

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2008

THESE N° 3168/1

**FIBRINOLYSE DE THROMBOSE OBSTRUCTIVE AIGUE DE VALVE
CARDIAQUE EN PREMIERE INTENTION :
UNE ETUDE MONOCENTRIQUE DE 30 CAS**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 15 décembre 2008

PAR

Rainui RICHAUD,

Né le 26 mai 1981, à Nouméa

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 184228 9

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur VIROT
M. le Professeur LASKAR
M. le Professeur LACROIX
M. le Professeur VIGNON
M. le Docteur VILLACEQUE
M. le Docteur PAPOUIN

Président
Juge
Juge
Juge
Directeur de thèse
Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (Surnombre 31/08/2006)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe FF (C.S)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DUDOGNON Pierre (surnombre 31/08/09)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FEISS Pierre	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine (C.S)	RADIOLOGIE
MELLONI Boris (C.S)	PNEUMOLOGIE

MERLE Louis (C.S)	PHARMACOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PARAF François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
PILLEGAND Bernard (Surnombre 31/08/2008)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
RIGAUD Michel (Surnombre 31/08/2010)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (C.S)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VERGNENEGRE Alain (C.S)	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (C.S)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S)	HISTOLOGIE-CYTOLOGIE, CYTOGENETIQUE ET BIOLOGIE CELLULAIRE ET DE LA REPRODUCTION

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	Parasitologie et Mycologie
ANTONINI Marie-Thérèse	Explorations Fonctionnelles Physiologiques
BOURTHOUMIEU Sylvie	Cytologie et Histologie
BOUTEILLE Bernard	Parasitologie – Mycologie
CHABLE Hélène	Biochimie et Biologie Moléculaire
DRUET-CABANAC Michel	Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
DURAND-FONTANIER Sylvaine	Anatomie – Chirurgie Digestive
ESCLAIRE Françoise	Biologie Cellulaire
FUNALOT Benoît	Biochimie et Biologie Moléculaire
JULIA Annie	Hématologie
LEGUYADER Alexandre	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
MOUNIER Marcelle	Bactériologie – Virologie – Hygiène Hospitalière
PETIT Barbara	Anatomie et Cytologie Pathologiques
PICARD Nicolas	Pharmacologie Fondamentale
QUELVEN-BERTIN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
RONDELAUD Daniel	Laboratoire Cytologie et Histologie
TERRO Faraj	Biologie Cellulaire
VERGNE-SALLE Pascale	Thérapeutique
VINCENT François	Physiologie

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François	Physiologie
-----------------------	-------------

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	Anglais
-----------------------	---------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel	Médecine Générale
BUISSON Jean-Gabriel	Médecine Générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie	Médecine Générale
PREVOST Martine	Médecine Générale

REMERCIEMENTS

À notre Président du Jury de thèse,

Monsieur le Professeur Patrice VIROT

Professeur des Universités de Cardiologie

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

Qui nous fait l'honneur de présider ce Jury de thèse et que nous remercions tout particulièrement pour sa disponibilité et tous les enseignements qu'il nous a apportés au cours de cet internat. Vous avez toujours su répondre avec gentillesse et sérénité à nos sollicitations et interrogations.

Aux membres du Jury de thèse,

Monsieur le Professeur Marc LASKAR

Professeur des Universités de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire

Chirurgien des Hôpitaux

Chef de Service

Qui nous fait l'honneur de juger ce travail.

Vos compétences et votre assurance empreintes d'habileté sont autant de qualités indiscutables.

Veillez trouver dans ce travail la preuve de notre très grand respect.

Monsieur le Professeur Philippe LACROIX

Professeur des Universités de Médecine Vasculaire

Praticien Hospitalier

Que nous remercions d'avoir accepté de participer au Jury de cette thèse et qui nous fait l'honneur de prêter attention à ce travail.

Vos connaissances et la maîtrise de votre savoir-faire sont bien connues.

Par ce travail, veuillez trouver l'expression de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Philippe VIGNON

Professeur des Universités de Réanimation Médicale

Médecin des Hôpitaux

Qui nous fait l'honneur de juger ce travail et que nous remercions pour tous les enseignements apportés au cours du stage dans le service. Votre dynamisme, votre enthousiasme et vos qualités pédagogiques et professionnelles forcent notre admiration.

Monsieur le Docteur Gérard PAPOUIN

Cardiologue

Praticien Hospitalier

Chef de service

Vous m'avez chaleureusement accueilli dans votre service à Tahiti. Vous êtes à l'origine de ce travail et m'avez guidé dans mes premières recherches.

Vos compétences et qualités relationnelles sont connues à Tahiti et ont permis de développer admirablement notre discipline au sein du CHPF.

Malgré votre absence, veuillez recevoir, par ce travail, la preuve de notre très grand respect.

À notre Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Marc VILLACEQUE

Cardiologue,

Ancien Chef de Clinique du CHU de Limoges,

Merci d'avoir accepté de diriger mon projet de thèse.

Ton esprit synthétique, tes qualités humaines et professionnelles ont marqué mon internat.

Ton soutien et ton humour m'ont permis de surmonter des situations difficiles.

Ton clinicat venant de se terminer, à moi de te souhaiter un avenir professionnel radieux.

À Belinda,

*Pour tout l'amour que tu me donnes,
Notre complicité et nos sentiments s'expriment chaque jour que nous passons ensemble et
pour longtemps encore. Tu m'as accompagné et soutenu dans ce travail depuis le début.
Ua here au ia oe.*

À mes parents,

*Pour tout l'amour que vous m'avez donné et tout ce que vous m'avez apporté.
Vous m'avez toujours soutenu et été présents malgré l'éloignement. Aujourd'hui je suis fier
d'être le Taote de la famille et vous présenter ce travail, fruit de mes longues études.
E mea 'oa'oa ua riro vau e Taote. Ta 'orua tamaiti here.*

À mes sœurs Orama, Maheata et Haydée,

*Pour nos valeurs familiales inestimables, pour tous ces moments passés ensemble et la
complicité que nous avons entre nous,
Nous avons toujours été très proches et soudés malgré la distance. Nous le resterons toujours
dans le futur.*

Au petit Toatini,

Pour ces petits moments de bonheur passés ensemble, tu grandis tellement vite !!

À mes beaux-frères Yannick et Ludovic,

Pour vos projets de vie, le bonheur à venir.

À ma famille, aux « feti'i » de Tahiti mais aussi de Métropole et d'ailleurs,

*Vous êtes très nombreux, de par les îles et les continents.
Vous gardez l'esprit et les valeurs de la Famille et de nos « Tupuna ».*

Je sais que je pourrais toujours compter sur votre accueil et votre animation autour d'un bon ahima'a...

À mes amis et leurs familles,

Vous êtes si nombreux que vous me pardonnerez si j'en ai oublié certains.

Jimmy et toute la bande de Tahiti : Sharif, Teiki, Hervé et Priscilla, Olivier, Pénélope, Brice et Tamara, Tony, Philippe, Erwina, Sarah et Hugo, Nancy, Stéphanie, Teihotu, Seb.

À la mémoire de Jérémie trop tôt disparu.

Aux amis de Bordeaux : Loïc et Walé et leur petite Frida, Mareva, Carole et Tana, Tonio et tout le foyer tahitien de Bordeaux.

Aux amis de Limoges : Manu, Amira, Marie et Jean-Marie, Stéphane et Elorri, Julien M, Alexandre, Julien D, Annabel et Vincent, Clothilde et Vincent, Nathalie, Arnaud.

Aux amis de Corrèze : René, Solange et Hugo.

À mes anciens coloc' : Marie-Aude et Seb le Gringo, Angèle et Christophe, Stéphane (et Alexandra), Greg et Sandra, Céline.

Pour le bonheur que vous m'apportez.

À mes maîtres en médecine,

Mes Professeurs de PCEM et DCEM du CHU de Bordeaux, aux Professeurs des CHU de Limoges et de Ranguel,

Pour l'enseignement de l'art médical que vous m'avez donné.

À mes « chefs de stage » (dans l'ordre chronologique) :

Dr Goburdhun et Dr Guillon du CH de Tulle, Dr Dupuy-Grasset de l'hôpital du Cluzeau, Dr Demaison, Dr Villaceque, Dr Etchecopar-Chevreuril, Dr Lesage, Dr Blanc du CHU de Limoges, Dr Papouin du CHPF, Dr Pichon du CHU de Limoges, Dr Bonnet du CHU de Ranguel :

Vous m'avez appris la pratique médicale, veuillez recevoir toute ma reconnaissance.

Aux autres médecins qui m'ont appris l'art de la médecine :

En pneumologie à Limoges : Pr Bonnaud, Pr Melloni,

En cardiologie à Limoges : Pr Viot, Dr Cassat, Dr Darodes, Dr Doumeix, Dr Kowsar-Lagrange, Dr Rousselle.

En cardiologie à Tahiti : Dr Le Goanvic, Dr Costes, Dr Pagis, Dr Ulmer, Dr Atger, Dr Gillet.

En réanimation à Limoges : Pr Gastinne, Pr Vignon, Dr François, Dr Voultoury, Dr Clavel, Dr Amiel, Dr Dugard, Dr Bellec

En médecine vasculaire à Ranguel : Pr Bura-Rivière.

Aux Dr Demaison et Dr Le Goanvic,

Pour mon initiation et apprentissage de la coronarographie.

À mes co-internes

Julien D, Bénédicte, Benoît G-M, Suzanna, Gwenaëlle, Stéphane, Pierre, Julien M, Amira, Christophe, Jérôme, Patrick, Antoine, Benoît M et Christelle.

Pour tous les moments de délire mais aussi de galère.

Aux équipes médicales et paramédicales, aux secrétaires *des services de cardiologie du CHU de Limoges, du CH de Tulle, du Taaone, du service de pneumologie de l'hôpital du Cluzeau, du service de réanimation du CHU de Limoges, du service de médecine vasculaire du CHU de Rangueil,*
Pour les bons moments passés ensemble.

À Mr Dalmay du laboratoire de statistique de la Faculté de Limoges :
Pour son aide précieuse dans l'analyse statistique de mon travail.

A Mme Neyrat, à MM. Monteil, Savatier, Boissel, Raymond en tant que « sponsors ».

ABREVIATIONS

SJM : Saint Jude Medical
ATS : Advancing The Standard
AVK : Anti Vitamines K
HNF : Héparine Non Fractionnée
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
AT III : Antithrombine III
PPSB : Facteurs Prothrombine, Proconvertine, Stuart, anti Hémophilique B
DCI : Dénomination Commune Internationale
ESC : European Society of Cardiology
AHA : American Heart Association
ACC : American College of Cardiology
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
TCA : Temps de Céphaline Activée
TP : Taux de Prothrombine
INR : International Normalized Ratio
ISI : Index de Sensibilité Internationale
NYHA : New York Heart Association
ETT : Echocardiographie Transthoracique
ETO : Echocardiographie Transoesophagienne
TM : Time-Motion
PHT : Pressure Half-Time
IP : Index de Perméabilité
ITV : Intégrale Temps-Vitesse
tPA : Activateur tissulaire du Plasminogène
rtPA : Activateur recombinant du Plasminogène
ISPF : Institut de Statistiques de Polynésie Française
CHPF : Centre Hospitalier de Polynésie Française
RAA : Rhumatisme Articulaires Aigu
OAP : Oedème Aigu Pulmonaire

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	5
ABREVIATIONS.....	13
SOMMAIRE.....	14
INTRODUCTION.....	18
PARTIE I : GENERALITES.....	19
I. LES PROTHESES VALVULAIRES CARDIAQUES.....	20
I.1. Historique et évolution des prothèses valvulaires.....	20
I.2. Prothèses mécaniques.....	21
I.2.1. Caractéristiques générales.....	21
I.2.2. Prothèses à bille (« caged-ball design »).....	21
I.2.3. Prothèses à disque oscillant (« tilting-disc design »).....	22
I.2.4. Prothèses à double ailette (« hinged bileaflet design »).....	24
I.2.4.1. Prothèse Saint Jude Medical.....	24
I.2.4.2. Prothèse de Carbomedics.....	25
I.2.4.3. Prothèse Sorin-Bicarbon.....	25
I.2.4.4. Prothèse ATS (Advancing The Standard).....	26
I.3. Prothèses biologiques.....	26
I.3.1. Bioprothèses avec armature.....	26
I.3.2. Bioprothèses sans armature dites « Stentless ».....	26
I.3.3. Homogreffes.....	27
I.3.4. Autogreffes.....	27
I.3.5. Caractéristiques communes aux bioprothèses.....	28
I.4. Performances valvulaires.....	28
I.4.1. Hémodynamique valvulaire.....	28
I.4.2. Thrombogénicité.....	29
I.5. Indications préférentielles des prothèses.....	30
I.6. Complications des prothèses.....	30
II. LE TRAITEMENT ANTICOAGULANT.....	31
II.1. Héparines.....	31
II.1.1. Héparines non fractionnées (HNF).....	31
II.1.2. Héparines de bas poids moléculaire (HBPM).....	32
II.1.3. Contre-indications des Héparines.....	33
II.1.3.1. Contre-indications absolues.....	33
II.1.3.2. Contre-indications relatives.....	33
II.1.4. Héparines et valves cardiaques.....	33
II.2. Anti Vitamines K (AVK).....	34
II.2.1. Pharmacologie et pharmacocinétique.....	34
II.2.2. Produits disponibles.....	34
II.2.3. Contre-indications des AVK.....	35
II.2.4. Surveillance des AVK.....	35
II.2.5. Complications des AVK.....	36
II.3. Anticoagulants et prothèses cardiaques.....	36
II.3.1. Cas des prothèses mécaniques.....	36
II.3.1.1. En postopératoire immédiat.....	36
II.3.1.2. Après la période postopératoire.....	37
II.3.2. Cas des prothèses biologiques.....	38

III.	LES THROMBOSES DE PROTHESE.....	40
III.1.	Fréquence	40
III.2.	Pathogénie de la thrombose de valve	40
III.3.	Gravité suivant le type de thrombose	42
III.4.	Diagnostic.....	42
III.4.1.	Diagnostic clinique.....	42
III.4.2.	Diagnostic biologique	43
III.5.	Examens d'imagerie	45
III.5.1.	Echographie cardiaque	45
III.5.1.1.	Echographie transthoracique (ETT)	45
III.5.1.1.1.	Anomalies de cinétique	45
III.5.1.1.2.	Mise en évidence directe du thrombus.....	45
III.5.1.1.3.	Doppler cardiaque	46
III.5.1.2.	Echographie transoesophagienne (ETO).....	48
III.5.2.	Limites et pièges de l'échographie cardiaque	49
III.5.2.1.	Obstruction physiologique.....	49
III.5.2.2.	Visualisation des thrombi	51
III.5.2.3.	Evaluation de la cinétique des éléments mobiles des prothèses aortiques	51
III.5.2.4.	Cas du pannus fibreux	51
III.5.3.	Fluoroscopie ou Radiocinéma de valve	52
III.5.3.1.	Eléments diagnostiques de la fluoroscopie.....	52
III.5.3.2.	Valeur diagnostique de la fluoroscopie	52
III.5.3.3.	Fluoroscopie et valeur pronostique.....	53
III.5.4.	Scanner cardiaque	54
III.6.	Diagnostics différentiels de la thrombose de valve	55
III.6.1.	Pannus fibreux.....	55
III.6.2.	Endocardite infectieuse	56
III.6.3.	Occlusion par un cordage.....	56
III.7.	Cas particulier des thromboses de prothèses en période postopératoire après implantation	57
IV.	LES FIBRINOLYTIQUES	58
IV.1.	Introduction.....	58
IV.2.	Rappels pharmacologiques.....	58
IV.3.	Produits disponibles	59
IV.3.1.	Agents fibrinolytiques de 1 ^{ère} génération.....	59
IV.3.2.	Agents fibrinolytiques de 2 ^{ème} génération.....	60
IV.3.3.	Agents fibrinolytiques de 3 ^{ème} génération.....	60
IV.4.	Indications reconnues.....	61
IV.5.	Traitements associés.....	61
IV.6.	Contre-indications	62
IV.7.	Effets indésirables	62
IV.8.	Fibrinolyse dans les thromboses de valve cardiaque	63
V.	PRESENTATION DU TERRAIN D'ETUDE : LA POLYNESIE FRANCAISE	65
V.1.	Présentation générale.....	65
V.2.	Structures sanitaires.....	65
V.3.	Organisation des transferts en cas de non-disponibilité du traitement et dans l'urgence	65
V.4.	Particularité concernant les patients atteints de cardiopathie valvulaire	66

PARTIE II - NOTRE ETUDE	67
I. METHODES	69
I.1. Introduction	69
I.2. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	69
I.3. Evaluation de la fibrinolyse	69
I.3.1. Analyse hémodynamique.....	70
I.3.2. Analyse clinique	70
I.3.3. Etude des complications de la fibrinolyse	71
I.3.4. Recherche de facteurs de risque de non-efficacité hémodynamique ou de complications 71	
I.3.5. Méthode statistique.....	72
II. RESULTATS.....	73
II.1. Patients.....	73
II.2. Prothèses valvulaires.....	73
II.3. Présentation clinique et Diagnostic.....	74
II.4. Protocoles de fibrinolyse	75
II.5. Efficacité du traitement fibrinolytique.....	76
II.5.1. Analyse hémodynamique et clinique.....	76
II.5.2. Recherche de facteurs influant sur l'efficacité.....	76
II.6. Complications	77
II.6.1. Complications hémorragiques.....	78
II.6.2. Complications emboliques	78
II.6.3. Décès	78
II.6.4. Recherche de facteurs de risque de complications.....	79
II.7. Evolution.....	79
II.8. Cas des récidives.....	79
PARTIE III : DISCUSSION	81
I. INTRODUCTION.....	82
II. PRESENTATION CLINIQUE ET FACTEURS FAVORISANT DE THROMBOSES DE VALVE	83
II.1. Position de la prothèse	83
II.2. Présentation clinique de la thrombose de valve.....	83
II.3. Anticoagulation.....	84
II.4. Fibrillation auriculaire	84
III. EFFICACITE ET SECURITE DE LA THROMBOLYSE.....	88
III.1. Efficacité hémodynamique.....	88
III.2. Critère combiné hémodynamique et clinique.....	89
III.3. Mortalité de la fibrinolyse	89
IV. FACTEURS ASSOCIES AUX SUCCES / ECHEC.....	90
IV.1. Sexe du patient	90
IV.2. Type de prothèse et symptomatologie initiale.....	90
IV.3. Type de fibrinolytique.....	91
IV.4. Hémoglobine.....	91
V. PHENOMENE D'OUVERTURE RETARDEE	92
VI. COMPLICATIONS	93
VI.1. Incidence dans les séries	93
VI.2. Facteurs de risque de complications emboliques.....	93
VI.3. Facteurs de risque de complications hémorragiques.....	94
VI.4. Délai de survenue des complications	94
VII. RECIDIVES DE THROMBOSE APRES FIBRINOLYSE	94

VIII.	COMPARAISON AVEC LE TRAITEMENT CHIRURGICAL	95
VIII.1.	Etudes comparatives et méta-analyses	95
VIII.2.	Séries de cas.....	97
IX.	RECOMMANDATIONS.....	98
IX.1.	Prévention.....	98
IX.2.	Diagnostic.....	98
IX.3.	Stratégie thérapeutique.....	99
IX.4.	Traitement fibrinolytique	100
IX.4.1.	Produits disponibles et protocoles	100
IX.4.2.	Complications de la fibrinolyse	100
IX.4.2.1.	Embolies systémiques.....	100
IX.4.2.2.	Complications hémorragiques	100
IX.4.3.	Fibrinolyse et traitement anticoagulant.....	101
IX.5.	Traitement chirurgical.....	101
IX.6.	Cas des thromboses non obstructives.....	101
X.	LIMITES DE L'ETUDE	103
X.1.	Petite série rétrospective, monocentrique.....	103
X.2.	Différents types de fibrinolytiques	103
X.3.	Pas d'ETO / Fluoroscopie systématique.....	103
X.4.	Evaluation de thromboses obstructives seules.....	103
X.5.	Pas de comparaison avec la chirurgie.....	104
	CONCLUSION	105
	ANNEXE	106
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	108
	SERMENT D'HIPPOCRATE	114

INTRODUCTION

Les thromboses de valve cardiaque représentent une complication rare mais sont parmi les plus graves chez les patients porteurs de prothèse mécanique, avec une morbidité importante et une mortalité pouvant atteindre plus de 40%. La thrombose obstructive est une situation engageant le pronostic vital du patient à très court terme et nécessite une prise en charge thérapeutique urgente. Deux traitements curatifs peuvent être proposés en urgence : le traitement chirurgical consistant en une thrombectomie et/ou un remplacement valvulaire et le traitement médical par fibrinolyse systémique, chacun étant grevé d'un taux de morbi-mortalité relativement élevé.

