicabilité /28</b>	<b>F) Indépendance éditoriale /14</b>	<b>Évaluation globale (1-7)</b>
<b>AHA/ACC [16]</b>	14 (67)	6	28	15	8	11	4
<b>ESC/EACTS [15]</b>	9	4	23	15	4	12	3
<b>American College of Chest physicians [17]</b>	18	16	35	11	6	12	6

## ANNEXE 8. CLASSIFICATION DES SAIGNEMENTS SELON LE SYSTÈME BARC [2]

Types	Définition
1	Hémorragie sans conséquence ne nécessitant aucune prise en charge
2	Hémorragie non classée ailleurs, mais nécessitant une prise en charge médicale, une hospitalisation ou une évaluation rapide
3	Saignements plus sévères classés en trois sous-catégories
3a	Saignement extériorisé avec chute de l'hémoglobine de 3 à 5 points (g/dL) ou une transfusion accompagnée d'un saignement extériorisé quel que soit le degré et l'importance de la transfusion
3b	Saignement extériorisé avec une chute de l'hémoglobine d'au moins 5 points, une tamponnade ou un saignement qui nécessite une hémostase chirurgicale (excluant les dents, la peau, le nez et les hémorroïdes), ou un saignement qui nécessite l'utilisation d'amine vasoconstrictrice intraveineuse
3c	Hémorragie intracrânienne ou intraoculaire qui affecte la vision
4	Saignements périponctage aortocoronariens. Saignement intracrânien dans les 48 heures suivant l'intervention; réintervention dans le but de contrôler l'hémorragie, transfusion d'au moins 5 unités de sang total ou de concentré de globules rouges dans les 48 heures, drainage thoracique d'au moins 2 litres dans les 24 heures
5	Hémorragie fatale

## **ANNEXE 9. LISTE DES PUBLICATIONS EXCLUES ET RAISONS D'EXCLUSIONS (MÉTA-ANALYSES PUBLIÉES À LA SUITE DE LA REVUE DE MASSEL ET COLL.)**

### *Ne satisfait pas aux critères d'éligibilité*

1. Al-Atassi, T., H. Toeg and M. Ruel (2013). "Should we anticoagulate after bioprosthetic aortic valve replacement?" Expert review of cardiovascular therapy 11(12): 1649-1657.
2. Mehta, S. R., K. R. Bainey, W. J. Cantor, M. Lordkipanidze, G. Marquis-Gravel, S. D. Robinson, M. Sibbald, D. Y. So, G. C. Wong, J. G. Abunassar, M. L. Ackman, A. D. Bell, R. Cartier, J. D. Douketis, P. R. Lawler, M. S. McMurtry, J. A. Udell, S. van Diepen, S. Verma, G. B. J. Mancini, J. A. Cairns, J.-F. Tanguay and P. members of the Secondary (2018). "2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Focused Update of the Guidelines for the Use of Antiplatelet Therapy." The Canadian journal of cardiology 34(3): 214-233.
3. Hermans, H., T. Vanassche, P. Herijgers, B. Meuris, M.-C. Herregods, F. Van de Werf and P. Verhamme (2013). "Antithrombotic therapy in patients with heart valve prostheses." Cardiology in review 21(1): 27-36.
4. Kido, K. and J. Ball (2019). "Optimal Intensity of Warfarin Therapy in Patients With Mechanical Aortic Valves." Journal of pharmacy practice 32(1): 93-98.
5. Akinapelli, A., M. S. Azzouz, H. Koduri, M. Ayan, V. Alla and D. Esterbrooks (2016). "Efficacy of anticoagulation in preventing thromboembolism after bio prosthetic aortic valve replacement: A meta-analysis." Journal of the American College of Cardiology 67(13): 2225.
6. Gerodias, F., S. A. Locnen, A. Gerodias, J. Datukan and P. Mariano (2018). "Anticoagulation with vitamin K antagonists versus antiplatelet therapy early after bioprosthetic valve implantation in the prevention of thromboembolism: A meta-analysis of randomized controlled trials." Journal of the American College of Cardiology 71(11).
7. Makkiya, M., M. Algodí, P. Villablanca, N. Bulcha, D. Briceno, F. Kargoli and M. Garcia (2017). "Prophylactic antiplatelet therapy is superior to anticoagulation after surgical bioprosthetic aortic valve replacement: A meta-analysis and meta-regression." European Heart Journal 38: 633.