La comparaison du traitement fibrinolytique au traitement chirurgical dans les thromboses de valve a toujours été effectuée de manière indirecte, fondée sur l'analyse d'études non contrôlées et de séries de cas. Peu d'études ont évalué la fibrinolyse systémique comme traitement de première intention et aucune ne l'a évaluée en tant que seule thérapeutique disponible en urgence.

Dans notre étude, nous avons évalué l'efficacité et la sécurité de la fibrinolyse en première intention dans la thrombose obstructive aiguë de prothèse dans une population ne disposant pas de centre de chirurgie cardiaque et donc de la possibilité de bénéficier du traitement chirurgical.

PARTIE I : GENERALITES

I. LES PROTHESES VALVULAIRES CARDIAQUES

I.1. HISTORIQUE ET EVOLUTION DES PROTHESES VALVULAIRES

Les premières recherches sur les prothèses valvulaires cardiaques ont débuté au milieu du XXe siècle avec mise au point dans les années 1960, de la première prothèse de valve cardiaque ce qui a constitué une révolution sur le plan médical car permettant, pour la première fois, un traitement curatif des valvulopathies dont le pronostic était sévère.

Le premier remplacement valvulaire mitral est réalisé par Braunwald et Morrow en 1960 et, au cours de la même année, Harken implante avec succès les premières prothèses à bille en position aortique et Albert Starr en position mitrale. La prothèse à bille dite de Starr-Edwards s'impose comme la prothèse de référence au cours de la décennie 1960-1970.

Parallèlement se développe l'utilisation de tissus biologiques avec Ross qui plantera les premières homogreffes humaines dès 1962. Binet et Carpentier implantent la première hétérogrefe porcine en 1965 avec des résultats décevants dans un premier temps avant que Carpentier en améliore la technologie. Le montage sur une armature ou stent rend facilement reproductible l'implantation chirurgicale de ces hétérogreffes, dénommées dès lors « bioprothèses ».

La technologie des prothèses mécaniques évolue conjointement avec de nouveaux concepts mécaniques et l'utilisation de nouveaux matériaux :

- les prothèses à axe pivotant, avec pour chef de file le modèle Björk-Shiley,
- puis les valves à double ailette, de modèle-type Saint Jude Medical.

Les bioprothèses évoluent également au cours de la même période 1970-1980, avec substitut de péricarde bovin pour réaliser les bioprothèses péricardiques : modèle de Ionescu, abandonné en raison de déchirures tissulaires prématurées, puis modèle Carpentier-Edwards, baptisé secondairement Perimount, qui reste un modèle d'actualité. En marge de ces bioprothèses montées sur stent, des travaux sont menés sur le concept d'hétérogrefe sans armature dite Stentless.

Par la suite, dans les années 1980-2000, les travaux visent à améliorer les performances hémodynamiques, à améliorer la biocompatibilité, à réduire la thrombogénicité et à optimiser la durabilité des matériaux. De très nombreux modèles ont été construits et souvent modifiés, et une grande partie d'entre eux a été retirée du marché car source de complications précoces (thromboses, performance défectueuse) ou de défaillances structurelles.

Globalement 10 000 interventions de remplacement valvulaire sont réalisées chaque année en France (60 000 aux Etats-Unis) avec une répartition qui se modifie, en raison du vieillissement global de la population, pour une majorité d'implantations de bioprothèses par rapport aux valves mécaniques.

I.2. PROTHESES MECANIQUES

I.2.1. CARACTERISTIQUES GENERALES

Les prothèses mécaniques comportent les structures suivantes :

- un anneau rigide, circulaire
- une collerette de suture qui permet de les solidariser à l'anneau valvulaire
- un système d'occlusion et d'ouverture.

Tous ces paramètres peuvent être modifiés de façon à optimiser l'hémodynamique, à limiter la thrombogénicité et à augmenter la durabilité. Le système d'occlusion définit les trois grands groupes de prothèses mécaniques : valves à bille (et à cage), valves à disque oscillant, valves à double ailette, ces dernières étant actuellement de très loin les plus utilisées. Nous allons successivement présenter ces différents groupes de prothèses (source : *Encycl. Méd. Chir-Cardiologie 11-013*).

I.2.2. PROTHÈSES À BILLE (« CAGED-BALL DESIGN »)

Le chef de file est la prothèse de Starr-Edwards de type cage à bille (figure 1). L'avantage majeur est la simplicité du système, facile à réaliser, robuste et dépourvu d'impératif d'orientation pour chaque position d'implantation. Les inconvénients sont le haut profil de la structure et le caractère obstructif du système avec un flux d'entrée se répartissant

symétriquement autour de la bille et atteignant une grande vitesse avec turbulences importantes (figure 6). Ces prothèses ont donc une performance hémodynamique médiocre, surtout dans les petits diamètres. Le risque thromboembolique est estimé plus élevé que pour les valves à disque ou à ailettes. La durabilité est cependant excellente.

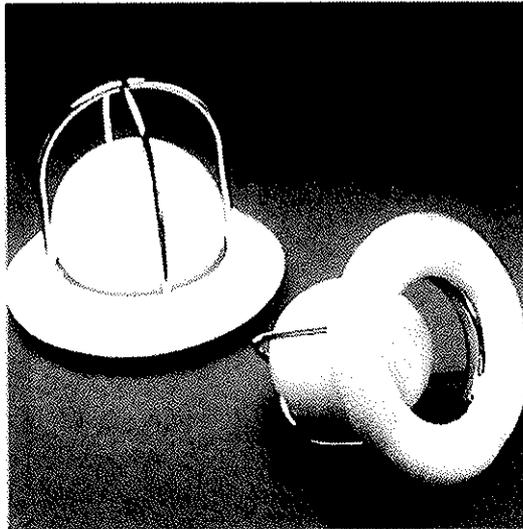


Figure 1. Valve de Starr-Edwards de 1966 (Cardiopathies valvulaires acquises-Acar)

Actuellement cette valve est peu implantée, sauf dans les pays en voie de développement en raison de son coût peu élevé.

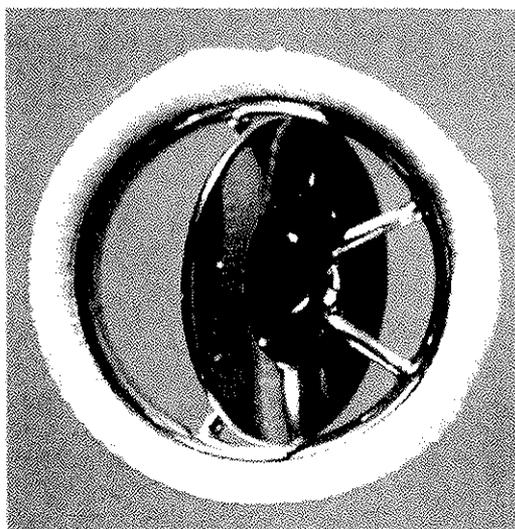
1.2.3. PROTHESES A DISQUE OSCILLANT (« TILTING-DISC DESIGN »)

Elles ont été conçues pour réduire les deux inconvénients majeurs des valves à bille : le haut profil et le gradient transvalvulaire élevé. L'avantage est de créer une valve de profil réduit, avec un flux central se répartissant de façon asymétrique dans les deux orifices d'ouverture. La performance hémodynamique dépend avant tout de deux facteurs :

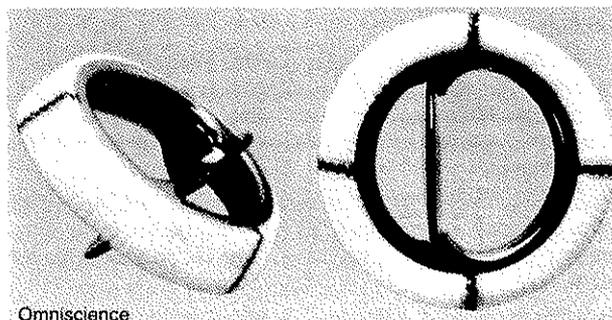
- le ratio entre les surfaces des deux orifices qui reste un compromis entre l'optimisation d'un grand orifice d'ouverture et le maintien d'un lavage du petit orifice pour réduire le risque thrombotique
- et la potentialité d'ouverture maximale, l'ouverture pouvant n'être que partielle, notamment en position mitrale chez un sujet en arythmie.

Les inconvénients liés aux contraintes mécaniques de cette prothèse sont les détériorations structurelles et la nécessité d'optimiser l'orientation de la prothèse sur l'orifice

d'implantation : orientation de la grande ouverture du disque vers la paroi postérieure du ventricule en position mitrale, vers la sigmoïde aortique non coronaire en position aortique.



**Figure 2. Valve de Björk-Shiley
(Cardiopathies valvulaires acquises-Acar)**



**Figure 3. Valve Omniscience (Cardiopathies
valvulaires acquises-Acar)**

Introduit en 1969, le modèle de Björk-Shiley (figure 2) est le chef de file des prothèses à disque oscillant. Pour certains modèles, de nombreux cas de fractures d'arceaux sont survenus, ce qui a conduit à retirer définitivement en 1986, les modèles convexo-concaves impliqués. Par la suite, ces prothèses ont changé de dénomination devenant successivement Sorin-Monostruct, Sorin-Monocast, Carbocast, Allcarbon.

Les autres types de prothèse sont la prothèse Medtronic-Hall qui possède une excellente performance hémodynamique et le modèle Omniscience (Omnicarbon) secondairement modifié (Omniscience II) (figure 3), dérivés du modèle plus ancien de Lillehei-Kaster.

Ces prothèses sont radio-opaques et orientables. La performance hémodynamique est satisfaisante. La thrombogénicité faible a été prouvée lors de l'étude coopérative du protocole AREVA qui comportait des prothèses SJM et des prothèses Omniscience mais ces prothèses sont actuellement supplantées par les valves à double ailette.

1.2.4. PROTHESES A DOUBLE AILETTE (« HINGED BILEAFLET DESIGN »)

Les prothèses à double ailette sont destinées à optimiser les performances hémodynamiques. Le concept est relativement ancien puisque les premiers modèles ont été conçus dans les années 1960 mais le problème qui se posait était celui de la zone charnière des ailettes, point critique affectant le degré d'ouverture et de fermeture des ailettes et surtout zone de contrainte et d'usure. L'originalité apportée fut de remplacer les charnières fixes par des charnières où les disques devenaient mobiles sur un axe central (figure 4).

Pour toutes ces prothèses à ailettes, le flux est latéral quasi laminaire et se répartit, soit principalement dans les deux ouvertures latérales (type valve SJM), soit de façon quasi égale dans les trois ouvertures ménagées entre les deux disques (type valves Sorin-Bicarbon ou Edwards-Mira) (figure 6).

Lors de l'implantation des prothèses à double ailette, une orientation particulière est recommandée pour obtenir l'hémodynamique optimale : perpendiculaire au septum en position aortique, position anti-anatomique en position mitrale. La plupart des modèles actuels autorisent une rotation permettant une réorientation éventuelle après implantation.

1.2.4.1. Prothèse Saint Jude Medical

Implantée la première fois en octobre 1977, elle a obtenu l'agrément en 1983 et a servi de référence pour la plupart des autres valves introduites par la suite. En 2000, plus d'un million de prothèses de ce type ont été implantées.

L'anneau de l'orifice est en graphite, recouvert de carbone pyrolitique, de même que les deux hémivalves plates, semi-circulaires et radio-opaques. Elles ont un angle d'ouverture de 85°. Les pivots de maintien sont dessinés dans la face interne de deux surélévations de l'anneau. Des modifications successives ont été rapportées au modèle standard : modification du tissu de la collerette de suture, version orientable autorisant un repositionnement après implantation et amélioration de la surface utile de façon encore plus importante.

La prothèse SJM reste le modèle de référence historique pour les prothèses à double ailette avec des caractéristiques qui restent remarquables :

- hémodynamique performante
- faible thrombogénicité ayant amené à proposer une thérapeutique anticoagulante allégée
- excellente durabilité, établie au terme d'un suivi clinique particulièrement élevé.

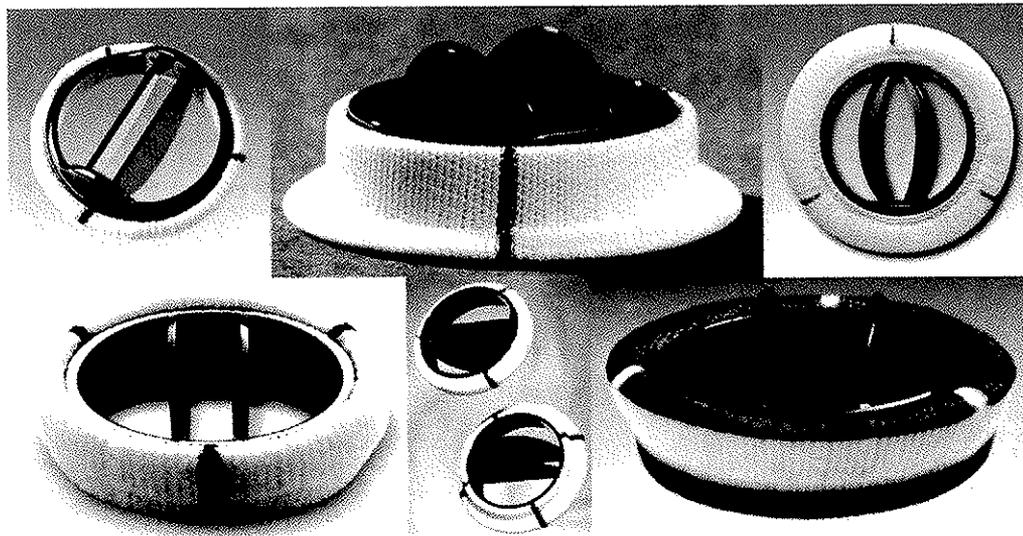


Figure 4. Prothèses à double ailette. De gauche à droite et de haut en bas, SJM, Carbomedics, Edwards Mira, ATS, Medtronic advantage, Carbomedics (Encycl. Med. Chir. Techniques chirurgicales thoraciques)

1.2.4.2. *Prothèse de Carbomedics*

Introduite en 1986, elle a obtenu l'agrément en 1994. Le nombre des implantations dépasse actuellement 300 000. L'ouverture maximale est de 78°. Le mécanisme des charnières est comparable à celui des prothèses SJM. Elle est également orientable. Globalement, les résultats sont voisins de ceux de la prothèse SJM en terme d'hémodynamique et de durabilité.

1.2.4.3. *Prothèse Sorin-Bicarbon*

Introduite en 1990, elle est largement implantée. Ses deux ailettes incurvées possèdent un angle d'ouverture de 80° avec un orifice en ouverture divisé en trois zones de flux identique.

1.2.4.4. *Prothèse ATS (Advancing The Standard)*

Introduite en 1992, elle a été conçue par les mêmes ingénieurs que ceux de la valve SJM. Chaque ailette s'ouvre à 85° avec une amplitude de 60°. La prothèse est orientable et radio-opaque. L'originalité réside dans la conception des zones de pivots, à type d'hémisphères lisses sans aucune zone de récessus, en faveur d'un meilleur lavage.

Les autres modèles de prothèse à double ailette sont les prothèses Edwards-Mira, Duromedics (Tekna-Edwards), ON-X, Jyros, Advantage (Medtronic)... et d'autres sont en cours d'étude.

I.3. PROTHESES BIOLOGIQUES

Elles se répartissent en 3 groupes : les hétérogreffes ou bioprothèses, les homogreffes et les autogreffes. Les bioprothèses se répartissent elles-mêmes en bioprothèses avec armature ou sans armature (stentless) (figure 5).

I.3.1. BIOPROTHESES AVEC ARMATURE

Elles représentent plus de 90% des bioprothèses implantées, la technique chirurgicale étant parfaitement standardisée. Composées de 3 cusps et d'un anneau métallique constituant le support et lui-même habillé, elles peuvent être de deux types, selon la nature du tissu utilisé :

- porcine, réalisées à partir de valves aortiques de porc. Ce sont les modèles de Carpentier-Edwards, Hancock, Medtronic Intact et Mosaic. Il existe d'autres modèles retirés du marché pour des problèmes de détérioration prématurée : Angell-Shiley, Liotta...
- péricardiques, réalisées à partir de tissu péricardique de veau : Ionescu-Shiley et Hancock péricardique (Vascor) retirées du marché en raison de déchirures tissulaires, Carpentier-Edwards Perimount et Mitroflow.

I.3.2. BIOPROTHESES SANS ARMATURE DITES « STENTLESS »

Seulement implantées en position aortique, elles présentent l'avantage théorique d'une meilleure hémodynamique du fait de la suppression de l'encombrement par le stent et

de la conservation de la dynamique du culot aortique. Contrairement aux bioprothèses avec stent, la mise en place est opérateur-dépendante avec plusieurs techniques d'implantation décrites. Parmi ces prothèses, on distingue le modèle Freestyle en tissu porcine et le modèle péricardique Sorin-Pericarbon.

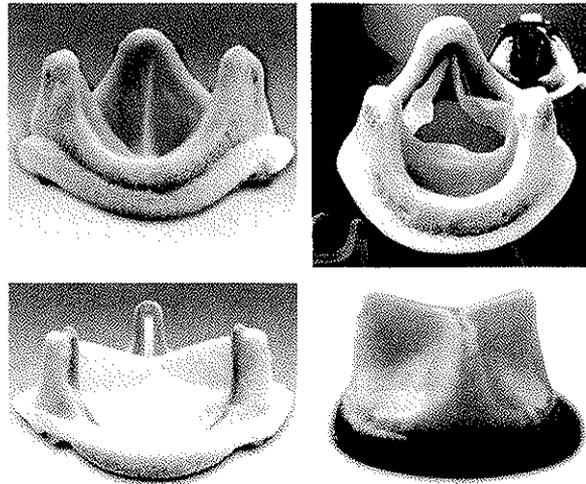


Figure 5. Modèles de bioprothèses, de gauche à droite et de haut en bas, Carpentier-Edwards SAV, Medtronic Mosaic, Carpentier Edwards Perimount, Mitroflow (Encycl. Méd. Chir. Techniques chirurgicales thoraciques)

1.3.3. HOMOGREFFES

Ce sont des valves essentiellement aortiques, plus rarement mitrales ou pulmonaires, prélevées chez l'homme. Elles ne sont pas montées sur un support prothétique et elles présentent l'avantage d'être plus résistantes à l'infection. Leur durabilité semble meilleure que celles des bioprothèses, sauf avant 40 ans.

1.3.4. AUTOGREFFES

Prélevées sur le patient lui-même, elles sont issues de la valve pulmonaire ou du péricarde et semblent particulièrement indiquées chez le sujet jeune, de par leur longévité.

I.3.5. CARACTERISTIQUES COMMUNES AUX BIOPROTHESES

Les bioprothèses possèdent l'avantage de bonnes performances hémodynamiques (faible gradient) et l'absence de nécessité de traitement anticoagulant après la période d'épithélisation de la prothèse soit 3 mois post-implantation, sauf en cas de facteurs de risque particulier (cf. indications du traitement) ou en cas d'autres indications de mise sous anticoagulants. Leur inconvénient est leur dégénérescence progressive et obligatoire par calcification et/ou déchirure nécessitant souvent la réintervention entre 8 et 20 ans après la chirurgie.

I.4. PERFORMANCES VALVULAIRES

I.4.1. HEMODYNAMIQUE VALVULAIRE

La dynamique du flux transvalvulaire doit être constante, laminaire, sans provoquer d'altération des composants du sang qui la traversent. Les facteurs qui affectent l'hémodynamique sont la résistance à l'écoulement (design de la valve), la rigidité des matériaux et le rapport de l'orifice valvulaire par rapport à l'anneau. Tous les composants valvulaires interviennent dans ces limitations : anneau, armature, mécanismes d'ouverture-occlusion, collerette. On peut définir pour chaque type de prothèse :

- la surface anatomique de l'anneau du patient
- la surface géométrique orificielle de la valve d'après le diamètre interne donné par le fabricant
- le diamètre de l'orifice interne de la valve artificielle
- les gradients qui sont calculés au doppler à partir des vitesses de jet au niveau de la valve (gradient maximal) ou de la courbe spectrale des vitesses (gradient moyen)
- la surface orificielle effective, mesurée par équation de continuité et qui est fonction de l'hémodynamique du patient et du rapport de la taille de la prothèse sur la surface corporelle.

Toutes les valves à double ailette de même que la prothèse Medtronic-Hall et l'ensemble des bioprothèses semblent offrir d'excellentes performances hémodynamiques.

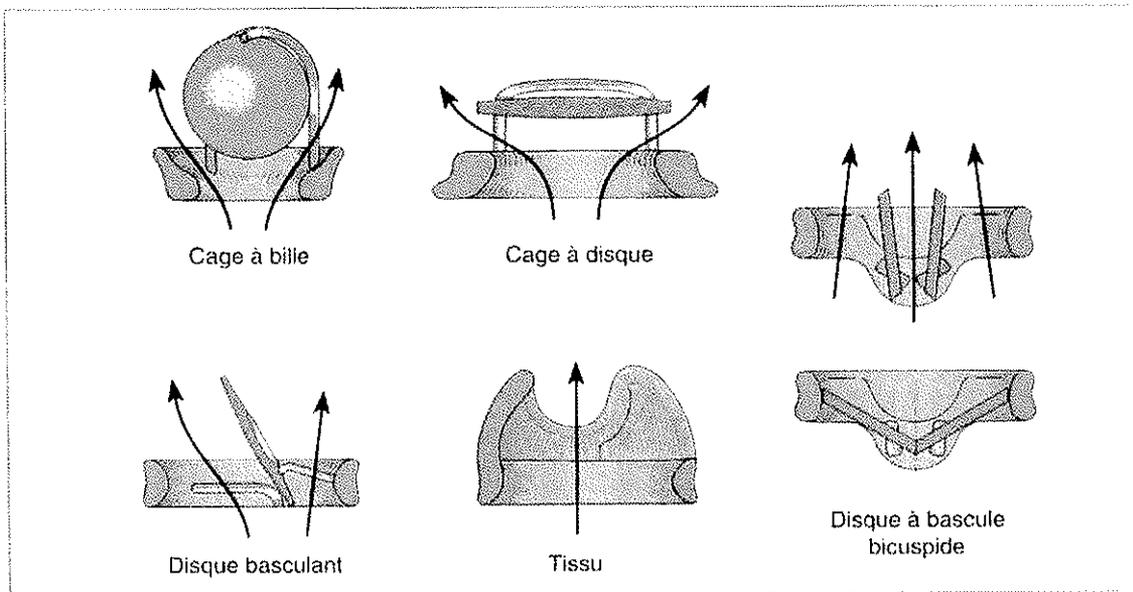


Figure 6. Profil hémodynamique des différentes prothèses (Echocardiographie clinique de l'adulte-Abergel)

1.4.2. THROMBOGENICITE

La thrombogénicité peut être définie comme la propriété qu'un matériau induise une activation de la coagulation à son contact. Si les bioprothèses ne nécessitent pas d'anticoagulation au long (sauf cas spécifiques), toutes les valves mécaniques actuelles sont assurément thrombogènes et nécessitent l'utilisation d'un traitement anticoagulant à vie, à moduler selon les conditions anatomiques, hémodynamiques et cliniques de l'hôte. Les principaux facteurs intervenant dans la thrombogénicité et liés à la valve sont le biomatériau utilisé, les flux dynamiques, la lubrification des zones charnières et le flux de lavage rétrograde contrôlé. Le flux rétrograde contrôlé correspond à la quantité de sang autorisée à circuler en sens inverse afin de permettre un lavage optimal des différentes parties de la valve. La lubrification, complémentaire au lavage, correspond aux mouvements des disques qui peuvent « essuyer », par leur action mécanique, les zones mal lavées proches des zones charnières. Ces éléments associés à certains facteurs thrombogéniques propres à l'hôte sont absolument fondamentaux dans l'origine de la complication grave que représente la thrombose de prothèse, responsable d'une morbi-mortalité majeure.

I.5. INDICATIONS PREFERENTIELLES DES PROTHESES

Les prothèses mécaniques seront préférentiellement implantées chez les patients :

- dont l'espérance de vie dépasse 10 ans donc d'âge inférieur à 65-70 ans,
- pour qui un traitement anticoagulant est rendu indispensable.

Les bioprothèses ont la priorité pour :

- les sujets âgés et les patients dont le traitement anticoagulant est contre-indiqué ou sera potentiellement mal suivi ou mal équilibré,
- les femmes désireuses de maternité pour lesquelles le traitement anticoagulant est à risque, après les avoir informées de la nécessité d'une réintervention à distance.

I.6. COMPLICATIONS DES PROTHESES

Les complications communes à l'ensemble des prothèses valvulaires sont :

- les thromboses de valves (complications atteignant très majoritairement les prothèses mécaniques)
- l'endocardite infectieuse
- la désinsertion de prothèse
- la dégénérescence de prothèse
- l'hémolyse mécanique entraînant une anémie
- les complications inhérentes aux traitements associés, principalement le traitement anticoagulant.

II. LE TRAITEMENT ANTICOAGULANT

Les anticoagulants forment un groupe de substances antithrombotiques possédant en commun la propriété de s'opposer à la formation d'un thrombus de nature fibrino-cruorique, en inhibant les processus de coagulation. En fonction de leur site d'action, on distingue deux grandes classes d'anticoagulants : les Héparines et les Anti Vitamines K (AVK).

II.1. HEPARINES

On distingue les héparines standard non fractionnées (HNF) et les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) (cf. tableau 1).

II.1.1. HEPARINES NON FRACTIONNEES (HNF)

Les HNF sont des glycosaminoglycanes polymères de haut poids moléculaire. Leur action anticoagulante s'exerce par l'intermédiaire d'un inhibiteur naturel de la coagulation, l'antithrombine III ou AT III. L'inhibition de la thrombine (facteur IIa) ne peut avoir lieu que si l'héparine se lie à la fois à l'AT III et à la thrombine. L'AT III possède un effet anti-Xa (inhibition des facteurs IXa, Xa et XIa) et un effet anti-IIa.

L'héparine standard ne peut être administrée qu'en intraveineux ou en sous-cutané. La demi-vie est de 90 min en intraveineux d'où une administration continue ou en injections rapprochées, et de 10 heures en sous-cutané autorisant une administration en 2 ou 3 injections par jour. La surveillance biologique de son efficacité s'effectue par les tests de coagulation tels que la mesure du temps de céphaline activée (TCA) qui doit être comprise entre 1,5 et 3 fois la valeur du témoin. En cas de complication hémorragique grave, l'antagoniste de l'héparine est le sulfate de protamine.

II.1.2. HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRE (HBPM)

Les HBPM ou héparines fractionnées sont obtenues par dépolymérisation de l'héparine standard, permettant d'obtenir des chaînes polysaccharidiques plus légères. Celles-ci inhibent surtout le facteur Xa et peu le facteur IIa.

Administrées également par voie parentérale, les HBPM possèdent une demi-vie plus longue, de 4 heures en intraveineux et de 12 à 20 heures en sous-cutané. L'évaluation de leur efficacité biologique passe par la mesure de l'activité anti-Xa, surveillance que l'on n'appliquera que dans certaines situations telles que les âges et poids extrêmes et en cas d'insuffisance rénale. Le sulfate de protamine ne neutralise qu'incomplètement les HBPM.

Tableau 1. Les différentes héparines disponibles

Type d'héparine	Dénomination Commune Internationale (DCI)	Nom Commercial	Voie d'administration
HNF	- Héparinate de sodium	Héparine	IV
	- Héparinate de calcium	Calciparine	SC
HBPM	- Daltéparine	Fragmine	SC
	- Enoxaparine	Lovenox	IV et SC
	- Nadroparine	Fraxiparine, Fraxodi	SC
	- Tinzaparine	Innohep	SC
	- Réviparine	Clivarine	SC

IV : intraveineux, SC : sous-cutané

II.1.3. CONTRE-INDICATIONS DES HEPARINES

II.1.3.1. Contre-indications absolues

- Allergie à l'héparine
- Hémorragie en cours ou récente notamment cérébro-méningée (< 2 semaines) ou viscérale (< 10 jours)
- Chirurgie neuro-ophtalmologique ou traumatisme crânien grave (< 3 semaines)
- Anomalies de l'hémostase (hémophilie, thrombopénie)
- Injections intramusculaires ou intra-articulaires récentes
- Dissection aortique

II.1.3.2. Contre-indications relatives

- Chirurgie récente
- Hypertension artérielle sévère ou non contrôlée
- Ulcère gastroduodénal évolutif
- Endocardite infectieuse (risque d'hémorragie sur anévrisme mycotique) sauf si prothèse valvulaire
- Péricardite.

II.1.4. HEPARINES ET VALVES CARDIAQUES

Bien que l'efficacité et la sécurité des HNF et des HBPM soient relativement bien étudiées dans la plupart des maladies cardiovasculaires telles que les pathologies coronarienne ou thromboembolique, l'utilisation des HBPM chez les patients porteurs de valve cardiaque mécanique reste encore controversée mais pas contre-indiquée avec des recommandations de classe IIb de l'European Society of Cardiology ESC (grade C), de l'American College of Cardiology ACC et de l'American Heart Association AHA (grade B) privilégiant l'usage des HNF sur ce terrain [1, 2]. Cette controverse provient d'un manque d'études contrôlées évaluant l'efficacité et la sécurité des HBPM [3].

II.2. ANTI VITAMINES K (AVK)

Les AVK appartiennent à deux familles :

- les coumariniques, dérivés de la coumarine
- les dérivés de l'indanedione.

II.2.1. PHARMACOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE

L'activité anticoagulante des AVK s'exerce indirectement par la baisse de la synthèse hépatique de certains facteurs de la coagulation, appelés PPSB, qui ont la propriété d'être vitamine K dépendants : facteur II (prothrombine), facteur VII (proconvertine), facteur X (Stuart), facteur IX (anti-hémophilique B). Le défaut de synthèse de ces facteurs est lié à une inhibition compétitive de la vitamine K par les AVK. Les AVK inhibent également la synthèse des protéines C et S. Ces anticoagulants peuvent être administrés par voie orale car ils bénéficient d'une forte absorption digestive, en quelques heures. On distingue des AVK à demi-vie courte et ceux à demi-vie longue (cf. tableau 2). Une durée d'action brève présente l'avantage d'une disparition rapide de l'effet anticoagulant alors qu'une longue durée d'action garantit une meilleure stabilité de l'anticoagulation.

II.2.2. PRODUITS DISPONIBLES

Tableau 2. Les différents types d'AVK disponibles

DCI	Nom et Dosage	Demi-vie (en heures)	Durée d'action (en jours)	Nombre de prises (par jour)	Posologie moyenne (en mg)
Acénocoumarol	Sintrom 4 mg Minisintrom 1 mg	8-9	2 à 3	2	2 à 10
Phénindione	Pindione 50 mg	8-9	1 à 2	2	50 à 100
Tioclomarol	Apegmone 4 mg	24	2 à 3	1	4 à 8
Fluindione	Previscan 20 mg	30	2 à 3	1	5 à 40
Warfarine	Coumadine 2 ou 5 mg	35 à 45	4 à 5	1	2 à 15

II.2.3. CONTRE-INDICATIONS DES AVK

- Allaitement
- Grossesse aux premier (encéphalopathie coumarinique) et troisième trimestres (risque hémorragique)
- Allergie au produit
- Hémorragie patente
- Ulcère gastroduodéal récent
- Hypertension artérielle maligne
- Péricardite
- Neurochirurgie ou chirurgie ophtalmologique récente
- AVC hémorragique récent
- Insuffisances hépatique ou rénale sévères

II.2.4. SURVEILLANCE DES AVK

Au-delà de la clinique, la surveillance de l'efficacité et de la sécurité du traitement par AVK s'effectue par étude de la coagulabilité par mesure du temps de quick -encore appelé taux de prothrombine ou TP- à partir duquel se détermine l'International Normalized Ratio ou INR. Du fait de l'absence d'homogénéité du TP due à la grande diversité des réactifs utilisés, l'étude de la coagulabilité du plasma d'un patient sous AVK est mieux évaluée en corrigeant le rapport du TP du patient sur le TP d'un plasma témoin en l'élevant à la puissance ISI ce qui définit au final l'INR.

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{TP patient}}{\text{TP plasma témoin}} \right)^{\text{ISI}}$$

L'ISI représente l'index de sensibilité internationale (compris entre 1 et 2,8) et exprime la sensibilité du réactif (thromboplastine) utilisé pour les mesures.

La valeur de l'INR d'un patient sous AVK diffère suivant l'indication pour laquelle le traitement a été instauré avec une cible généralement comprise entre 2 et 3 voire 4,5 dans certaines situations spécifiques.

II.2.5. COMPLICATIONS DES AVK

Les complications du traitement par AVK sont essentiellement d'ordre hémorragique et représentent la première cause de iatrogénie due aux médicaments. L'incidence des hémorragies sous AVK est de 7,5 à 16,5% par an pour une incidence d'hémorragies majeures entre 1 et 3% par an et fatales entre 0,25 et 0,65% par an. Les facteurs de risque d'hémorragie sous AVK sont :

- la forte variabilité de l'INR
- la non observance au traitement
- les interactions médicamenteuses
- les caractéristiques propres au patient : âge élevé, antécédents d'AVC, d'hémorragie digestive, d'insuffisance organique
- la longue durée du traitement.

Ce sont autant d'éléments à contrôler au maximum pour assurer la prévention de ces complications. L'éducation du patient sous AVK est une mesure fondamentale. La surveillance du traitement (dont le dosage de l'INR) est bien codifiée dans la littérature avec des algorithmes de prise en charge en cas de sous/surdosage. La prise en charge d'une hémorragie sous AVK nécessite le contrôle du foyer hémorragique avec la possibilité de neutraliser les anticoagulants par administration de vitamine K et, en cas de risque vital, par administration de facteurs de coagulation tels que le PPSB.

Les autres complications des AVK sont les réactions allergiques pour les dérivés de l'indanedione et les embryopathies chez la femme enceinte.

II.3. ANTICOAGULANTS ET PROTHESES CARDIAQUES

II.3.1. CAS DES PROTHESES MECANIQUES

II.3.1.1. En postopératoire immédiat

La prévention de la thrombose des valves mécaniques repose sur l'anticoagulation qui débute dès la période postopératoire immédiate. Il existe autant de protocoles que

d'équipes chirurgicales, ce qui témoigne de la difficulté d'obtenir, en pratique, une anticoagulation optimale. Son principe repose sur l'héparine intraveineuse débutée en postopératoire immédiat (H3 à H6) et qui est ajustée en fonction de l'objectif d'anticoagulation souhaité : TCA entre 2 et 3 fois le témoin selon le saignement et le risque thrombotique du patient. L'héparine intraveineuse postopératoire permet d'obtenir une anticoagulation d'emblée efficace, contrairement à la calciparine sous-cutanée, qui subit les aléas liés à sa résorption et dont le seuil d'efficacité n'est atteint qu'à partir de la deuxième injection. Le relais par AVK doit être entrepris dès que possible, en gardant en mémoire les risques liés à une réintervention potentielle (saignement) ou la nécessité de geste ou d'appareillage possible (mise en place d'un pace-maker). L'arrêt de l'héparine intervient quand l'INR atteint le seuil attendu. Les risques de surdosage sont maximaux durant cette période et la surveillance doit être accrue.

11.3.1.2. *Après la période postopératoire*

Le maintien à vie sous AVK du patient porteur de prothèse mécanique est impératif. La surveillance débute 48 heures après la première prise ; elle est quotidienne jusqu'à équilibration du traitement, hebdomadaire après la sortie de l'hôpital, puis mensuelle, et vise l'objectif d'INR défini. Les risques de thromboses sont majorés dans certaines situations et selon certains types de prothèses et doivent faire l'objet d'un traitement adapté. Les recommandations de l'ESC et l'ACC associée à l'AHA donnent les valeurs cibles à atteindre. Pour information, les récentes recommandations de l'ACC/AHA parues en septembre 2008 [2] sont rappelées.

Dans le cas des prothèses mécaniques en position aortique :

- en cas de prothèse à double ailette ou de modèle Medtronic-Hall, l'INR doit être compris entre 2 et 3 (Classe I, grade B)
- dans les autres modèles de prothèse à disque oscillant et dans les prothèses de type Starr-Edwards, l'INR doit être compris entre 2,5 et 3,5 (Classe I, grade B)
- dans les cas particuliers de situation à risque (cf. tableau 3), la cible doit être comprise entre 2,5 et 3,5 (Classe I, grade B)
- durant les 3 premiers mois en postopératoire, la cible doit être entre 2,5 et 3,5 (Classe IIa, grade C)

Dans le cas des prothèses mécaniques en position mitrale, l'INR doit se situer entre 2,5 et 3,5 quel que soit le type de prothèse (Classe I, grade C).

Ces recommandations préconisent également l'administration conjointe de 75 à 100 mg d'aspirine chez tous les patients porteurs de valve mécanique sauf si contre-indication ou situation à risque hémorragique. Ce traitement antiagrégant plaquettaire se justifie par une diminution du risque thromboembolique dû à la présence de la prothèse, et une diminution de mortalité due aux maladies cardiovasculaires. L'ACC/AHA recommande même l'utilisation du clopidogrel en association aux AVK ou alors une augmentation de la cible de l'INR entre 3 et 4,5 chez les patients à haut risque thrombotique (cf. tableau 3) si l'aspirine ne peut pas être utilisée (Classe IIb, grade C).

Tableau 3. Facteurs de risque nécessitant une adaptation de l'INR

Facteurs de risque thromboembolique
- Fibrillation auriculaire
- Dysfonction ventriculaire gauche
- Antécédents d'épisode thromboembolique
- Etat d'hypercoagulabilité, notamment grossesse

II.3.2. CAS DES PROTHESES BIOLOGIQUES

Les prothèses biologiques possèdent également un risque de complications thromboemboliques, spécialement dans les 3 premiers mois après implantation et en cas de bioprothèse en position mitrale. Même si certaines équipes chirurgicales utilisent uniquement de l'aspirine dans les 3 mois qui suivent l'implantation d'une bioprothèse aortique, les recommandations de l'ACC/AHA préconisent la mise sous AVK durant cette période, pour toutes les bioprothèses quelle que soit la position (Classe IIa, grade C). Le relais entre l'héparine et les AVK se gèrera comme pour les prothèses mécaniques.

Après cette période de 3 mois, le traitement antithrombotique est assuré par aspirine à faible dose (Classe I, grade C) sauf en cas de risque thrombotique augmenté (fibrillation

auriculaire, antécédent thromboembolique, état d'hypercoagulabilité, et pour certains, dysfonction ventriculaire gauche sévère avec fraction d'éjection inférieure à 30%), où les recommandations préconisent la mise sous traitement anticoagulant au long cours avec INR entre 2 et 3 (Classe I, grade C) en plus du traitement par aspirine (Classe I, grade B).

III. LES THROMBOSES DE PROTHESE

Une thrombose valvulaire est définie par tout thrombus se situant à proximité de la valve ou attaché à la valve, interférant avec le fonctionnement valvulaire et qui n'est pas en rapport avec une infection.

III.1. FREQUENCE

Son incidence est estimée entre 3 et 4% /patient/année pour les valves mécaniques, avec un taux qui peut s'élever à 13 % durant la première année d'implantation et à 20% pour les prothèses implantées en position tricuspide. L'incidence est de 0,2% /patients/année en position aortique et 0,4% /patients/année en position mitrale. Les thromboses de valve surviennent plus fréquemment chez les femmes.