### *Qualité méthodologique insuffisante*

8. Durães, A. R., M. A. O. Durães, L. C. L. Correia and R. Aras (2013). "Antithrombotic strategy in the three first months following bioprosthetic heart valve implantation." Arquivos Brasileiros de Cardiologia 101(5): 466-471.

### *Document déjà inclus*

9. Massel, D. R. and S. H. Little (2013). "Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves." Cochrane Database of Systematic Reviews(7). p. Cd003464.

**ANNEXE 10. ANALYSES DE L'ÉVALUATION TERRAIN DES CAS DE THROMBOSES STRATIFIÉS SELON LA POSITION DE LA VALVE ET LE TYPE DE PROTHÈSE**

**TABLEAU 36. REMPLACEMENTS VALVULAIRES EN POSITION AORTIQUE À L'AIDE D'UNE BIOPROTHÈSE**

Variable	Groupe thrombose N = 10 N (%)	Groupe contrôle N = 3493 N (%)	P value
<b>Âge à la chirurgie</b>			
Moyenne ± É .T.	71,80 ± 8,97	70,87 ± 8,79	0,7386
Médian [EIQ]	71 [67,75 – 79,25]	71 [65 – 77]	
<b>FA preop</b>	3 (30,00)	693 (19,84)	0,4213
<b>FA postop</b>	8 (80,00)	1868 (53,33)	0,1178
<b>FA postop <i>de novo</i></b>	6 (60,00)	1315 (37,65)	0,1920
<b>Flutter postop</b>	4 (40,00)	861 (24,65)	0,2752
<b>ATCD AVC préop</b>	1 (10,00)	233 (6,67)	0,4996
<b>ATCD ICT préop</b>	0 (0,00)	141 (4,04)	0,1000
<b>ACV postop</b>	1 (10,00)	97 (2,78)	0,2473
<b>ICT postop</b>	0 (0,00)	11 (0,31)	1,0000
<b>FEVG préop</b>	58,60 ± 7,31	55,75 ± 10,54	0,3927

EIQ : écart interquartile; É .T. : écart type.

**TABEAU 37. REMPLACEMENTS VALVULAIRES EN POSITION MITRALE OU TRICUSPIDE À L'AIDE D'UNE BIOPROTHÈSE**

Variable	Groupe thrombose N = 12 N (%)	Groupe contrôle N = 1155 N (%)	P value
Âge à la chirurgie Moyenne ± É .T. Médian [EIQ]	69,67 ± 12,68 72,5 [65 – 79,75]	71,29 ± 9,29 73 [67 – 78]	0,5489
FA preop	6 (50,00)	525 (45,45)	0,7531
FA postop	10 (83,33)	755 (65,37)	0,2366
FA postop <i>de novo</i>	5 (41,67)	344 (29,78)	0,3711
Flutter postop	6 (50,00)	382 (33,07)	0,2156
ATCD AVC préop	1 (8,33)	114 (9,87)	1,0000
ATCD ICT préop	0 (0,00)	43 (3,72)	1,0000
ACV postop	1 (8,33)	54 (4,68)	0,5519
ICT postop	0 (0,00)	3 (0,26)	1,0000
FEVG préop	59,33 ± 10,87	51,26 ± 12,25	0,0232*

\* : Différence significative au seuil de signification alpha de 0,05; EIQ : écart interquartile; É .T. : écart type.

**TABEAU 38. REMPLACEMENTS VALVULAIRES EN POSITION AORTIQUE À L'AIDE D'UNE PROTHÈSE MÉCANIQUE**

Variable	Groupe thrombose N = 2 N (%)	Groupe contrôle N = 440 N (%)	P value
Âge à la chirurgie Moyenne ± É .T. Médiane [EIQ]	48,50 ± 7,61 48,50 [44 – 53]	53,44 ± 10,77 54 [47 – 61]	0,5173
FA preop	0 (0,00)	110 (25,00)	1,0000
FA postop	0 (0,00)	169 (38,24)	0,5266
FA postop <i>de novo</i>	0 (0,00)	92 (20,91)	1,0000
Flutter postop	0 (0,00)	100 (22,73)	1,0000
ATCD AVC préop	0 (0,00)	36 (8,18)	1,0000
ATCD ICT préop	0 (0,00)	16 (3,64)	1,0000
ACV postop	0 (0,00)	10 (2,27)	1,0000
ICT postop	0 (0,00)	0 (0,00)	N/A
FEVG préop	37,00 ± 16,97	54,80 ± 10,51	0,0176*

\* : Différence significative au seuil de signification alpha de 0,05; EIQ : écart interquartile; É .T. : écart type.

**TABLEAU 39. REMPLACEMENTS VALVULAIRES EN POSITION MITRALE À L'AIDE D'UNE PROTHÈSE MÉCANIQUE**

Variable	Groupe thrombose N = 9 N (%)	Groupe contrôle N = 579 N (%)	P value
Âge à la chirurgie Moyenne ± É .T. Médiane [EIQ]	68,22 ± 6,00 70 [62,5 – 73]	62,03 ± 11,11 64 [55 – 70]	0,0961
FA preop	7 (77,78)	285 (49,22)	0,1047
FA postop	8 (88,89)	329 (56,82)	0,0857
FA postop <i>de novo</i>	2 (22,22)	111 (19,17)	0,6856
Flutter postop	4 (44,44)	208 (35,92)	0,7289
ATCD AVC préop	0 (0,00)	59 (10,19)	0,6092
ATCD ICT préop	0 (0,00)	29 (5,01)	1,0000
ACV postop	0 (0,00)	21 (3,63)	1,0000
ICT postop	0 (0,00)	1 (0,17)	1,0000
FEVG préop	48 ± 15,79	53 ± 11,71	0,2046

EIQ : écart interquartile; É .T. : écart type.



**TABEAU 40. PROCÉDURE DE RÉPARATION DE LA VALVE MITRALE OU TRICUSPIDE (PLASTIE)**

Variable	Groupe thrombose N = 3 N (%)	Groupe contrôle N = 1082 N (%)	P value
Âge à la chirurgie Moyenne ± É .T. Médiane [EIQ]	69,67 ± 2,08 69 [68 – 72]	64,22 ± 13,07 66 [58 – 74]	0,4707
FA preop	1 (33,33)	479 (44,27)	1,0000
FA postop	3 (100,00)	582 (53,92)	0,2539
FA postop <i>de novo</i>	2 (66,67)	235 (21,72)	0,1220
Flutter postop	2 (66,67)	310 (28,65)	0,2003
ATCD AVC préop	0 (0,00)	76 (7,02)	1,0000
ATCD ICT préop	0 (0,00)	33 (3,05)	1,0000
ACV postop	0 (0,00)	33 (3,05)	1,0000
ICT postop	0 (0,00)	4 (0,37)	1,0000
FEVG préop	55,00 ± 8,66	52,81 ± 11,98	0,7517

EIQ : écart interquartile; É .T. : écart type.