La survenue de thrombose sur prothèse à double ailette est moins fréquente en raison de leur meilleur profil hémodynamique. De plus, il est rare que la thrombose bloque simultanément les deux ailettes, si bien que le tableau clinique est souvent moins grave avec ce type de prothèse. Le délai de survenue de thrombose de valve est extrêmement large variant de quelques jours à plusieurs années mais la première année postopératoire est une année à risque. Ainsi, dans la série de Deviri et al. [4] concernant 100 patients opérés pour thrombose de prothèses, 24% survenaient pendant la première année, 13% pendant la deuxième, 15% pendant la troisième et 16% pendant la quatrième année après le remplacement valvulaire. Au-delà, la fréquence des thromboses de prothèse décroissait de 2 à 6% par an.

III.2. PATHOGENIE DE LA THROMBOSE DE VALVE

La formation de thrombose valvulaire est liée à plusieurs facteurs (cf. tableau 4) :

- la surface et les autres éléments thrombogènes de la prothèse
- le flux sanguin transprothétique altéré
- l'anticoagulation inadéquate ou les causes d'hypercoagulabilité
- la situation mitrale ou tricuspide de la valve.

Les facteurs perturbant le flux hémodynamique et favorisant la thrombose sont :

- la dilatation et dysfonction contractile de l'oreillette gauche
- la fibrillation atriale
- la dysfonction systolique du ventricule gauche (altération de la fraction d'éjection)
- les doubles remplacements valvulaires
- la chirurgie associée de l'aorte ascendante et les coronaropathies associées.

La présence d'un épisode infectieux dans les semaines précédentes a été notée chez 20% des patients victimes de thrombose de valve cardiaque [5] suggérant que l'inflammation et l'infection constituent des facteurs prothrombotiques [6, 7]. L'augmentation du taux de fibrinogène plasmatique et de l'agrégabilité plaquettaire sont des phénomènes déjà connus chez les patients porteurs de prothèse cardiaque [8].

Tableau 4. Pathogénie de la thrombose de valve

Interaction moléculaire entre les éléments plasmatiques et la prothèse	<ul style="list-style-type: none"> • Adsorption de protéines plasmatiques • Protéines adhésives (fibrinogène, fibronectine, facteur von Willebrand, vitronectine, thrombospondine)
Flux sanguin transprothétique	<ul style="list-style-type: none"> • Flux turbulent avec forces de cisaillement et recirculation d'aval • Hémolyse infraclinique avec formation d'ADP et activation du facteur plaquettaire de type 4, de la thrombomoduline et du système de coagulation
Anticoagulation inadéquate	<ul style="list-style-type: none"> • Non observance • Sous dosage • Interactions médicamenteuses
Causes d'hypercoagulabilité	<ul style="list-style-type: none"> • Stase sanguine par bas débit • Grossesse • Déshydratation • Tumeurs malignes • Maladies systémiques ou inflammatoires • Endothélisation incomplète de l'anneau

III.3. GRAVITE SUIVANT LE TYPE DE THROMBOSE

Il existe 2 formes de thromboses :

- les thromboses occlusives : formes suraiguës avec blocage partiel ou complet de l'élément mobile de la prothèse. Ces thromboses entraînent une mortalité très élevée à très court terme par arrêt cardiocirculatoire ou choc cardiogénique réfractaire, qui peut atteindre plus de 40% malgré une prise en charge thérapeutique adaptée [9].

- les thromboses non occlusives : plus insidieuses, le jeu de l'élément mobile n'étant pas entravé. Elles constituent néanmoins une urgence du fait du risque embolique (AVC...) ou d'évolution possible vers une thrombose obstructive.

III.4. DIAGNOSTIC

III.4.1. DIAGNOSTIC CLINIQUE

Une thrombose de valve peut se faire selon plusieurs modes : progressivement sans signes cliniques pathognomoniques ou brutalement sans signes prémonitoires spécifiques. Sa gravité est fonction du type de valve, de sa localisation et du degré de la thrombose.

Les symptômes pouvant révéler une thrombose de valve sont variés. La dyspnée classifiée, selon sa gravité, en stades I à IV établis par la New York Heart Association (NYHA). Les stades I et II correspondent en général à des thromboses non obstructives. Les stades III et IV révèlent souvent une obstruction à haut risque d'évolution péjorative par défaillance hémodynamique se manifestant par une syncope, un œdème aigu pulmonaire (OAP), un choc cardiogénique voire un arrêt cardiocirculatoire ou une mort subite.

Les autres symptômes évocateurs de thrombose prothétique sont ceux causés par les embolies artérielles systémiques, parfois multiples, pouvant entraîner la mise en jeu du pronostic vital : accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral ischémique constitué, ischémie aiguë de membre, infarctus rénal, cardiaque ou mésentérique. Enfin le

patient ou son entourage, peuvent remarquer d'eux-même une modification des bruits de la prothèse.

Mais le piège est que 9 à 10% des patients porteurs d'une thrombose de valve sont asymptomatiques [4].

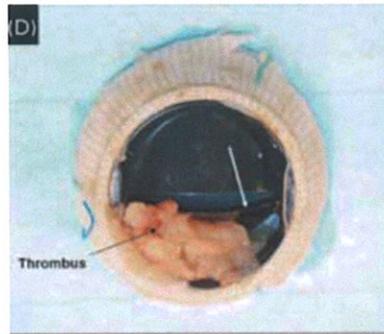
L'interrogatoire demeure primordial avec en premier lieu l'évaluation des facteurs de risque (cf. pathogénie de la thrombose de valve). La première interrogation sera évidemment celle du statut anticoagulant du patient en vérifiant l'observance au traitement et surtout la valeur des INR effectués les semaines précédentes. Un niveau d'anticoagulation infra thérapeutique est un élément fortement en faveur du diagnostic de thrombose.

L'examen clinique est dominé par l'auscultation cardiaque avec recherche d'une diminution ou abolition des bruits d'ouverture et de fermeture de la prothèse, d'une majoration du souffle éjectionnel systolique au foyer aortique (prothèse aortique), de l'apparition d'un roulement diastolique au foyer mitral (prothèse mitrale), d'un souffle de régurgitation (d'insuffisance mitrale ou aortique) si l'élément mobile se bloque à demi-ouvert ou demi-fermé. Toute modification, disparition ou apparition de bruit ou souffle non connu possède une grande valeur diagnostique.

III.4.2. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Aucun examen biologique n'est spécifique de la thrombose de valve. Les bilans biologiques de routine peuvent mettre en évidence un défaut d'anticoagulation avec INR inférieur au minimum recommandé tout en sachant que ceci n'est pas pathognomonique de thrombose, qu'un INR normal n'exclut pas le diagnostic et qu'un INR très élevé (hypocoagulation profonde) peut être en rapport avec une défaillance hépatique dans le cadre d'une thrombose obstructive grave avec état de choc et défaillance polyviscérale. Les autres anomalies biologiques constatées peuvent être, de manière non spécifique, une anémie hémolytique de cause mécanique, un syndrome inflammatoire et des anomalies liées au retentissement de la thrombose : élévation du brain natriuretic peptide témoignant de l'insuffisance cardiaque engendrée, élévation de la troponine en cas d'embolie coronaire.

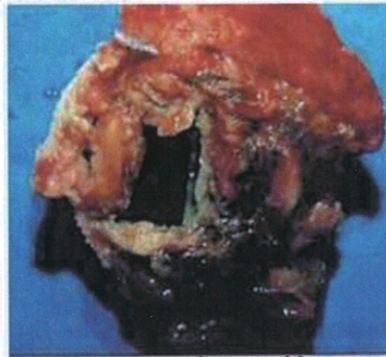
Dans une étude de Nakamura [10], l'augmentation des fragments 1 et 2 de prothrombine, ainsi que du complexe thrombine-antithrombine, marqueurs non modifiés par un traitement antiagrégant plaquettaire, est un témoin peu spécifique mais prédictif d'un risque précoce de thrombose valvulaire.



Prothèse à double alette



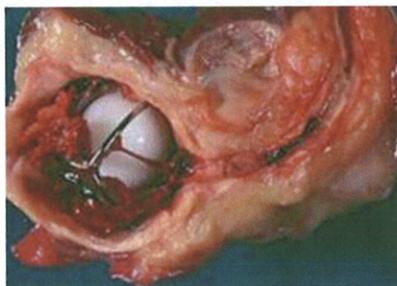
thrombus localisé à un picot, bloquant le jeu d'une alette



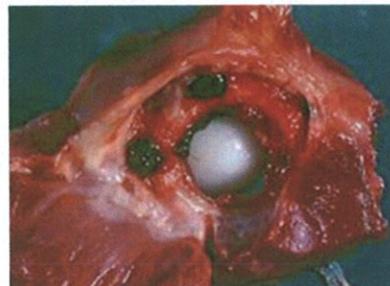
thrombose extensive envahissant toute la prothèse posée 2 mois auparavant

Figure 7. Images de thromboses de prothèse à double alette

Prothèse de Starr en position aortique



vue aortique avec ouverture longitudinale du tronc coronarien gauche envahi par la trombose,



vue ventriculaire, avec quelques foyers de trombose.

Figure 8. Thrombose de prothèse Starr-Edwards aortique

III.5. EXAMENS D'IMAGERIE

III.5.1. ECHOGRAPHIE CARDIAQUE

L'échographie cardiaque occupe une place capitale pour le diagnostic et l'évaluation des thromboses de prothèse.

III.5.1.1. Echographie transthoracique (ETT)

Les signes échographiques directs ne sont mis en évidence que dans 50 % des cas.

III.5.1.1.1. Anomalies de cinétique

Elles constituent le premier signe majeur. La limitation de la cinétique prothétique se manifeste par des mouvements retardés ou incomplets de l'élément mobile de la prothèse. Elle est plus facilement mise en évidence en cas de prothèse à ailette et dans les prothèses en position mitrale. Le mode bidimensionnel permet cette analyse surtout dans les incidences parasternale petit axe et apicale 4 cavités. Dans le cas des prothèses à disque oscillant, ce dernier est fréquemment bloqué en position intermédiaire par le thrombus. Pour les prothèses à double ailette, on retrouve une immobilité le plus souvent complète d'une des deux ailettes, parfois associée à la réduction de la cinétique de la seconde ailette. Le mode Time Motion ou TM garde son intérêt pour les prothèses à disque oscillant ou à bille avec les « anciens signes » suivants : diminution de la vitesse d'ouverture, arrondissement des angles d'ouverture et de fermeture, retard à l'ouverture, distance anormale entre cage et bille.

III.5.1.1.2. Mise en évidence directe du thrombus

Il n'est retrouvé que 40 % des cas dans certaines séries [11] et nécessite une recherche minutieuse dans toutes les incidences. Le thrombus peut siéger sur l'une ou l'autre face de la prothèse, le plus souvent au niveau de la cavité où règnent les pressions les plus basses. Il s'agit d'une masse plus ou moins arrondie, dont l'échogénicité est plus faible que l'anneau prothétique, et qui est souvent légèrement mobile. Les thrombi retrouvés sur le versant ventriculaire des prothèses mitrales sont facilement mis en évidence en ETT, à

l'inverse des thrombi sur le versant auriculaire, pourtant plus fréquents, qui seront mieux retrouvés en échographie transoesophagienne ETO. Pareillement, les thrombi sur prothèses aortiques sont plus difficiles à visualiser en ETT qu'en ETO.

Ces deux signes directs sont souvent insuffisants car peu sensibles. En effet, les prothèses modernes dites à bas profil, ont des clapets de petite taille qui dépassent à peine le plan de l'anneau lors de l'ouverture, et sont donc difficilement analysables. D'autre part, la prothèse génère des artefacts et des cônes d'ombre qui peuvent gêner considérablement l'interprétation des images obtenues par ETT.

III.5.1.1.3. *Doppler cardiaque*

Le Doppler cardiaque couplé à l'ETT est d'un apport essentiel (figure 9).

Le Doppler couleur peut mettre en évidence des anomalies de flux : jet antérograde turbulent (aliasing), plus ou moins étroit et désaxé, moulant parfois l'image anormale du thrombus, voire jet rétrograde pathologique témoignant de l'absence d'étanchéité des clapets. Le diamètre du jet antérograde au niveau de l'anneau au Doppler couleur est significativement réduit s'il est inférieur à 12 mm ou manquant en cas de prothèse à double ailette.

Le Doppler pulsé et surtout continu est également fondamental en révélant le caractère obstructif de la prothèse.

En faveur d'une thrombose obstructive de prothèse valvulaire mitrale, on retient classiquement un gradient moyen de pression transprothétique supérieur à 10 mmHg. Le temps de demi-pression ou PHT (Pressure Half Time), défini par le temps nécessaire au gradient transmitral protodiastolique pour diminuer de moitié, est allongé en cas d'obstruction de prothèse mitrale, souvent supérieur à 200 ms. Il faut également calculer la surface prothétique effective par équation de continuité, et qui est abaissée à moins de 1,5 cm² en cas d'obstruction pathologique.

En faveur d'une thrombose obstructive de prothèse aortique, on retient un gradient moyen transprothétique supérieur à 40 mmHg et une surface fonctionnelle inférieure à 1 cm². Le calcul de l'index de perméabilité (IP) est primordial dans le diagnostic d'obstruction de prothèse aortique. Il est défini comme le rapport de la vitesse maximale de la chambre de chasse aortique sur la vitesse maximale transprothétique (ou rapport de l'intégrale temps-vitesse ITV de la chambre de chasse sur l'ITV transprothétique). Cet indice dépend exclusivement du rapport de la chambre de chasse à la surface fonctionnelle de la prothèse, et a l'avantage de ne pas imposer la mesure du diamètre de la chambre de chasse et d'être indépendant du débit cardiaque. Une valeur d'IP inférieure à 0,25 est en faveur d'une obstruction prothétique.

Les autres signes Doppler de thrombose massive sont :

- une insuffisance mitrale centrale pathologique, fréquemment notée, témoignant de la gêne à la fermeture systolique de la prothèse engendrée par la présence de la thrombose
- une hypertension artérielle pulmonaire sévère et une élévation des pressions de remplissage télédiastolique du ventricule gauche, témoins directs du retentissement hémodynamique de la thrombose.

L'ETT permet dans la majorité des cas d'évoquer fortement, voire d'affirmer le diagnostic et autorise ainsi une prise en charge thérapeutique rapide dans ces situations d'urgence parfois dramatiques.

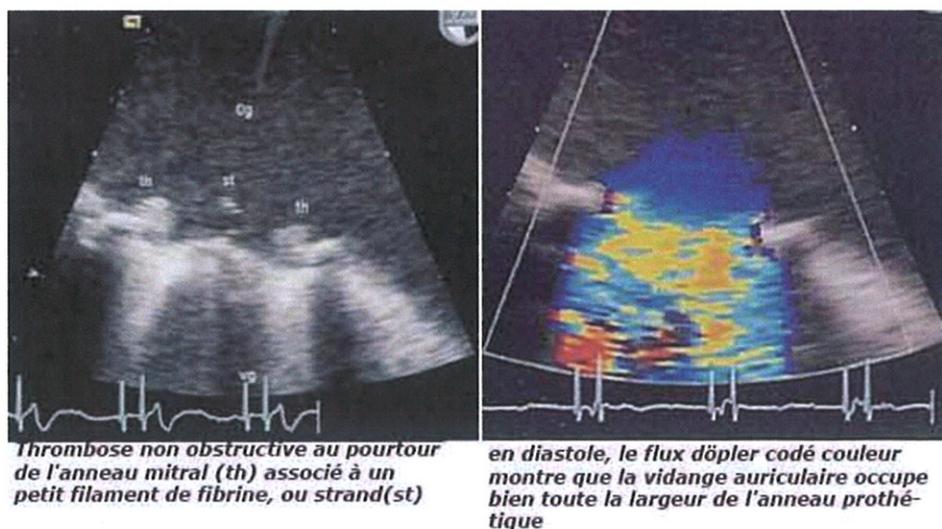


Figure 9. Images échocardiographiques de thrombose non obstructive en mode bidimensionnel puis doppler couleur

III.5.1.2. *Echographie transoesophagienne (ETO)*

Elle doit être pratiquée chaque fois que cela est possible car elle apporte des éléments complémentaires à l'ETT souvent indispensables dans le choix thérapeutique. L'ETO est particulièrement précieuse pour la visualisation des thrombi sur prothèse mécanique mitrale car ceux-ci siègent en effet préférentiellement sur le versant auriculaire de la prothèse et sont donc très difficiles à visualiser par voie transthoracique. La supériorité de l'ETO sur l'ETT a été démontrée dans la recherche de thrombose prothétique [12, 13].

Outre les paramètres Doppler déjà cités qui sont plus aisés à recueillir en ETT, les principaux signes échographiques des thromboses obstructives en ETO sont :

- visualisation directe du thrombus. L'ETO multiplan permet de préciser exactement le site d'implantation, la taille et la mobilité du thrombus. Pour les prothèses mitrales, même si elle est parfois difficile à obtenir, l'exploration transverse en coupe transgastrique est capitale car elle permet de visualiser au mieux l'extension réelle de la thrombose intraprothétique.
- réduction du jeu de l'élément mobile, toujours parfaitement analysée en ETO multiplan pour les prothèses mitrales, parfois plus difficile pour les prothèses aortiques. Les mêmes signes qu'en ETT doivent être recherchés.
- anomalie des flux transprothétiques antérogrades au doppler couleur et confirmation du caractère obstructif de la prothèse par les paramètres précédemment décrits. Le flux transprothétique aortique est plus difficile à obtenir qu'en ETT et nécessite l'utilisation de la voie transgastrique.
- disparition des fuites physiologiques notamment pour les prothèses à double ailette en position mitrale.
- apparition d'une fuite centrale pathologique témoignant d'un défaut d'occlusion de clapet.



Figure 10. Thrombose de prothèse SJM en ETO (th = thrombus)

Par ailleurs, l'ETO permet la recherche d'autres éléments difficiles ou impossibles à visualiser en ETT :

- existence d'un pannus fibreux, parfois associé à la thrombose
- existence d'une thrombose de l'auricule ou de l'oreillette gauche
- présence d'un contraste spontané intra-auriculaire gauche, quasi constant dans les thromboses de prothèses mitrales.

Par les informations qu'elle renseigne, l'ETO possède une place quasi-incontournable dans la stratégie thérapeutique, par exemple sur la décision de contre-indiquer la fibrinolyse intraveineuse en cas de volumineux thrombus du fait d'un risque d'embolie élevé [14].

III.5.2. LIMITES ET PIEGES DE L'ECHOGRAPHIE CARDIAQUE

III.5.2.1. Obstruction physiologique

Le diagnostic d'obstruction prothétique n'est pas toujours simple, la plupart des prothèses étant plus ou moins obstructives en l'absence de toute dysfonction. Le degré d'obstruction est d'ailleurs variable selon les prothèses, les modèles à billes étant les plus obstructives à l'inverse des modèles à double ailette qui présentent physiologiquement les gradients les moins élevés. Si des plages de normalité ont pu être ainsi définies concernant le gradient moyen et la surface prothétique effective pour chaque type de prothèse, le caractère physiologique ou pathologique d'une obstruction détectée au Doppler chez un individu donné

est parfois difficile à affirmer. L'existence d'anomalies franches des paramètres peut permettre d'affirmer l'existence d'une obstruction prothétique pathologique.

Le premier inconvénient est celui de la variabilité du gradient moyen avec :

- la taille de la prothèse, puisque particulièrement pour les prothèses aortiques, le gradient moyen diminue avec la taille de la prothèse
- le type de la prothèse avec un gradient moyen et une surface effective qui peut varier à l'intérieur d'une catégorie de prothèses de même type et de même taille
- l'état hémodynamique du patient et le débit cardiaque : plus le débit est élevé, plus le gradient sera élevé. Un gradient anormalement élevé peut s'observer sans présence de thrombose obstructive dans les situations suivantes : hyperthyroïdie, insuffisance mitrale paraprothétique, catécholamines. Dans ces cas, il faut s'aider des autres paramètres tels que la cinétique normale des éléments mobiles, la surface fonctionnelle de la prothèse valvulaire qui reste normale de même que l'IP pour les prothèses aortiques. Le radiocinéma permet d'éliminer ces faux positifs.

Une seconde limitation du gradient transprothétique comme témoin du degré d'obstruction prothétique est liée aux phénomènes de gradients localisés. Il a été montré qu'il existe, surtout pour les prothèses à double ailette, des gradients localisés situés sur le pôle aortique de la prothèse. Ceci explique l'existence de vitesses transprothétiques élevées enregistrées au doppler continu qui peuvent en imposer pour une obstruction prothétique. Le phénomène de restitution de pression conduit à une surestimation du gradient transprothétique par le Doppler continu par rapport au cathétérisme, particulièrement pour des prothèses de petite taille à double ailette en position aortique, avec parfois des chiffres de gradients moyens supérieurs à 35 mmHg en l'absence de toute obstruction pathologique.

Ces deux éléments, variabilité et phénomène de restitution de pression, soulignent l'importance capitale de disposer non pas d'abaques de normalité pour chaque prothèse, qui ne peuvent avoir de valeur qu'indicative, mais d'un examen de référence pratiqué chez le patient lui-même, en situation hémodynamique stable soit dans les 3 mois après l'implantation de prothèse. Toute modification de paramètre par rapport à l'examen échographique de référence, revêt une importance capitale dans le diagnostic d'obstruction prothétique.

III.5.2.2. *Visualisation des thrombi*

Les petits thrombi, les thrombi mitraux localisés sur le versant ventriculaire de la prothèse ainsi que les thrombi aortiques sont autant d'éléments difficiles à visualiser en ETT et même en ETO. Le diagnostic différentiel entre thrombus et végétation ne peut se faire parfois qu'avec le contexte clinique, biologique et l'évolution. Les thrombi doivent être également bien distingués des filaments de fibrine ou strands, fréquemment visualisés sur les prothèses mécaniques mitrales en ETO mais également parfois sur les valves natives. Ces éléments se caractérisent par la présence de longs filaments, de longueur supérieure à 5 mm, mobiles, attachés à l'anneau prothétique par une fine collerette et de très faible épaisseur. Le diagnostic différentiel avec un thrombus n'est pas toujours facile et la réelle signification pathologique de ces filaments reste discutée. Enfin, les thrombi périprothétiques seront également facilement distingués des points de suture, parfois proéminents, mais qui sont régulièrement alignés sur l'anneau prothétique.

III.5.2.3. *Evaluation de la cinétique des éléments mobiles des prothèses aortiques*

Elle reste difficilement analysable, même avec les sondes oesophagiennes multiplan. Il faut insister sur la complémentarité de l'ETT et de l'ETO dans ces circonstances cliniques.

III.5.2.4. *Cas du pannus fibreux*

Ces excroissances fibreuses péri-annulaires réduisent la surface effective des prothèses valvulaires et sont responsables d'une obstruction. En général, le thrombus a une taille supérieure à celle du pannus et s'étend souvent dans l'oreillette gauche. Le thrombus possède également une échogénicité inférieure à celle du pannus [15].

III.5.3. FLUOROSCOPIE OU RADIOCINEMA DE VALVE

III.5.3.1. *Eléments diagnostiques de la fluoroscopie*

L'examen de la prothèse sous amplificateur de brillance est très précieux pour le diagnostic de dysfonction de prothèse (figure 11). C'est un examen aisément réalisable car relativement accessible au sein même des services de cardiologie, simple et rapide, peu coûteux et strictement non invasif. Le mouvement normal des éléments mobiles de la prothèse valvulaire peut être apprécié au cours des phases du cycle cardiaque. En cas de dysfonction prothétique de type thrombose obstructive, le radiocinéma peut montrer l'immobilité d'un ou des deux éléments ou une restriction de la cinétique de ces éléments avec modifications des angles d'ouverture ou de fermeture.

III.5.3.2. *Valeur diagnostique de la fluoroscopie*

Dans une série de 82 patients [16] avec suspicion de thrombose de prothèse mitrale, il a été montré que les sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative de la fluoroscopie étaient respectivement de 87 %, 78 %, 80 % et 91 %. La valeur diagnostique de la fluoroscopie peut être augmentée en couplant cet examen à l'échographie cardiaque. Ainsi, dans le cas des prothèses à double ailette, la fluoroscopie peut corriger le diagnostic des faux négatifs de l'ETT lorsque les gradients transvalvulaires mesurés sont estimés corrects alors que la mobilité anormale de la prothèse en scopie est, à juste titre, révélatrice d'une dysfonction prothétique. À l'inverse, la fluoroscopie peut écarter le diagnostic d'obstruction en retrouvant une cinétique prothétique normale alors que l'échographie cardiaque retrouvait des gradients faussement élevés (cf. limites et pièges de l'échographie). Dans l'étude de Montorsi [16], les faux positifs du radiocinéma se composaient de patients porteurs de prothèse à disque oscillant dont la cinétique est connue pour être plus facilement perturbée par les variations hémodynamiques sans qu'il y ait dysfonction prothétique sous-jacente [17, 18]. Dans ces cas, l'échographie cardiaque s'avère complémentaire en rectifiant le diagnostic. De même, le radiocinéma est assez limité dans le dépistage de thromboses non obstructives, lorsque la cinétique des éléments mobiles n'est pas affectée, et l'échographie cardiaque prend ici toute sa valeur.

**Prothèse Saint Jude en position mitrale, 5 ans avant.
Oedème aigu du poumon.
ETO et Radiocinéma, avant et après thrombose.**

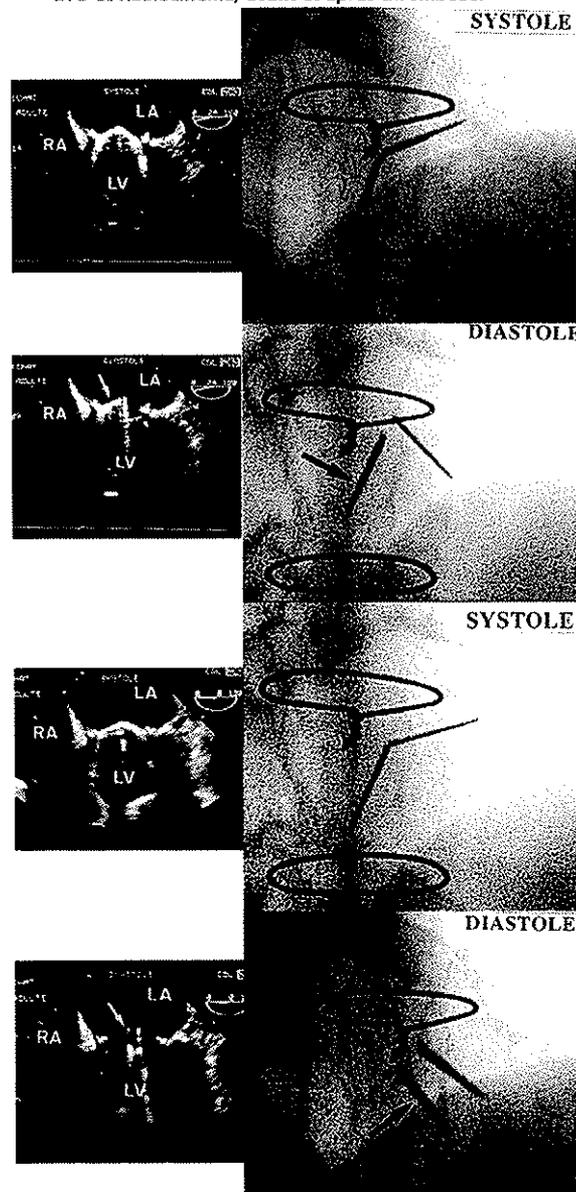


Figure 11. Thrombose obstructive de prothèse à double alette en ETO et radiocinéma

III.5.3.3. Fluoroscopie et valeur pronostique

Dans une autre série de 17 patients atteints de thrombose obstructive de prothèse mitrale à double alette et ayant tous bénéficié d'un traitement thrombolytique, Montorsi [19] a mis en évidence une relation entre les anomalies visualisées au radiocinéma et la réponse hémodynamique au traitement. Les patients (n=8) atteints de thromboses de prothèse dont les symptômes évoluaient depuis moins de 3 semaines avaient tous répondu favorablement à la

fibrinolyse, que les ailettes aient été initialement bloquées ou à mobilité réduite en radiocinéma. Parmi les autres patients (n=9) dont les symptômes évoluaient depuis plus de 3 semaines (extrêmes de 28 à 365 jours), 89 % des ailettes (8/9) à mobilité réduite initialement normalisaient leur cinétique après fibrinolyse alors que toutes les ailettes initialement bloquées le restaient après traitement, avec diagnostic différentiel de pannus confirmé secondairement lors de la chirurgie. Les limites de cette analyse étaient le faible nombre de sujets, un biais possible de sélection, la restriction de l'étude aux prothèses à double ailette en position mitrale et le traitement fibrinolytique (activateur tissulaire du plasminogène) non répété en cas d'échec.

III.5.4. SCANNER CARDIAQUE

Les progrès du scanner en imagerie cardiaque ont été spectaculaires ces dernières années. Son utilisation dans le cadre des prothèses cardiaques en est au stade de l'évaluation et reste anecdotique en ce qui concerne les thromboses de prothèses (figure 12).

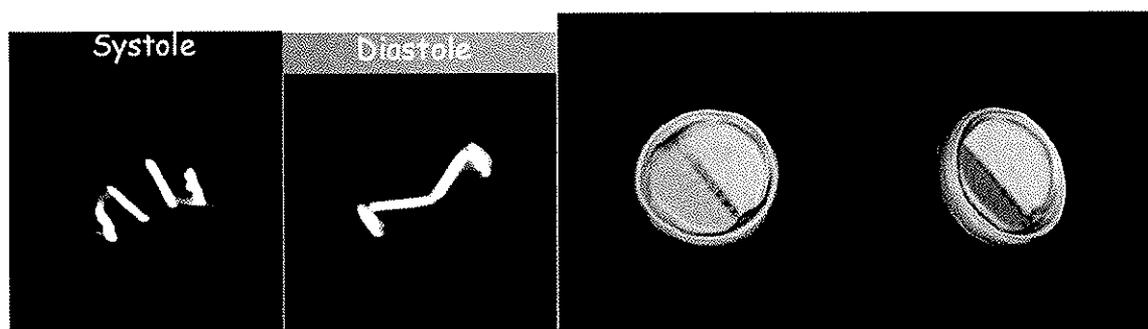


Figure 12. Prothèses cardiaques vues en scanner cardiaque avec blocage d'une ailette (images de droites) (Présentation CHU Amiens-Villette A)

III.6. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS DE LA THROMBOSE DE VALVE

III.6.1. PANNUS FIBREUX

C'est certainement le diagnostic différentiel le plus difficile à éliminer.

Le pannus fibreux péri-annulaire est une organisation fibreuse excessive due à la prolifération inflammatoire des fibroblastes du tissu collagène avec dépôts de calcium et de macrophages (figure 13). Les étiologies de ces formations sont mal connues. Les facteurs prédisposants semblent être une stase sanguine périprothétique ou une position de la valve suboptimale. La formation de ces pannus est indépendante du niveau d'anticoagulation du patient mais le pannus et le thrombus peuvent être en même temps associés.

Son installation est pernicieuse et lente, sur plusieurs mois à des années après le remplacement valvulaire. Son taux d'incidence est imprécis variant de 0,17 à 0,6% /patient/année selon les séries [20, 21]. Dans une étude rétrospective de suivi de 2680 patients sur 27 ans (98% de suivi complet) [22], l'incidence de survenue de pannus chez les patients réopérés a été de 0,24% /patient/année pour une incidence de survenue de thrombus de 0,15% /patient/année. Les facteurs de risque de survenue d'un pannus étaient les positions mitrale ou tricuspide et les prothèses de type cage à bille ou disque oscillant.



Figure 13. Pannus sur prothèse à double ailette (présentation CHU Amiens-Villette A)

Dans la série de Deviri [4], le pannus seul ou associé à un thrombus était retrouvé chez 22% des patients réopérés pour obstruction prothétique avec suspicion de thrombose de

valve. Les constatations peropératoires soulignaient le fait qu'un pannus pouvait être déjà présent chez des patients réopérés à 6 semaines du remplacement valvulaire, mais qu'une obstruction par pannus seul n'était jamais retrouvée dans les 6 mois après implantation de la prothèse. Ce dernier fait implique une donnée fondamentale dans la prise en charge thérapeutique des obstructions de prothèse de valve survenant dans les 6 mois post-implantation : le pannus ne peut être mis en cause ce qui peut être un argument pour l'administration d'une fibrinolyse.

Au niveau mitral, le pannus peut concerner à la fois la face auriculaire et ventriculaire de la valve. Au niveau aortique, il est le plus souvent localisé à la face ventriculaire.

A l'ETO, il apparaît comme une masse très échogène et souvent de taille plus petite que le thrombus avec une survenue tardive de l'obstruction. Un index échographique (Ultra Video Intensity Ratio), calculé à partir d'un rapport de l'intensité vidéo ultrasonore de la masse et de la prothèse, a été proposé pour faire le diagnostic différentiel entre pannus thrombus [15].

III.6.2. ENDOCARDITE INFECTIEUSE

Une végétation endocarditique peut être également une cause assez rare d'obstruction de prothèse. Le contexte clinique est en général très évocateur de même que le bilan biologique, qui révèle un syndrome infectieux avec mise en évidence d'un germe aux hémocultures. Enfin l'échographie cardiaque permet la distinction avec le thrombus et le pannus en visualisant la végétation sur la prothèse valvulaire.

III.6.3. OCCLUSION PAR UN CORDAGE

Il arrive exceptionnellement que l'obstruction soit due au blocage d'une alette par un cordage de l'appareil sous-mitral. Dans ce cas, le diagnostic est effectué en peropératoire [23].

III.7. CAS PARTICULIER DES THROMBOSES DE PROTHESES EN PERIODE POSTOPERATOIRE APRES IMPLANTATION

La période postopératoire de l'implantation d'une prothèse est une période à haut risque de thrombose. Dans une série de 680 patients ayant bénéficié de l'implantation d'une prothèse mécanique mitrale, Laplace et al. [24] met en évidence un thrombus prothétique dans 9,4% des cas, au moyen d'une ETO multiplan effectuée systématiquement au 9^{ème} jour après la chirurgie. Malgré un traitement par anticoagulants, le suivi clinique rétrospectif de ces patients atteints de thrombose, a montré une plus forte incidence de complications cardiovasculaires et notamment thromboemboliques dans le groupe de patients porteurs d'un thrombus dont la taille était supérieure à 5 mm.

L'analyse des prothèses mitrales par ETO systématique dans la période postopératoire après implantation est maintenant recommandée.

IV. LES FIBRINOLYTIQUES

IV.1. INTRODUCTION

Les agents fibrinolytiques ou thrombolytiques appartiennent à cette classe de médicaments qui ont en commun la propriété de déclencher le processus de lyse du thrombus fibrino-plaquettaire. Le mécanisme d'action diffère grandement d'une molécule à l'autre.

Connus et développés depuis la première moitié du XXe siècle, les fibrinolytiques ont été introduits dans l'arsenal thérapeutique de l'infarctus du myocarde, ce qui a représenté un progrès majeur dans la prise en charge de cette pathologie à la phase aiguë.

IV.2. RAPPELS PHARMACOLOGIQUES

Le thrombus fibrino-plaquettaire est composé d'un réseau de fibrine dans lequel sont emprisonnées les plaquettes. La destruction du caillot nécessite avant tout la lyse du réseau de fibrine. Celle-ci se fait grâce à la plasmine, dérivant d'un précurseur inactif, le plasminogène. Ce dernier se retrouve circulant sous forme libre, mais aussi adhérent à la fibrine du caillot. Pour détruire le thrombus devenu inutile à l'hémostase, la thrombolyse physiologique s'effectue par le biais de l'activation du plasminogène en plasmine par un activateur tissulaire du plasminogène (tissue plasminogen activator ou tPA). Cette thrombolyse physiologique est lente et peut être accélérée par le biais des agents thrombolytiques, dont l'administration aboutit à une production massive de plasmine qui est le réel agent thrombolytique. Par la suite, la plasmine libre exerce son action sur d'autres protéines de l'hémostase, dont le fibrinogène : on parle alors de fibrinogénolyse. Certains agents ont la capacité d'activer préférentiellement le plasminogène lié au thrombus, alors que d'autres ne possèdent pas cette capacité et sont actifs aussi bien sur le plasminogène circulant que sur celui lié à la fibrine. Cette première catégorie d'agents entraîne donc un effet thrombolytique plus puissant et une plus faible fibrinogénolyse systémique, ce qui conduit à moins d'accidents hémorragiques et la possibilité d'adjoindre simultanément de l'héparine et de ne pas surveiller le dosage du fibrinogène plasmatique.

Les thrombolytiques diffèrent entre eux également par leur origine qui peut être bactérienne ou de production par génie génétique. Les thrombolytiques d'origine bactérienne (streptokinase) ont l'inconvénient d'un fort pouvoir antigénique, ce qui contre-indique leur réutilisation à court à terme et nécessite l'administration conjointe de corticoïdes.

IV.3. PRODUITS DISPONIBLES

Les différents agents fibrinolytiques disponibles se répartissent en produits de 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} génération (cf. tableau 5).

IV.3.1. AGENTS FIBRINOLYTIQUES DE 1^{ÈRE} GÉNÉRATION

Ce sont :

- la streptokinase (Streptase®, Kabikinase®) : molécule extraite de la culture de Streptocoque bêta-hémolytique et découverte en 1933, elle forme avec le plasminogène un complexe activateur qui provoque ensuite l'activation du plasminogène restant en plasmine. Elle est dégradée puis excrétée par le foie. Sa demi-vie est brève, de 20 à 30 minutes et son coût est faible. La streptokinase induit l'apparition d'anticorps antistreptokinase dont le titre s'élève rapidement pour diminuer progressivement en 6 à 7 mois ce qui contre-indique son utilisation durant cette période. La survenue d'un choc anaphylactique a été rapportée dans 0,1% des cas.

- l'urokinase (Urokinase®) : c'est une sérine protéase naturelle isolée, dès les années 1970, de l'urine ou de cultures de cellules embryonnaires humaines. L'urokinase est un activateur direct du plasminogène dont l'activité est dose-dépendante. Elle est éliminée dans les urines et sa demi-vie est brève, de 15 minutes. Elle offre l'avantage par rapport à la streptokinase, d'une absence d'antigénicité, ce qui permet une réutilisation précoce du produit. Son origine humaine, son coût et l'arrivée des thrombolytiques de deuxième génération en ont limité son utilisation.

IV.3.2. AGENTS FIBRINOLYTIQUES DE 2^{EME} GENERATION

Les résultats cliniques obtenus avec les agents de 1^{ère} génération ont conduit à développer des produits plus actifs et dénués d'antigénicité. Ce sont des agents plus spécifiques de la fibrine. On retiendra essentiellement l'altéplase (Actilyse®) qui correspond à l'activateur tissulaire du plasminogène produit par recombinaison génétique (rtPA). Malgré une plus forte affinité pour la fibrine, il est responsable d'un état de fibrinogénolyse, cependant plus modeste que les produits de 1^{ère} génération. Sa durée de demi-vie est courte, de 5 minutes et son élimination est essentiellement hépatique.

IV.3.3. AGENTS FIBRINOLYTIQUES DE 3^{EME} GENERATION

Ces agents se caractérisent par des demi-vie prolongées permettant leur administration en bolus. Ce sont :

- le rétéplase (Rapilysin®) ou rPA, dérivé du tPA, et dont la demi-vie de 16 minutes autorise son administration en 2 injections espacées de 30 minutes.
- le ténecteplase (Métalyse®) ou tPA TNK, qui dérive aussi du tPA. Sa demi-vie de 17 minutes permet son administration en un bolus unique adapté au poids.

Tableau 5. Les différents thrombolytiques disponibles

Nom	Dosage	Origine	Spécificité pour la thrombine	Coût	Indications
Streptokinase	250 000 UI 750 000 UI 1 500 000 UI	B	Non	+	IDM, EP
Urokinase	300 000 UI	GG	Non	++	IDM, EP
Altéplase	10, 20, 50 mg	GG	Oui	+++	IDM, EP, is et AVC
Rétéplase	10 unités	GG	Oui	++++	IDM
Ténecteplase	10 000 UI (50 mg)	GG	Oui		IDM

B : bactérienne, GG : génie génétique, IDM : infarctus du myocarde, EP : embolie pulmonaire, Is : in situ.