## RÉFÉRENCES

---

1. Brouwers, M.C., et al., *AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care*. CMAJ, 2010. **182**(18): p. E839-42.
2. Mehran, R., et al., *Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium*. Circulation, 2011. **123**(23): p. 2736-47.
3. Simard, L., *Prédicteurs de la dégénérescence échocardiographique des greffons valvulaires suite à une procédure chirurgicale de Ross dans le traitement des maladies valvulaire aortiques*. 2019, Université Laval: Québec, Canada.
4. lung, B. and A. Vahanian, *Epidemiology of acquired valvular heart disease*. Can J Cardiol, 2014. **30**(9): p. 962-70.
5. Marciniak, A., K. Glover, and R. Sharma, *Cohort profile: prevalence of valvular heart disease in community patients with suspected heart failure in UK*. BMJ Open, 2017. **7**(1): p. e012240.
6. Gott, V.L., D.E. Alejo, and D.E. Cameron, *Mechanical heart valves: 50 years of evolution*. Ann Thorac Surg, 2003. **76**(6): p. S2230-9.
7. Hoffmann, G., G. Lutter, and J. Cremer, *Durability of bioprosthetic cardiac valves*. Dtsch Arztebl Int, 2008. **105**(8): p. 143-8.
8. Goldsmith, I., A.G. Turpie, and G.Y. Lip, *Valvar heart disease and prosthetic heart valves*. Bmj, 2002. **325**(7374): p. 1228-31.
9. Dargas, G.D., et al., *Prosthetic Heart Valve Thrombosis*. J Am Coll Cardiol, 2016. **68**(24): p. 2670-2689.
10. Roudaut, R., K. Serri, and S. Lafitte, *Thrombosis of prosthetic heart valves: diagnosis and therapeutic considerations*. Heart, 2007. **93**(1): p. 137-42.
11. Nishimura, R.A., et al., *2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines*. Journal of the American College of Cardiology, 2014. **63**(22): p. 2438-2488.
12. Leiria, T.L., et al., *Antithrombotic therapies in patients with prosthetic heart valves: guidelines translated for the clinician*. J Thromb Thrombolysis, 2011. **31**(4): p. 514-22.
13. Lip, G.Y.H., et al., *Stroke and bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: evaluating 'valvular heart disease' in a nationwide cohort study*. Europace, 2019. **21**(1): p. 33-40.
14. Andras, A., A. Sala Tenna, and M. Stewart, *Vitamin K antagonists versus low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **7**: p. Cd002001.
15. Baumgartner, H., et al., *2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease*. Eur Heart J, 2017. **38**(36): p. 2739-2791.
16. Nishimura, R.A., et al., *2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. J Am Coll Cardiol, 2017. **70**(2): p. 252-289.
17. Whitlock, R.P., et al., *Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest, 2012. **141**(2 Suppl): p. e576S-e600S.
18. Otto, C.M., et al., *2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines*. Circulation, 2020: p. Cir0000000000000932.
19. Cannegieter, S.C., F.R. Rosendaal, and E. Briet, *Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses*. Circulation, 1994. **89**(2): p. 635-41.
20. Cannegieter, S.C., et al., *Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves*. N Engl J Med, 1995. **333**(1): p. 11-7.

21. Schlitt, A., et al., *Clopidogrel and aspirin in the prevention of thromboembolic complications after mechanical aortic valve replacement (CAPTA)*. *Thromb Res*, 2003. **109**(2-3): p. 131-5.
22. Stein, P.D., et al., *Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves*. *Chest*, 2001. **119**(1 Suppl): p. 220s-227s.
23. Sun, J.C., et al., *Antithrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends*. *Lancet*, 2009. **374**(9689): p. 565-76.
24. Acar, J., et al., *AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves*. *Circulation*, 1996. **94**(9): p. 2107-12.
25. Hering, D., et al., *Thromboembolic and bleeding complications following St. Jude Medical valve replacement: results of the German Experience With Low-Intensity Anticoagulation Study*. *Chest*, 2005. **127**(1): p. 53-9.
26. Torella, M., et al., *LOWERING the INTensity of oral anticoGulant Therapy in patients with bileaflet mechanical aortic valve replacement: results from the "LOWERING-IT" Trial*. *Am Heart J*, 2010. **160**(1): p. 171-8.
27. Horstkotte, D., R.E. Scharf, and H.P. Schultheiss, *Intracardiac thrombosis: patient-related and device-related factors*. *J Heart Valve Dis*, 1995. **4**(2): p. 114-20.
28. Koertke, H., et al., *Telemedicine-guided, very low-dose international normalized ratio self-control in patients with mechanical heart valve implants*. *Eur Heart J*, 2015. **36**(21): p. 1297-305.
29. Puskas, J., et al., *Reduced anticoagulation after mechanical aortic valve replacement: interim results from the prospective randomized on-X valve anticoagulation clinical trial randomized Food and Drug Administration investigational device exemption trial*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014. **147**(4): p. 1202-1210; discussion 1210-1.
30. Pengo, V., et al., *A comparison of a moderate with moderate-high intensity oral anticoagulant treatment in patients with mechanical heart valve prostheses*. *Thromb Haemost*, 1997. **77**(5): p. 839-44.
31. Saour, J.N., et al., *Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves*. *N Engl J Med*, 1990. **322**(7): p. 428-32.
32. Banbury, M.K., et al., *Hemodynamic stability during 17 years of the Carpentier-Edwards aortic pericardial bioprosthesis*. *Ann Thorac Surg*, 2002. **73**(5): p. 1460-5.
33. Brennan, J.M., et al., *Long-term safety and effectiveness of mechanical versus biologic aortic valve prostheses in older patients: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database*. *Circulation*, 2013. **127**(16): p. 1647-55.
34. Stassano, P., et al., *Aortic valve replacement: a prospective randomized evaluation of mechanical versus biological valves in patients ages 55 to 70 years*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(20): p. 1862-8.
35. lung, B. and J. Rodes-Cabau, *The optimal management of anti-thrombotic therapy after valve replacement: certainties and uncertainties*. *Eur Heart J*, 2014. **35**(42): p. 2942-9.
36. Massel, D.R. and S.H. Little, *Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(7): p. Cd003464.
37. Altman, R., et al., *Aspirin and prophylaxis of thromboembolic complications in patients with substitute heart valves*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1976. **72**(1): p. 127-9.
38. Bran, M., P. Capel, and R. Messin, *Reduction of platelet activity in patients with prosthetic heart valves*. *Rev Med Brux*, 1980. **1**(2): p. 71-5.
39. Casais, P., et al., *Effect of low-dose aspirin on the international normalized ratio variability in patients with mechanical heart valve prostheses*. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2002. **32**(4): p. 155-7.
40. Dale, J., E. Myhre, and D. Loew, *Bleeding during acetylsalicylic acid and anticoagulant therapy in patients with reduced platelet reactivity after aortic valve replacement*. *Am Heart J*, 1980. **99**(6): p. 746-52.
41. Laffort, P., et al., *Early and long-term (one-year) effects of the association of aspirin and oral anticoagulant on thrombi and morbidity after replacement of the mitral valve with the St. Jude medical prosthesis: a clinical and transesophageal echocardiographic study*. *J Am Coll Cardiol*, 2000. **35**(3): p. 739-46.
42. Meschengieser, S.S., et al., *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. **113**(5): p. 910-6.