IV.4. INDICATIONS RECONNUES

Les agents fibrinolytiques sont utilisés en injection systémique dans :

- le syndrome coronarien aigu avec sus décalage persistant du segment ST (infarctus du myocarde) ce qui constitue leur principale indication
- l'embolie pulmonaire grave et certains cas particuliers de thrombose veineuse proximale (phlegmatia caerulea)
- l'accident vasculaire cérébral ischémique
- et la thrombose de prothèse valvulaire cardiaque.

Ils sont également utiles, en injection in situ dans :

- l'occlusion de cathéter veineux central de type chambre implantable
- l'occlusion de fistule artério-veineuse chez les hémodialysés
- l'occlusion artérielle périphérique
- l'épanchement pleural cloisonné, le plus souvent post infectieux.

IV.5. TRAITEMENTS ASSOCIES

Pour éviter le phénomène de rethrombose favorisé par les propriétés procoagulantes paradoxales des agents fibrinolytiques, il est nécessaire d'administrer conjointement un traitement antiagrégant plaquettaire et/ou anticoagulant. L'aspirine a une efficacité démontrée dans la pathologie coronaire et doit être administrée conjointement dans cette indication.

Le traitement anticoagulant par héparine doit être immédiatement associé au traitement fibrinolytique en cas de syndrome coronarien aigu fibrinolyté par altéplase, ténecteplase et rétéplase. Il doit être débuté à distance pour les autres types de fibrinolytique tels que la streptokinase (dès que le fibrinogène plasmatique est supérieur à 1 g/l). Dans le cas de l'embolie pulmonaire grave, l'héparinothérapie doit être débutée à la fin du traitement fibrinolytique, dès que le TCA est inférieur à 2 fois le témoin.

Enfin, l'hémisuccinate d'hydrocortisone est systématiquement associée à la streptokinase et à l'urokinase afin d'éviter les réactions allergiques.

IV.6. CONTRE-INDICATIONS

La présence d'une contre-indication absolue doit faire choisir une alternative thérapeutique à la thrombolyse tel que le traitement chirurgical ou endovasculaire suivant les pathologies.

Tableau 6. Contre-indications des fibrinolytiques

Absolues	Relatives
<ul style="list-style-type: none"> - Tout saignement actif - Antécédent d'hémorragie cérébrale, de tumeur ou maladie vasculaire intracrânienne (à vie) - Antécédent d'AVC ischémique < 6 mois - Hémorragie digestive, traumatisme crânien, chirurgie majeure < 1 mois - Coagulopathie, maladie de l'hémostase connue - Dissection aortique - Péricardite aiguë 	<ul style="list-style-type: none"> - AIT < 6 mois - Traitement par AVK - Grossesse ou 1^{ère} semaine du post partum - Massage cardiaque récent - HTA sévère non contrôlée - Ages extrêmes - Ponction de gros vaisseaux non compressibles - Insuffisance hépatocellulaire sévère, cancer - Endocardite infectieuse
<p>Pour la streptokinase : infection streptococcique récente, précédente utilisation de moins de 6 mois, asthme et allergie médicamenteuse</p>	

AIT : accident ischémique transitoire, HTA : hypertension artérielle

IV.7. EFFETS INDESIRABLES

Les traitements fibrinolytiques sont responsables d'accidents hémorragiques liés au fait qu'ils induisent non seulement la lyse des thrombi occlusifs, mais aussi celle des thrombi d'hémostase. On estime le risque d'hémorragies majeures entre 3 et 4%, notamment cérébro-méningées (dont le risque est estimé à 1%) et digestives.

Les facteurs de risque d'hémorragie sous traitement fibrinolytique sont connus : âge supérieur à 65 ans, sexe féminin, faible poids, sujet noir, hypertension artérielle, antécédent d'AVC, dose de tPA supérieure à 1,5 mg/kg, surdosage en héparine

En pratique, il convient de respecter strictement les indications et les contre-indications de la thrombolyse, d'évaluer le bénéfice/risque du traitement pour chaque patient. Ainsi l'âge élevé ne constitue pas une contre-indication au traitement car l'augmentation du risque hémorragique est contrebalancée par l'importance du bénéfice obtenu.

La prise en charge des complications hémorragiques graves impose l'arrêt du traitement fibrinolytique et anticoagulant, le traitement du choc hémorragique si présent, avec contrôle de la lésion hémorragique, et l'administration d'un agent antifibrinolytique en cas d'hémorragie incontrôlée, tels que l'aprotinine, l'acide aminocaproïque ou l'acide tranexamique.

IV.8. FIBRINOLYSE DANS LES THROMBOSES DE VALVE CARDIAQUE

Ce fut l'équipe de Luluaga [25] qui entreprit, pour la première fois en 1971, l'utilisation de fibrinolytiques dans la thrombose de prothèse cardiaque. Leur cas rapporté de thrombose de prothèse tricuspide fibrinolysée par streptokinase avec succès a conduit par la suite de nombreuses équipes à utiliser ces agents dans les thromboses de prothèses du cœur droit puis du cœur gauche. La première série publiée de thrombolyse de thromboses de prothèse du cœur gauche a été effectuée par Witchitz en 1980 [26].

La thrombolyse est devenue par la suite, une alternative de plus en plus intéressante au traitement chirurgical, alors grevé d'un taux élevé de mortalité. Cependant, les progrès de la chirurgie cardiaque et les risques, de plus en plus évalués, de complications thromboemboliques notamment cérébrales, ont restreint la fibrinolyse aux thromboses atteignant le cœur droit, aux thromboses de prothèses du cœur gauche lorsque les patients sont à haut risque chirurgical, et globalement en cas d'inaccessibilité de la chirurgie. Les progrès diagnostiques, dus principalement au perfectionnement de l'échocardiographie, ont permis de stratifier le risque de complications thromboemboliques inhérentes à l'utilisation de la fibrinolyse dans les thromboses de prothèse du cœur gauche.

Enfin, il convient de noter qu'aucune étude n'a comparé, de manière contrôlée, le traitement fibrinolytique au traitement chirurgical dans cette pathologie si bien que les

diverses recommandations élaborées se fondent sur une comparaison indirecte, par analyse de séries de cas.

Les divers thrombolytiques recensés dans les séries de cas de thromboses de valve thrombolysées sont la streptokinase, l'urokinase et le tPA en protocole dit court ou long suivant la durée d'administration (cf. tableau 7). Ces protocoles reprennent pour la plupart les schémas thérapeutiques utilisés dans le traitement de l'embolie pulmonaire grave.

Tableau 7. Protocoles de fibrinolyse utilisés dans la thrombose de valve.

Type de fibrinolytique	Protocole
- Streptokinase	- Court : bolus de 250 000 à 500 000 UI sur 20 à 30 min puis 1 500 000 UI sur 60 à 90 min - Long : bolus de 250 000 UI sur 30 min puis 100 000 UI/h sur un maximum de 72 h
- Urokinase	- Bolus de 4 400 UI/kg sur 15 min puis 4 400 UI/kg/h sur une durée de 12 à 24 h
- Altéplase	- 100 mg répartis en un bolus de 10 mg puis le reste sur 2 à 5 h

UI : unités internationales

V. PRESENTATION DU TERRAIN D'ETUDE : LA POLYNESIE FRANCAISE

V.1. PRESENTATION GENERALE

La Polynésie Française est un Pays d'Outre-Mer français (POM) situé au milieu de l'Océan Pacifique Sud. Composée de 118 îles réparties sur une zone maritime aussi grande que l'Europe, elle possède une superficie d'environ 4 000 km² de terres émergées, dont un quart pour l'île principale de Tahiti où est située la capitale : Papeete. La population compte plus de 260 000 habitants en 2008, répartie pour 60% dans l'agglomération de Papeete. Cette population est jeune avec 46% de personnes de moins de 25 ans mais avec une espérance de vie élevée, d'environ 75 ans (sources Institut de Statistique de Polynésie Française ISPF).

V.2. STRUCTURES SANITAIRES

En matière de structures sanitaires, il existe un Centre Hospitalier principal, le Centre Hospitalier de Polynésie Française (CHPF), ainsi que quatre hôpitaux de proximité disséminés sur la Polynésie, et trois cliniques. Le CHPF concentre l'essentiel des moyens et plateaux techniques lourds comme la radiologie avec scanner et IRM, la chirurgie, la réanimation, la cardiologie interventionnelle et une maternité de niveau III. Sur le plan des maladies cardiovasculaires, le CHPF dispose d'un service de cardiologie, avec coronarographie depuis 2002 (400 actes en 2007 avec 140 angioplasties), mais n'a jamais possédé de service de chirurgie cardiaque.

V.3. ORGANISATION DES TRANSFERTS EN CAS DE NON-DISPONIBILITE DU TRAITEMENT ET DANS L'URGENCE

Les patients devant bénéficier d'un acte diagnostique ou thérapeutique non disponible au CHPF, comme les interventions de chirurgie cardiaque, sont transférés vers un autre pays disposant d'une équipe et d'un plateau technique permettant cette prise en charge : dans le cas de la Polynésie, il s'agit soit de la Nouvelle Zélande, soit de la France métropolitaine. Ce type de transfert est nommé « évacuation sanitaire » ou EVASAN. Il peut s'organiser rapidement si le pronostic vital du patient est engagé à court terme avec transfert

par avion, mais uniquement sur les vols réguliers des compagnies aériennes d'où un temps de transfert incompressible d'environ 9 heures en cas de transfert vers la Nouvelle Zélande et quasiment 24 heures pour un transfert vers la Métropole.

V.4. PARTICULARITE CONCERNANT LES PATIENTS ATTEINTS DE CARDIOPATHIE VALVULAIRE

La population polynésienne présente un taux de prévalence de rhumatisme articulaire aigu (RAA) parmi les plus élevés au monde, évalué en 2006, à 17,6/1000 pour une incidence de 91/100 000 (sources : Service de cardiologie du CHPF). A titre de comparaison, l'incidence du RAA est inférieure à 1/100 000 en France métropolitaine. Le RAA, autrefois une des premières causes de mortalité du sujet jeune dans les populations occidentales au début du XXe siècle, entraîne des complications cardiaques graves avec des séquelles valvulaires aboutissant souvent à la nécessité d'un traitement chirurgical par plastie ou remplacement valvulaire : environ 16% des patients atteints de RAA en Polynésie sont ainsi opérés. Parmi les patients porteurs de prothèses cardiaques, en Polynésie, une bonne partie concerne donc de jeunes sujets.

PARTIE II - NOTRE ETUDE

Dans cette étude, nous avons recensé, depuis 1992 jusqu'en avril 2008, tous les cas de thrombose de valve obstructive aiguë traitée par fibrinolyse en Polynésie Française, un Pays d'Outre-Mer français qui ne possède pas de centre de chirurgie cardiaque. La non-disponibilité de la chirurgie cardiaque permettait de s'affranchir de l'option chirurgicale dans la prise de décision thérapeutique, et donc d'évaluer les résultats « intrinsèques » de la fibrinolyse dans cette indication.

Notre objectif était d'étudier l'efficacité et la sécurité de la fibrinolyse administrée en première intention dans les thromboses obstructives aiguës de prothèse.

I. METHODES

I.1. INTRODUCTION

Tous les cas de thrombose obstructive aiguë de prothèse valvulaire traitée par fibrinolyse ont été collectés, rétrospectivement, par recherche par mot-clés à partir des archives informatisées du service de cardiologie du Centre Hospitalier de Polynésie Française.

I.2. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Tous les cas de thrombose obstructive traitée par fibrinolyse systémique ont été collectés. La fibrinolyse était administrée en première intention par non-disponibilité du traitement chirurgical, sachant que le centre de chirurgie cardiaque le plus proche de la Polynésie, se situe à plus de 9 heures après transfert par avion (Nouvelle Zélande).

Les thromboses obstructives étaient diagnostiquées suivant les éléments de suspicion cliniques connus, confortés par les données de l'ETT ou de l'ETO (élévation anormale des gradients moyens transprothétiques, mobilité restreinte des éléments mobiles et/ou mise en évidence directe du thrombus) et/ou par radiocinéma (anomalie de cinétique des éléments mobiles).

Au total, de 1992 à avril 2008, 30 cas (20 patients) ont été inclus dans l'étude : 20 cas concernaient des femmes (66,7%) et 10 cas des hommes (33,3%).

I.3. EVALUATION DE LA FIBRINOLYSE

L'évaluation de la fibrinolyse s'effectue par le biais de l'étude de son efficacité hémodynamique et de sa sécurité. L'efficacité hémodynamique de la fibrinolyse représente sa capacité de désobstruction thrombotique, et sa sécurité est définie par l'absence de survenue de complication grave que ce traitement pourrait entraîner.

Nous avons donc réalisé deux types d'analyse : hémodynamique et clinique.

1.3.1. ANALYSE HEMODYNAMIQUE

L'efficacité hémodynamique seule constitue le critère d'efficacité « historique », utilisé dans la majorité des études référencées [4, 14, 27, 29, 30, 31, 32, 34]. Nous avons choisi d'évaluer l'efficacité hémodynamique selon les critères les plus pertinents, utilisés dans les plus grandes séries [5, 30] et qui définissent :

- Le succès hémodynamique complet : amélioration clinique (dyspnée, pression artérielle, hématoxémie) et disparition de l'obstruction hémodynamique selon les critères échographiques (normalisation des gradients moyens et de la mobilité valvulaire) ou radioscopiques (mobilité valvulaire normale par radiocinéma)
- Le succès hémodynamique partiel : amélioration clinique et hémodynamique mais sans disparition complète de l'obstruction valvulaire (gradient encore élevé ou mobilité de valve imparfaite).
- L'échec hémodynamique : absence d'amélioration clinique et/ou hémodynamique conduisant, en général, au décès du patient en l'absence d'autres thérapeutiques administrées (chirurgie de remplacement valvulaire ou thrombectomie).

1.3.2. ANALYSE CLINIQUE

L'efficacité clinique intègre la survenue de complications à l'efficacité hémodynamique. Bien que ce critère clinique s'avère plus représentatif de « l'efficacité clinique réelle » du traitement dans les thromboses de valve, il n'est que rarement utilisé dans les études [5]. On peut définir :

- Le succès clinique complet : succès hémodynamique complet sans survenue de complication majeure (cf. infra) ni décès.
- Le succès clinique partiel : succès hémodynamique partiel ou survenue de complication majeure n'ayant pas entraîné de décès (quelque soit le résultat hémodynamique).
- L'échec clinique : échec hémodynamique et/ou survenue d'une complication entraînant le décès.

Les complications majeures sont définies comme les complications entraînant une séquelle invalidante, la mise en jeu du pronostic vital ou le décès, au cours de l'hospitalisation.

1.3.3. ETUDE DES COMPLICATIONS DE LA FIBRINOLYSE

Nous avons ensuite analysé spécifiquement les complications entraînées par le traitement fibrinolytique, qui peuvent être de plusieurs types et de plusieurs degrés de gravité :

- Héorragique : entraînant le décès, majeure (AVC, ou hémorragie avec déglobulisation nécessitant une transfusion) ou mineure (saignement minime à modéré).
- Embolique : entraînant le décès, majeure (AVC ischémique embolique ou toute embolie systémique entraînant une séquelle invalidante) ou mineure (embolie sans séquelle).

1.3.4. RECHERCHE DE FACTEURS DE RISQUE DE NON-EFFICACITE HEMODYNAMIQUE OU DE COMPLICATIONS

Nous avons également recherché (cf. ANNEXE) l'existence de facteurs de risque d'échec hémodynamique et/ou de succès partiel, et de facteurs de risque de survenue de complication, parmi :

- les caractéristiques cliniques des patients (sexe, âge, facteurs de risque cardiovasculaire, antécédents d'arythmie cardiaque)
- l'origine de la cardiopathie et le type de prothèse concernée (modèle, position)
- la présentation clinique (délai entre l'implantation de prothèse et la thrombose, gravité clinique initiale)
- le bilan biologique (bilan hématologique, hémostase, bilan rénal)
- le type de fibrinolytique administré.

Les données échographiques ou issues du radiocinéma n'étaient pas exploitables pour les inclure à l'analyse statistique (pas de standardisation, pas de renseignements suffisants concernant la présence d'un thrombus ou non, et de ses caractéristiques).

Dans les séries de la littérature, certains de ces paramètres sont déjà connus pour leur association à un risque d'échec ou de complication.

1.3.5. METHODE STATISTIQUE

Les résultats des variables sont présentés sous la forme moyenne \pm écart-type et ceux des variables qualitatives sont exprimés en fréquences et pourcentages. Les comparaisons de variables qualitatives entre deux groupes de sujets ont été réalisées par tests du Chi2 ou des tests exacts de Fisher en fonction des effectifs théoriques et du nombre de classes dans les variables considérées. Les distributions de variables quantitatives ont été comparées par des tests de Mann-Whitney, test non paramétriques (en raison du faible échantillon) pour séries non appariées. Pour les variables pouvant entrer dans un modèle d'analyse multivariée ($p < 0,20$), une procédure de régression logistique pas à pas descendante selon Hosmer et Lemeshow a été utilisée conduisant au modèle final. Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05. Les logiciels utilisés ont été Startview 5.0 et SAS 9.1.3 (SAS Institute, Cary, USA).

II. RESULTATS

II.1. PATIENTS

30 cas de thrombose de prothèse ayant été fibrinolyse (20 patients) ont été inclus dans l'étude : 20 cas concernaient des femmes (66,7%) et dans 10 cas des hommes (33,3%). La moyenne d'âge au moment de la thrombose est de 33.8 ans \pm 11.5. Le délai moyen entre l'implantation de la valve concernée et le diagnostic de thrombose est de 84.4 mois \pm 55.9 (écart de 8 à 240 mois) soit 7 ans \pm 4.6 (écart de 8 mois à 20 ans) (cf. tableau 8).

II.2. PROTHESES VALVULAIRES

Les prothèses concernées étaient 1 valve de type cage à bille soit 3.3% (Starr Edwards), 28 valves de type double ailette soit 93.3% (13 St Jude Medical, 13 Carbomedics, 2 ON-X) et 1 valve biologique soit 3.3% (modèle Biomosaïque).

La quasi-totalité de ces prothèses se trouvait en position mitrale (29/30) et une en position aortique. Une 2^{ème} prothèse valvulaire était également implantée dans 26.7% des cas (8/30) mais n'était jamais atteinte de thrombose : il s'agissait, pour toutes, de prothèses en position aortique.

Les valves thrombosées étaient implantées dans le cadre d'une valvulopathie post rhumatismale (RAA) dans la quasi-totalité des cas (29/30) et un cas dans le cadre d'une cardiopathie post-ischémique.

Le jour du diagnostic de thrombose, il y avait un défaut d'anticoagulation (INR inférieur à 2) dans trois quarts des cas (21/28*) avec 85% des patients (22/26*) qui avaient arrêté leur traitement anticoagulant : 58% (15/26*) depuis plus d'un mois et 31% (8/26*) depuis plus de 6 mois. Le traitement d'entrée comprenait un antiagrégant plaquettaire dans 22% des cas (6/27*) mais sous réserve d'une observance probablement médiocre.

Enfin, 16,7% (4/24*) des patients étaient en fibrillation auriculaire lors du diagnostic.

* données disponibles

Tableau 8. Caractéristiques des patients

Caractéristiques des patients	Nombre (%)
- Age (années)	33,8 ± 11,5 (17-70)
- Sexe (homme/femme)	10 (33,3%) / 20 (66,7%)
- Cardiopathie valvulaire	
RAA	29 (96,7%)
Ischémique	1 (3,3%)
- Type de prothèse	
Cage à bille	1 (3,3%)
Double ailette	28 (93,3%)
Bioprothèse	1 (3,3%)
- Modèle de prothèse	
Starr-Edwards	1 (3,3%)
St Jude Medical	13 (43,3%)
Carbomedics	13 (43,3%)
Biomosaïque	1 (3,3%)
ON-X	2 (6,7%)
- Position de la prothèse thrombosée	
Mitrale	29 (96,7%)
Aortique	1 (3,3%)
- Autre prothèse associée	
Mitrale	-
Aortique	8 (26,7%)
Aucune	22 (73,3%)

II.3. PRESENTATION CLINIQUE ET DIAGNOSTIC

Lors du diagnostic, aucun patient n'était en stade NYHA I à III, 9 patients (29%) présentaient une dyspnée de repos stade NYHA IV seule, 17 (57%) étaient un OAP et 4 (14%) en un choc cardiogénique (figure 14). Un patient avait présenté, 6 jours avant la prise en charge médicale, une embolie systémique de type Accident Ischémique Transitoire AIT, sans séquelle clinique ou scannographique contre-indiquant la fibrinolyse.

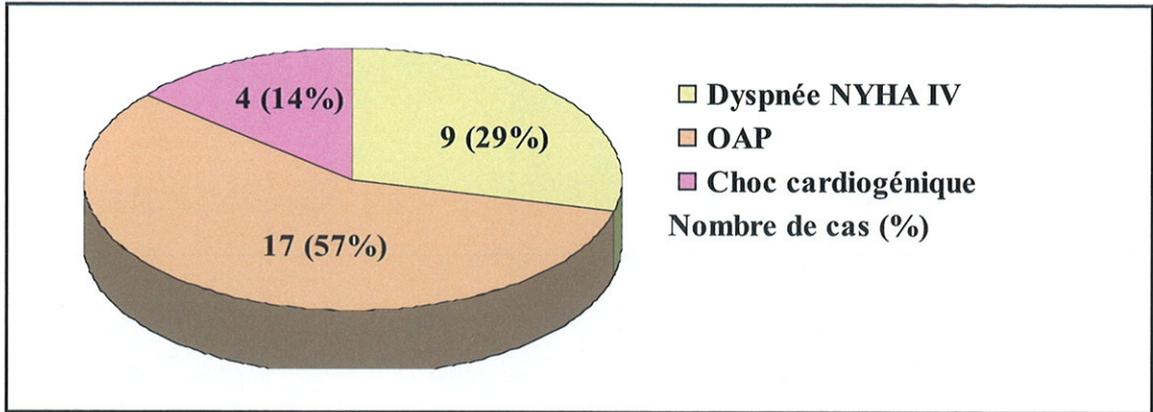


Figure 14. Présentation clinique des patients

Le diagnostic paraclinique se faisait par échographie cardiaque selon les critères classiquement établis : élévation des gradients moyens. Une ETO a été effectuée avant fibrinolyse dans 21 cas soit 78%. Le radiocinéma n'a été utilisé que dans 3 cas soit 11%.

II.4. PROTOCOLES DE FIBRINOLYSE

Ils sont variés (figure 15) et 5 types de thrombolytiques ont été utilisés : streptokinase (Streptase) dans 3 cas (10%), urokinase dans 2 cas (6,6%), rétéplase (Rapily sine) dans 6 cas (20%), altéplase (Actilyse) dans 5 cas (16,6%) et ténecteplase (Métalyse) dans 14 cas (46,6%).

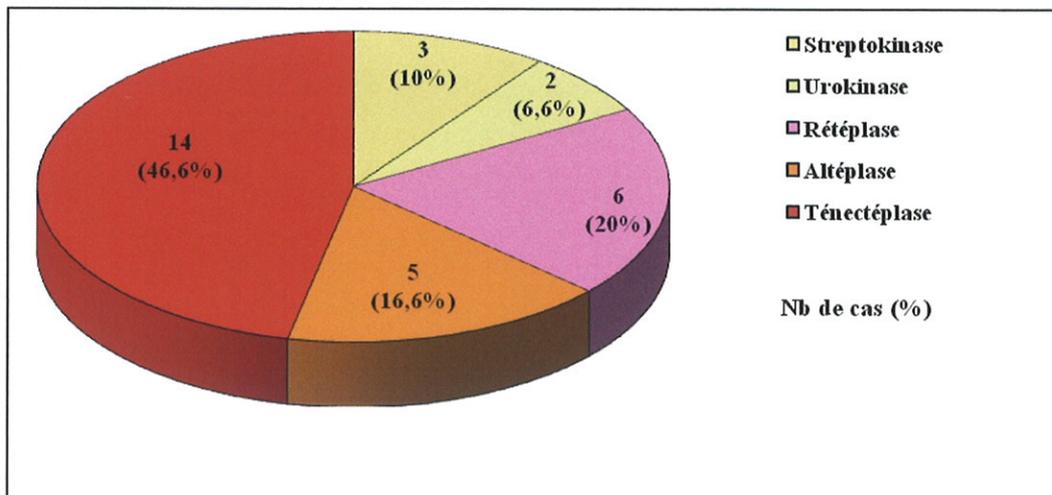


Figure 15. Répartition des types de thrombolytiques

Dans 2 cas (7%), une 2^{ème} fibrinolyse précoce (dans les 24h) a été nécessaire devant l'absence d'amélioration rapide après 1^{ère} fibrinolyse. Dans le 1^{er} cas, la streptokinase a été « relayée » par de l'urokinase. Dans le 2^{ème} cas, l'urokinase a été relayée par du rétéplase.

Un traitement par héparine était systématique introduit, immédiatement si le type de fibrinolytique le permettait. Des antiagrégants plaquettaires étaient administrés précocement (dans les 24 h) dans 32.1% des cas (9/30), 7 cas par de l'aspirine, 2 cas par du clopidogrel.

II.5. EFFICACITE DU TRAITEMENT FIBRINOLYTIQUE

II.5.1. ANALYSE HEMODYNAMIQUE ET CLINIQUE

Le succès hémodynamique complet a été obtenu dans 60% des cas (18/30). Le succès hémodynamique partiel a été obtenu dans 40% des cas (12/30) soit au final, un taux d'échec nul. Nous rappelons que deux fibrinolyse successives ont été effectuées dans deux cas dont une a conduit à un succès hémodynamique complet mais avec une complication hémorragique mineure, et une s'est soldée par un succès hémodynamique partiel avec chirurgie de remplacement valvulaire effectuée secondairement.

Du point de vue clinique, le succès complet est de 53,3%, le succès partiel est obtenu dans 36,7% des cas. L'échec clinique, constitué uniquement de décès lié aux complications de la fibrinolyse, est survenu dans 3 cas soit un taux de mortalité de 10%.

II.5.2. RECHERCHE DE FACTEURS INFLUANT SUR L'EFFICACITE

En effectuant une analyse comparative des 2 groupes -succès hémodynamique complet et succès hémodynamique partiel- selon les variables recueillies, nous remarquons que :

- les hommes ont 100% de succès complet alors que les femmes atteignent seulement 40% de succès complet (p=0.016)

- le ténecteplase possède un taux de succès complet de 85,7%, plus important que les autres thrombolytiques (p=0.0315) (figure 16)

- l'hémoglobine dosée avant thrombolyse paraît significativement plus élevée, à 14,9 g/dL ± 2,4 chez les patients avec succès complet, que chez les patients avec succès partiel dont l'hémoglobine est à 11,4 ± 1,7 (p=0,0006).

Malgré sa significativité, nous n'avons pas retenu l'INR plus élevé, comme facteur de risque de succès partiel car les écarts-type sont trop importants. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative pour les variables concernant les facteurs de risque cardiovasculaires, la présentation symptomatologique initiale, le type et la position de la prothèse et le bilan biologique (cf. ANNEXE).

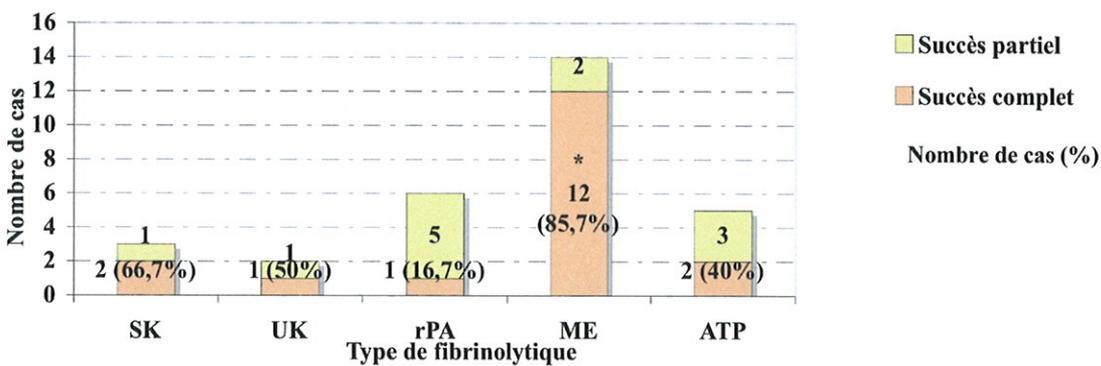


Figure 16. Succès hémodynamique selon le type de fibrinolytique
SK : streptokinase, UK : urokinase, rPA : rétéplase, ME : ténecteplase, ATP : altéplase

II.6. COMPLICATIONS

Des complications sont survenues dans 11 cas soit 36,6%, majeures dans 5 cas soit 16,6%, mineures dans 6 cas soit 20%. Elles ont entraîné le décès dans 3 cas, soit un taux de mortalité de 10% parmi tous les patients traités (figure 17).

II.6.1. COMPLICATIONS HEMORRAGIQUES

4 cas d'hémorragie (13,3%) sont observés : 2 cas d'AVC hémorragiques dont 1 mortel (à J18, décès à J21) et 2 cas d'hémorragie périphérique sans mise en jeu du pronostic vital.

II.6.2. COMPLICATIONS EMBOLIQUES

Les complications emboliques sont survenues dans 7 cas (23,3%) : 3 cas d'AVC ischémiques dont 2 mortels, soit un taux d'AVC ischémique embolique de 10% ; et 4 cas d'embolie périphérique avec 3 cas d'embolies rénales sans séquelle et 1 cas d'embolie artérielle du membre inférieur. Ces embolies périphériques ont toutes été régressives sous traitement médical. On notera que les complications emboliques sont survenues plus précocement que les complications hémorragiques avec des délais de survenue respectifs de J1 à J7 et de J5 à J18.

II.6.3. DECES

3 patients sont décédés des complications de leur traitement, 2 par AVC embolique, 1 par AVC hémorragique. Ces 3 AVC sont survenus, pour les ischémiques à J1 et J7, et à J18 pour l'AVC hémorragique. On notera que dans les 2 cas d'AVC ischémiques, la réponse hémodynamique était complète et que dans le cas d'AVC hémorragique, la réponse avait été partielle.

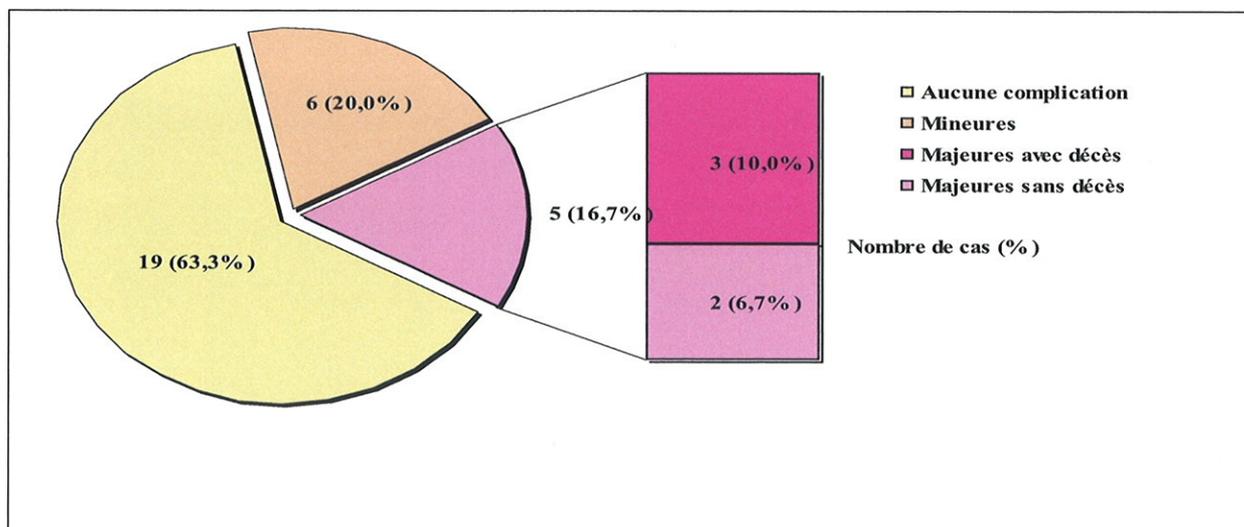


Figure 17. Répartition des complications

II.6.4. RECHERCHE DE FACTEURS DE RISQUE DE COMPLICATIONS

Parmi les variables étudiées, seul l'âge du patient semble être relié à une augmentation du risque de complications hémorragiques mineures et majeures. L'âge moyen des patients ayant subi une complication hémorragique était de 45,3 ans \pm 18,3 (n=4) contre 32,1 \pm 9,4 pour les patients indemnes ($p = 0,023$) (cf. ANNEXE).

Le type de prothèse était significativement associé au risque hémorragique mais nous ne l'avons pas retenu comme facteur de risque, compte tenu des effectifs trop faibles et donc du manque de puissance statistique. Il n'a pas été possible de mettre en évidence de différence significative quant à l'étude des autres variables vis-à-vis des complications globales ou spécifiques (hémorragie ou embolie systémique) (cf. ANNEXE).

II.7. EVOLUTION

Dans les 12 cas de succès hémodynamique partiel, 6 patients ont bénéficié d'une chirurgie de remplacement valvulaire, après transfert dans une structure disposant d'un service de chirurgie cardiaque, dans des délais variables, compris entre 4 jours et 6 mois (5 cas sur 6 dans les 2 mois). 2 d'entre eux avaient un pannus associé à un thrombus, diagnostiqué lors du temps opératoire et 4 présentaient des thrombi seuls. Chez les patients non opérés, 5 patients ont bénéficié d'un traitement anticoagulant seul par la suite, ce qui a permis une levée de l'obstruction et/ou la disparition du thrombus lors des contrôles successifs. Aucun de ces 5 patients n'a refait d'épisode de thrombose obstructive, ni subi de chirurgie de remplacement valvulaire à distance, sous réserve qu'un a été perdu de vue. Enfin, le dernier cas de succès hémodynamique partiel s'est soldé par une complication entraînant le décès (AVC hémorragique).

II.8. CAS DES RECIDIVES

Sur l'ensemble des cas de thrombose de valve obstructive inclus dans l'étude, 10 cas, soit 33%, étaient une récurrence de thrombose, ce qui concernait 7 patients. 5 patients ont eu une récurrence, 1 a eu deux récurrences et 1 en a eu trois. Le délai moyen de récurrence est de 27 mois avec extrêmes de 1 et 83 mois. Le traitement anticoagulant avait été arrêté dans 87% des cas

depuis plus d'une semaine (7/8*), 50% depuis plus d'un mois (4/8*), avec un INR infra-thérapeutique dans 67% des cas (6/9*), un INR très élevé dans 22% des cas (2/9*) par probable défaillance hépatique, et un cas où l'INR était dans la cible thérapeutique. 2 patients avaient été traités par chirurgie de remplacement valvulaire (avec thrombi retrouvés en peropératoire) entre la dernière thrombose de valve et la récurrence. Concernant l'efficacité de la fibrinolyse, une réponse hémodynamique complète a été obtenue dans 5 cas soit 50%, et partielle dans 5 cas soit 50%. Le taux de mortalité, dû aux complications, est de 20%. L'ensemble des complications concerne 50% des cas : elles ont été majeures dans 2 cas avec un AVC ischémique et un AVC hémorragique entraînant à chaque fois le décès du patient, et mineures dans 3 cas (2 embolies périphériques et 1 hémorragie). Enfin, chez les 5 cas de succès hémodynamique partiel : 1 est décédé de complication hémorragique, 4 ont été opérés secondairement avec succès (1 cas de pannus retrouvé en peropératoire).

*données disponibles

PARTIE III : DISCUSSION

I. INTRODUCTION

La thrombose obstructive de prothèse valvulaire est une complication rare mais redoutable avec une mortalité élevée, même avec une prise en charge thérapeutique médicale ou chirurgicale. Nous avons entrepris une revue de la littérature médicale concernant la prise en charge des thromboses de valves cardiaques traitées par fibrinolyse ou chirurgie (cf. tableaux 9, 10, 11 et 12). A première vue, il en ressort que le traitement fibrinolytique n'était administré en première intention que dans 4 séries de fibrinolyse.

Par ailleurs, la difficulté principale réside dans le faible nombre de sujets inclus dans les séries, compte tenu de la faible incidence de cette pathologie. Ces faibles effectifs en rendent l'analyse statistique difficile et sujette à précaution dans l'interprétation des résultats. Quelques auteurs ont regroupé différentes études pour en effectuer une méta-analyse [27, 28, 29].

Enfin, les recommandations des sociétés savantes ont été régulièrement élaborées à partir des résultats de ces méta-analyses, études et séries de cas ; ce qui explique leur niveau de preuve moyen ou faible. Nous exposerons, en fin de discussion, ces différentes recommandations dont les plus récentes ont été publiées cette année.

II. PRESENTATION CLINIQUE ET FACTEURS FAVORISANT DE THROMBOSES DE VALVE

II.1. POSITION DE LA PROTHESE

Les thromboses de valve sont connues pour atteindre plus souvent les prothèses en position mitrale qu'aortique. La quasi-totalité de nos cas concernait une prothèse en position mitrale mais nous ne disposons pas du ratio entre le nombre de porteurs de prothèse aortique et le nombre de porteurs de prothèse mitrale dans notre population. Il est fort probable que les prothèses mitrales sont plus nombreuses que les prothèses aortiques, en Polynésie Française, compte tenu de la forte incidence du RAA dont les atteintes valvulaires concernent plus fréquemment la valve mitrale.

Plus intéressante est la présence d'une deuxième prothèse mécanique non concernée par la thrombose dans près de 27% des cas, toujours en position aortique. Des cas de thromboses atteignant deux prothèses à la fois ont été décrits mais ceci est anecdotique [30, 31, 32].

II.2. PRESENTATION CLINIQUE DE LA THROMBOSE DE VALVE

Dans notre étude, la symptomatologie de ces patients était d'emblée grave avec au minimum une dyspnée de stade IV et 61% des patients en OAP ou choc cardiogénique. Ceci est à considérer dans le jugement de l'efficacité de la thrombolyse de notre série car il est démontré, dans les différentes séries répertoriées de thrombolyse et de chirurgie de thrombose valvulaire [4, 30, 33], que la présentation clinique influe sur les taux de succès/échec et de complications : les échecs et complications augmentent en cas de sévérité des symptômes initiaux. De même, la gravité des symptômes présentés par les patients est variable dans les différentes études, avec seulement une série [32] comprenant une proportion de patients graves plus élevée que dans notre série, avec 66% des patients en OAP ou en choc cardiogénique. Notre série représente donc une des rares séries dans laquelle les thromboses de valve étaient fibrinolysees à un degré de gravité élevé.

De plus, l'accessibilité à la chirurgie de la majorité des séries impliquait un biais de sélection, avec traitement chirurgical souvent indiqué chez les patients les plus graves, comme

le préconisait les recommandations. Notre série apporte donc l'originalité d'une fibrinolyse systématique en cas de thrombose aiguë obstructive, quelque soit le stade de gravité.

II.3. ANTICOAGULATION

Nous pouvons remarquer que le défaut d'anticoagulation est le facteur principal de causalité avec 85% des patients ayant stoppé leur traitement. L'INR mesuré lors du diagnostic de thrombose est un mauvais reflet du niveau d'anticoagulation du patient, dont l'évaluation est plus fiable en se référant aux INR précédemment dosés, s'ils sont disponibles. Ce défaut d'anticoagulation se retrouve constamment dans les séries avec des taux de 48 à 100%. Nous pensons que l'éducation et la gestion du patient sous AVK constituent des éléments incontournables dans la causalité des complications thromboemboliques, et surtout hémorragiques chez les patients porteurs de valve cardiaque. De plus en plus de centres d'éducation et de gestion des patients sous anticoagulants se créent dans les hôpitaux. Ces « cliniques des AVK » jouent un rôle important dans la prévention des complications des anticoagulants qui restent actuellement la première cause médicamenteuse de iatrogénie.