43. Pengo, V., et al., *Low-intensity oral anticoagulant plus low-dose aspirin during the first six months versus standard-intensity oral anticoagulant therapy after mechanical heart valve replacement: a pilot study of low-intensity warfarin and aspirin in cardiac prostheses (LIWACAP)*. Clin Appl Thromb Hemost, 2007. **13**(3): p. 241-8.
44. Sullivan, J.M., D.E. Harken, and R. Gorlin, *Pharmacologic control of thromboembolic complications of cardiac-valve replacement*. N Engl J Med, 1971. **284**(25): p. 1391-4.
45. Turpie, A.G., et al., *A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement*. N Engl J Med, 1993. **329**(8): p. 524-9.
46. Pruefer D, Dahm M, and e.a. Dohmen G, *Intensity of oral anticoagulation after implantation of St. Jude Medical mitral or multiple valve replacement: lessons learned from GELIA (GELIA 5)*. Eur Heart J Suppl., 2001. **3**: p. Q39-43.
47. Egbe, A.C., et al., *Bioprosthetic Valve Thrombosis Versus Structural Failure: Clinical and Echocardiographic Predictors*. J Am Coll Cardiol, 2015. **66**(21): p. 2285-2294.
48. Merie, C., et al., *Association of warfarin therapy duration after bioprosthetic aortic valve replacement with risk of mortality, thromboembolic complications, and bleeding*. Jama, 2012. **308**(20): p. 2118-25.
49. Heras, M., et al., *High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement*. J Am Coll Cardiol, 1995. **25**(5): p. 1111-9.
50. Tiede, D.J., et al., *Modern management of prosthetic valve anticoagulation*. Mayo Clin Proc, 1998. **73**(7): p. 665-80.
51. Russo, A., et al., *Thromboembolic complications after surgical correction of mitral regurgitation incidence, predictors, and clinical implications*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(12): p. 1203-11.
52. Chakravarty, T., et al., *Anticoagulation After Surgical or Transcatheter Bioprosthetic Aortic Valve Replacement*. J Am Coll Cardiol, 2019. **74**(9): p. 1190-1200.
53. Sundt, T.M., et al., *Is early anticoagulation with warfarin necessary after bioprosthetic aortic valve replacement?* J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **129**(5): p. 1024-31.
54. ElBardissi, A.W., et al., *Is early antithrombotic therapy necessary in patients with bioprosthetic aortic valves in normal sinus rhythm?* J Thorac Cardiovasc Surg, 2010. **139**(5): p. 1137-45.
55. Aramendi, J.I., et al., *Triflusal versus oral anticoagulation for primary prevention of thromboembolism after bioprosthetic valve replacement (trac): prospective, randomized, co-operative trial*. Eur J Cardiothorac Surg, 2005. **27**(5): p. 854-60.
56. Blair, K.L., et al., *Comparison of anticoagulation regimens after Carpentier-Edwards aortic or mitral valve replacement*. Circulation, 1994. **90**(5 Pt 2): p. li214-9.
57. Colli, A., et al., *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. **16**(6): p. 667-71.
58. Moinuddeen, K., et al., *Anticoagulation is unnecessary after biological aortic valve replacement*. Circulation, 1998. **98**(19 Suppl): p. II95-8; discussion II98-9.
59. Nunez, L., et al., *Prevention of thromboembolism using aspirin after mitral valve replacement with porcine bioprosthesis*. Ann Thorac Surg, 1984. **37**(1): p. 84-7.
60. Braile, D.M., et al., *IMC bovine pericardial valve: 11 years*. J Card Surg, 1991. **6**(4 Suppl): p. 580-8.
61. Goldsmith, I., et al., *Experience with low-dose aspirin as thromboprophylaxis for the Tissuemed porcine aortic bioprosthesis: a survey of five years' experience*. J Heart Valve Dis, 1998. **7**(5): p. 574-9.
62. Turpie, A.G., et al., *Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement*. Lancet, 1988. **1**(8597): p. 1242-5.
63. Aramendi, J.L., et al., *Prevention of thromboembolism with ticlopidine shortly after valve repair or replacement with a bioprosthesis*. J Heart Valve Dis, 1998. **7**(6): p. 610-4.
64. Kasahara, T., *[Clinical effect of dipyridamole ingestion after prosthetic heart valve replacement--especially on the blood coagulation system (author's transl)]*. Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi, 1977. **25**(8): p. 1007-21.
65. S., R., S. N., and J. A., *A prospective trial of dipyridamole and warfarin in heart valve patients*. Acta Therapeutica, 1980. **6**(Suppl 93): p. 54.

66. Dale, J., et al., *Prevention of arterial thromboembolism with acetylsalicylic acid. A controlled clinical study in patients with aortic ball valves.* Am Heart J, 1977. **94**(1): p. 101-11.
67. Dong, M.F., et al., *Anticoagulation therapy with combined low dose aspirin and warfarin following mechanical heart valve replacement.* Thromb Res, 2011. **128**(5): p. e91-4.
68. Rajah S, Sreeharan N, and J. A., *A prospective trial of dipyridamole and warfarin in heart valve patients (abstract).* Acta Therapeutica, 1980. **6**(Suppl 93): p. 54.
69. Nishida, T., et al., *Single-institution, 22-year follow-up of 786 CarboMedics mechanical valves used for both primary surgery and reoperation.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2014. **147**(5): p. 1493-8.
70. Saito, S., et al., *Bileaflet mechanical valve replacement: an assessment of outcomes with 30 years of follow-up.* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2016. **23**(4): p. 599-607.
71. Shea, B.J., et al., *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both.* Bmj, 2017. **358**: p. j4008.
72. An, K.R., et al., *Antiplatelet Therapy versus Anticoagulation after Surgical Bioprosthetic Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Thromb Haemost, 2019.
73. Masri, A., et al., *Anticoagulation versus antiplatelet or no therapy in patients undergoing bioprosthetic valve implantation: a systematic review and meta-analysis.* Heart, 2017. **103**(1): p. 40-48.
74. Papak, J.N., et al., *Antithrombotic Strategies after Bioprosthetic Aortic Valve Replacement: A Systematic Review.* Ann Thorac Surg, 2018.
75. Riaz, H., et al., *Safety and Use of Anticoagulation After Aortic Valve Replacement With Bioprostheses: A Meta-Analysis.* Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2016. **9**(3): p. 294-302.
76. Higgins, J.P., et al., *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials.* Bmj, 2011. **343**: p. d5928.
77. van der Wall, S.J., et al., *Antithrombotic strategy after bioprosthetic aortic valve replacement in patients in sinus rhythm: evaluation of guideline implementation.* Eur J Cardiothorac Surg, 2016. **49**(4): p. 1157-63.
78. Viswanathan, M., et al., *Recommendations for assessing the risk of bias in systematic reviews of health-care interventions.* J Clin Epidemiol, 2018. **97**: p. 26-34.
79. Wells GA, et al., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses.* .
80. Brennan, J.M., et al., *Early anticoagulation of bioprosthetic aortic valves in older patients: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database.* J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(11): p. 971-7.
81. Al-Atassi, T., et al., *Cerebral microembolization after bioprosthetic aortic valve replacement: comparison of warfarin plus aspirin versus aspirin only.* Circulation, 2012. **126**(11 Suppl 1): p. S239-44.
82. Rafiq, S., et al., *Antithrombotic therapy after bioprosthetic aortic valve implantation: Warfarin versus aspirin, a randomized controlled trial.* Thromb Res, 2017. **150**: p. 104-110.
83. Mistiaen, W., et al., *Thromboembolic events after aortic valve replacement in elderly patients with a Carpentier-Edwards Perimount pericardial bioprosthesis.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **127**(4): p. 1166-70.
84. Jamieson, W.R., et al., *Early antithrombotic therapy for aortic valve bioprostheses: is there an indication for routine use?* Ann Thorac Surg, 2007. **83**(2): p. 549-56; discussion 556-7.
85. Lytle, B.W., et al., *Aortic valve replacement and coronary bypass grafting for patients with aortic stenosis and coronary artery disease: early and late results.* Eur Heart J, 1988. **9 Suppl E**: p. 143-7.
86. Puskas, J.D., et al., *Anticoagulation and Antiplatelet Strategies After On-X Mechanical Aortic Valve Replacement.* J Am Coll Cardiol, 2018. **71**(24): p. 2717-2726.
87. Lin, S.S., et al., *Prediction of thrombus-related mechanical prosthetic valve dysfunction using transesophageal echocardiography.* Am J Cardiol, 2000. **86**(10): p. 1097-101.
88. Groupe de Recherche P.A.C.T.E., *Prevention of systemic thromboembolic accidents in patients with prosthetic valves [Prevention des accidents thromboemboliques systemiques chez les porteurs de protheses valvulaires artificielles: essai cooperatif du dipyridamole].* Coeur, 1978. **9**: p. 915-69.
89. Starkman, C., et al., *Prevention of systemic thromboembolic accidents in patients with prosthetic valves: a prospective study of anti-vitamin K - dipyridamole [Prevention des accidents thromboemboliques*

- systemiques chez les patients porteurs de protheses valvulaires artificielles: essai prospectif de l'association antivitamines K-dipyridamole]. Archives des Maladies du Couer et des Vaisseaux, 1982. 75: p. 85-8.*
90. Rajah, S., Sreeharan. N, and A. Joseph, *A prospective trial of dipyridamole and warfarin in heart valve patients (abstract)*. Acta Therapeutica 1980. **6**(Suppl 93): p. 54.
  91. Singh, M., et al., *ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Prosthetic Heart Valve Management: JACC Guideline Comparison*. J Am Coll Cardiol, 2019. **73**(13): p. 1707-1718.
  92. Aramendi, J.I., 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. **2**(2): p. 170-4.
  93. Colli, A., et al., *Is early antithrombotic therapy necessary after tissue mitral valve replacement?* J Heart Valve Dis, 2010. **19**(4): p. 405-11.



INSTITUT UNIVERSITAIRE  
DE CARDIOLOGIE  
ET DE PNEUMOLOGIE  
DE QUÉBEC



UNITÉ D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES  
ET DES MODES D'INTERVENTIONS EN SANTÉ

Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie  
de Québec-Université Laval (Institut)

**Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé**

2725, Chemin Ste-Foy, local Y-7161  
Québec (Québec) G1V 4G5  
Téléphone : 418 656-8711, poste 2347  
Courriel : [uetmis.iucpq@ssss.gouv.qc.ca](mailto:uetmis.iucpq@ssss.gouv.qc.ca)