II.4. FIBRILLATION AURICULAIRE

Enfin la présence d'une fibrillation auriculaire au moment du diagnostic est intéressante car également facteur de risque de complication embolique selon Gupta [5]. Relativement fréquente chez les patients porteurs de cardiopathie valvulaire, et cause de formation de thrombose intracardiaque, la fibrillation auriculaire concerne 13 à 53% des patients. Notre taux de 16,7% est plutôt faible, expliqué par l'âge moins élevé des patients dans notre série par rapport aux autres études.

Tableau 9. (1/3) Les principales études de fibrinolyse pour thrombose de valve

Investigateur	Date et Lieu	Patients					Valve			Symptômes					
		Nb Fibrinolyse	Nb patients	Age Moyen (ans)	Ratio H/F	Récidives	Position	Type	% de thromboses obstructives	Anticoagulation inadéquate	NYHA I-II	NYHA III-IV	OAP-Choc Cardiogénique	Embolie systémique	FA
Méta-analyse de Lengyel [27]	1974-95 (I) 1996-03 (II)	235 234				NC NC	NC NC			NC NC	N C	NC NC	NC NC	NC NC	NC NC
Méta analyse de Hering [28]	1980-2000	365				20%	NC			NC	N C	NC	NC	NC	NC
Registre PROTEE, Tong et al. [14]	1985 à 2001 14 centres	107		54	0,3	NC	Mit 74% Ao 12% T 14%	DO 21% DA 78%	87%	68%	37 %	63 %	3%	16%	40 %
Caceres-Loriga et al. [34]	1997 à 2004 La Havane CUBA	68	68	40	0,2	16%	Mit 74% Ao 13% T 13%	DO 60% DA 40%	100%	75%	6 %	94 %	NC	NC	53 %
Roudaut et al. [30]	1978 à 2001 Aquitaine FRANCE	127	110	57	0,4	19%	Mit 62% Ao 36% T 1% ¹	DO 38% DA 62%	91%	48%	30 %	32 % NY HA III	38 % + NY HA IV	21%	NC
Kumar et al. [35]	1994 à 2000 Lucknow INDE	48	41	34	0,3	27%	Mit 92% Ao 8%	CB 2% DO 4% DA 94%	100%	90%	43 %	50 %	2%	4%	48 %
Lengyel et Vador [36]	1993 à 2000 Budapest HONGRIE	43		53	0,4	22%	Mit 96% Ao 4%	NC	74%	82%	N C	NC	NC	NC	NC
Gupta et al. [5]	1990 à 1999 New Delhi INDE	110		34	0,5	0 (23 % à distance)	Mit 87% Ao 13%	DO 40% DA 60%	100%	64%	23 %	71 %	6%	NC	32 %
Ozkan et al. [31]	1993 à 1997 TURQUIE	36	32	36	0,4	18%	Mit 72% Ao 22% F 3% ²	DO 55% DA 45%	78%	100 %	53 %	47 %	NC	36%	53 %
Manteiga et al. [37]	1984 à 1997 Barcelone ESPAGNE	22	19	49	0,2	18%	Mit 64% Ao 9% P+T 27%	DO 59% DA 41%	100%	68%	32 %	68 %	NC	10%	45 %
Reddy et al. [32]	1990 à 1993 Hyderabad INDE	44	38	32	0,5	13% (24 % à distance)	Mit 89% Ao 9%	DO 6% DA 94%	100%	70%	0	34 %	66 %	7%	13 %

Légende au bas du tableau 11

¹ Mit+T 1%

² Mit+Ao 3%

Tableau 10. (2/3) Les principales études de fibrinolyse de thrombose de valve

Investigateur	Fibrinolyse			Efficacité			Complications		Mortalité		Chirurgie secondaire	
	Type(s)	Protocole	Fibrinolyse répétée	Succès complet	Succès partiel	Echec	Embolies systémiques	Hémorragies majeures	Dues aux échecs	Dues aux complications	Nb de cas	Pannus retrouvé
Méta-analyse Lengyel [27]	NC NC			Total(I)77% (II) 90%		23% 10%	13% 4%	NC NC	7,5% 2,5%		NC NC	
Méta analyse de Hering [28]	NC			76%	12%	13%	5% ma- jures	5%	Total 8%		8%	NC
Registre PROTEE Tong et al. [14]	- SK 55% - UK 17% - tPA 29%	- max 120h - max 48h - max 6h	24%	76%	9%	15%	14%	5,6%	0	5,6%	9 (8,4%)	4/9
										Total 5,6%		
Caceres-Loriga et al. [34]	- rSK 100%	max 72h	0	85%	6%	9%	15%	4,7%	3%	3%	10 (14,7%)	4/4 (les autres : NC)
										Total 6%		
Roudaut et al. [30]	- SK 39% - UK 32% - rtPA 29%	NC	30%	71%	17%	12%	15%	4,7%	4%	7,8%	25 (19,6%)	NC
										Total 11,8%		
Kumar et al. [35]	- SK 92% - UK 8%	NC	0	87,5%		12,5%	10,4%	4%	6,25%	0	3 (6,25%)	3/3
										Total 6,25%		
Lengyel et Vador [36]	- SK -autres	NC	NC	86%		14%	9%	2%	NC		NC	NC
										Total 5%		
Gupta et al. [5]	- SK 98% - UK 2%	max 72h	0	82%	10%	8%	19% (majeur es : 7,2%)	8%	4,6%	2,7%	NC	NC
										Total 7,3%		
Ozkan et al. [31]	- SK 97% - UK 3% ±UK et rtPA	court 46% long 72h 54%	42%	87,5%		12,5%	5,6%	8,3%	0	2,8%	NC	NC
										Total 2,8%		
Manteiga et al. [37]	- SK 82% - rtPA 18%	court	50%	59%	23%	18%	19%	0	4,5%	0	6 (22%)	5/6
										Total 4,5%		
Reddy et al. [32]	- SK 91% - UK 9%	max 75h	7%	41%	48%	11%	2,3%	6,8%	11%	0	0 (cas en attente, finaleme nt refibrino lysé)	-
										Total 11%		

Légende en bas du tableau 11

Tableau 11. (3/3) Les principales études de fibrinolyse de thrombose de valve

Investigateur	Fibrinolyse en 1 ^{ère} intention	Limites de l'étude	Remarques
Méta-analyse de Lengyel [27]	Non	- Méta-analyse peu détaillée et non référencée	- Faible niveau de preuve.
Méta analyse de Hering [28]	Non	- Nombre de thromboses obstructives et de type de fibrinolyse inconnus	- Succès partiel renseigné dans peu d'études incluses
Registre PROTEE Tong et al. [14]	Non	- Biais de sélection (registre) - Plusieurs types de fibrinolytique	- Taille du thrombus = facteur de risque d'embolie
Caceres-Loriga et al. [34]	Oui	- Etude monocentrique non randomisée	
Roudaut et al. [30]	Non	- Série de cas, monocentrique - Plusieurs types de fibrinolytiques	- SK et rtPA>UK en fibrinolyse unique mais équivalents si fibrinolyse répétée - Taille du thrombus augmente le risque d'échec ou de complications globales (mais pas d'embolie)
Kumar et al. [35]	Oui	- Série monocentrique - Accessibilité au traitement chirurgical parfois restreinte pour raison de coût	
Lengyel et Vador [36]	Non	- Etude comparative non contrôlée et non randomisée, effectifs faibles	- Comparaison entre HNF, fibrinolyse et chirurgie. Taux de mortalité de chirurgie de 33,3% et de HNF de 25% (sous réserve des limites)
Gupta et al. [5]	Oui	- Série monocentrique - Pas de données sur la chirurgie secondaire et présence de perdus de vu	- Monitoring systématique par échographie transthoracique - Majorité de réponse à la fibrinolyse dans les 24h mais avec effet prolongé jusqu'à 72h - Succès complet diminue à 73% si stade NYHA IV et plus - Sexe féminin et fibrillation auriculaire = facteurs de risque respectifs d'hémorragie et d'embolie (analyse multivariée)
Ozkan et al. [31]	NC	- Plusieurs types de fibrinolytique - Série monocentrique avec faibles effectifs	- Etude échoguidée par ETO - Succès complet de 88% dans les thromboses obstructives et de 91,6% dans les non obstructives. - rare série avec absence d'embolie quand thrombus OG retrouvé - augmentation des embolies avec les protocoles courts
Manteiga et al. [37]	Oui	- Série monocentrique avec faibles effectifs	- 30% des patients ayant un thrombus intraOG ont embolisé.
Reddy et al. [32]	Non	- Série monocentrique avec faibles effectifs	- Mise en évidence du phénomène d'ouverture retardée chez les patients avec succès partiel.

H : homme, F : femme, Mit : mitrale, Ao : aortique, T : tricuspide, P : pulmonaire, CB : prothèse de type cage à bille, DO : prothèse à disque oscillant, DA : prothèse à double ailette, SK : streptokinase, rSK : streptokinase recombinante, UK : urokinase, rtPA : activateur recombinant du plasminogène, FA : fibrillation auriculaire, HNF : héparine non fractionnée, OG : oreillette gauche, NC : non connu.

III. EFFICACITE ET SECURITE DE LA THROMBOLYSE

III.1. EFFICACITE HEMODYNAMIQUE

Avec 30 cas, notre série constitue la 4^{ème} série la plus importante en terme d'effectif parmi toutes les séries ayant évalué le traitement fibrinolytique administré en première intention. Dans notre étude, l'efficacité du traitement fibrinolytique est notable avec un taux de succès hémodynamique de 100% dont 60% de succès hémodynamique complet.

La comparaison avec les plus grandes séries de thromboses de valve ayant été fibrinolisées s'avère d'emblée délicate, pour deux raisons principales :

- La première concerne la définition du succès hémodynamique, avec absence de distinction entre le succès complet et le succès partiel, dans certaines séries [27, 31, 35, 36] dont les deux méta-analyses de Lengyel et Hering (dans cette dernière, le taux de succès partiel est déterminé sur un faible nombre d'études).
- La deuxième raison est liée au fait que la moitié des séries répertoriées incluent un certain nombre de cas de thromboses non obstructives dans une proportion variant entre 9 et 24% [14, 30, 31, 36]. Or le pronostic lié aux thromboses non obstructives est meilleur que celui des thromboses obstructives [1, 2, 33].

En prenant en compte ces 2 aspects, il est constaté, dans les séries de thromboses uniquement obstructives, des taux très variables, avec un succès hémodynamique complet compris entre 41 et 85%, un taux de succès hémodynamique partiel compris entre 6 et 48% et un taux d'échec entre 8 et 18%.

Dans la méta-analyse de Hering [28] regroupant 365 patients issus de 11 séries, fibrinolisés pour thrombose de valve du cœur gauche, le taux de succès complet est de 76% et le taux de succès partiel est de 12%, sous réserve du faible nombre de séries incluses discriminant les deux types de succès. Enfin la méta-analyse de Lengyel [27] incluant 53 études soit 469 cas de fibrinolyse et dont les résultats sont divisés en 2 périodes, retrouve un taux de succès global de 77% pour la période 1974-1995 et de 90% pour la période 1996-2003. Cette

métabolisme est cependant publiée sous forme de lettre et elle est limitée par le fait qu'elle n'est pas détaillée et référencée.

Au final, malgré la sévérité clinique initiale des patients de notre série, reflétant la sévérité de l'atteinte obstructive, notre étude révèle une bonne capacité de la fibrinolyse à la désobstruction de thrombose de valve obstructive avec 100% de succès global modéré par un succès partiel de 40%, prévisible selon les études précédentes.

III.2. CRITERE COMBINE HEMODYNAMIQUE ET CLINIQUE

Peu d'études ont évalué la fibrinolyse en terme d'efficacité « clinique » dont le succès complet est défini par un succès hémodynamique complet et l'absence de complication majeure. Ce critère combiné est pourtant intéressant car un patient atteint de thrombose obstructive et traité par fibrinolyse, peut répondre avec succès au traitement mais être atteint de complications graves entraînant une séquelle invalidante. Le critère hémodynamique seul n'est donc pas suffisant pour évaluer le traitement fibrinolytique.

La série de Gupta [5], qui était la première à avoir utilisé ce critère combiné, fait état d'un taux de succès clinique complet de 73% avec un taux d'échec de 9%. Notre taux de succès clinique complet plus faible, de 53,3%, est dû à un taux de succès hémodynamique complet moins élevé (60% dans notre série versus 82% dans la série de Gupta). Or, par définition, ces cas de succès hémodynamique partiel se comptabilisent en tant que succès clinique partiel. Par ailleurs, nous recensons plus de décès dus aux complications de la fibrinolyse (10% versus 7,3%) mais moins d'échec hémodynamique (0% versus 8%). Enfin, nous rappelons que la gravité des patients de notre série était plus importante que dans la série comparée (61% d'OAP et choc cardiogénique versus 6%).

III.3. MORTALITE DE LA FIBRINOLYSE

Notre taux de mortalité de 10% est tout à fait comparable au taux de mortalité des différentes séries de patients fibrinolisés, variant entre 2,5 et 12% suivant l'ensemble des séries.

IV. FACTEURS ASSOCIES AUX SUCCES / ECHEC

Les faibles effectifs des séries, la nôtre y compris, rendent difficile la recherche de facteurs influant sur l'efficacité du traitement fibrinolytique.

IV.1. SEXE DU PATIENT

Sur le critère hémodynamique, les femmes répondent significativement moins bien à la fibrinolyse avec un taux de succès partiel plus élevé par rapport aux hommes. Ce paramètre n'avait auparavant jamais été établi mais la fréquence plus élevée de femmes atteintes de thromboses de prothèses semble établir une thrombogénicité valvulaire plus élevée que chez l'homme. La grossesse est un facteur déjà connu de thrombogénicité.

IV.2. TYPE DE PROTHESE ET SYMPTOMATOLOGIE INITIALE

La méta-analyse d'Hering [28] montre une plus grande efficacité de la thrombolyse sur les prothèses aortiques par rapport aux prothèses mitrales, effet probablement lié à la nécessité de plus de matériel thrombotique pour entraîner une obstruction sur les prothèses mitrales [29]. Notre série, ne comportant quasiment que des patients porteurs de prothèses mitrales, ne permettait pas cette analyse.

La durée d'évolution des symptômes n'était pas connue dans notre étude, or une faible durée d'évolution des symptômes semble influencer sur l'efficacité directe de la thrombolyse [19] et sur la rapidité de la levée d'obstruction [29, 32]. En effet une évolution lente est plus fréquemment révélatrice d'un thrombus blanc "fixé" ou d'un pannus sur lesquels les fibrinolytiques sont peu ou non efficaces [2, 29, 38]. Ceci est renforcé par le registre PROTEE [14] dans lequel les critères échographiques en faveur d'un thrombus récent hypoéchogène constituent un facteur prédictif de succès hémodynamique.

Quant à la gravité des symptômes à la prise en charge, celle-ci est liée à un taux d'échec plus élevé, pouvant être parfois doublée, et à un taux accru de mortalité globale [28,

29, 30, 32, 34]. Seule la série de Gupta [5] ne retrouve pas de corrélation entre les différents stades NYHA et l'efficacité du traitement, mais après avoir exclu les patients en OAP et en choc cardiogénique de son analyse. Dans notre série, nous n'avons eu aucun échec hémodynamique malgré la symptomatologie globalement sévère des patients.

IV.3. TYPE DE FIBRINOLYTIQUE

Concernant le type de fibrinolytique, il faut souligner que les 2 principaux fibrinolytiques utilisés dans les études sont la streptokinase et l'urokinase. Les autres produits utilisés sont l'altéplase et le rétéplase [14, 30, 31]. Aucune étude n'a comparé directement les différents type de fibrinolytique et seule l'étude de Roudaut [30] retrouve, rétrospectivement, un taux de succès plus élevé avec la streptokinase et le rétéplase qu'avec l'urokinase en administration unique. La supériorité n'est plus significative lors de l'analyse en fibrinolyse répétée (plusieurs injections d'un ou de plusieurs types). Les autres séries retrouvent une efficacité comparable de l'ensemble des produits.

Nous n'avons pas recensé de série de thrombose de valve fibrinolyisée par ténecteplase, aussi notre étude est intéressante par le taux de succès complet de 85,7% que permet ce type de produit, donc possiblement au moins aussi efficace que les autres agents fibrinolytiques, en comparant de manière brute les résultats des autres séries. Même si notre analyse statistique porte à croire en une supériorité de ce produit par rapport aux autres, les faibles effectifs de notre série rendent cette comparaison non fiable et seule une étude contrôlée pourrait affirmer la supériorité d'un agent sur un autre.

IV.4. HEMOGLOBINE

Enfin, notre analyse statistique retient que l'hémoglobine dosée avant thrombolyse était significativement plus élevée chez les patients bons répondeurs. Nous n'avons pas retrouvé d'hypothèses pour expliquer la significativité de ce résultat.

V. PHENOMENE D'OUVERTURE RETARDEE

La réponse au fibrinolytique est le plus souvent comprise dans les 24 heures après administration du produit mais peut s'observer jusqu'à 72 heures autorisant une telle durée pour les protocoles longs [5], et démontrant l'intérêt d'un monitoring par échocardiographie - au moins transthoracique- répétée [35]. En cas d'échec ou de succès partiel, il est parfois proposé d'administrer une deuxième fibrinolyse si la première administration a été effectuée en protocole court, ou de remplacer le premier agent fibrinolytique par un autre type [37, 39]. Aucune étude n'a comparé les différents types de protocoles en termes d'efficacité ou de sécurité.

Par ailleurs, dans notre étude, il est intéressant d'observer que chez les patients ayant répondu de manière partielle au traitement, presque la moitié n'a pas eu besoin de traitement chirurgical secondaire car il y a eu levée complète d'obstruction à distance, sans nécessité de nouveau traitement fibrinolytique. Par ailleurs, aucun de ces patients n'a récidivé par la suite (un perdu de vue) laissant supposer que l'obstruction était uniquement due à un thrombus et non un pannus.

Ce phénomène « d'ouverture retardée » avait déjà été observé précédemment [32, 40] chez des patients porteurs de prothèses à double ailette. Il concerne 40 à 50% des patients ayant répondu de manière partielle à la fibrinolyse avec des délais très variables, compris entre quelques jours et un an. Le mécanisme retenu serait celui d'une dissolution du thrombus résiduel par la fibrinolyse spontanée intrinsèque du patient. Ce phénomène de réponse retardée chez les répondeurs partiels à la fibrinolyse pose le problème du choix entre un traitement agressif, généralement par chirurgie, ou une optimisation du traitement anticoagulant avec surveillance rapprochée. La décision sera guidée par l'échographie cardiaque transoesophagienne qui possède ici, un rôle clé dans l'évaluation de ces thromboses obstructives, « converties » par la fibrinolyse, en thromboses peu ou pas obstructives. La présence de facteurs de risque de complication embolique à l'ETO orientera vers une thérapeutique chirurgicale (cf. Recommandations).

VI. COMPLICATIONS

Elles représentent la principale limite de l'utilisation des fibrinolytiques dans les thromboses de valve. Dans notre série, les complications ont concerné 11 cas (36,6%) répartis en 4 cas de complications hémorragiques (13,3%) et 7 cas de complications emboliques (23,3%). Le taux d'AVC embolique a été de 10%. Ces complications ont été majeures dans 5 cas (16,6%) et mineures dans 6 cas (20%). Enfin elles ont entraîné le décès dans 3 cas, soit un taux de mortalité de 10% parmi tous les patients traités.

VI.1. INCIDENCE DANS LES SERIES

Notre revue de la littérature fait ressortir un taux global de complications emboliques compris entre 2,3 et 19% et de complications hémorragiques majeures compris entre 0 et 8,3%. La méta-analyse de Hering retrouve un taux de complications thromboemboliques sévères de 5% et de complications hémorragiques majeures de 5% [28]. La méta-analyse de Lengyel, sous réserve de ses limites, conclut à un taux d'embolie de 13% pour la période 1974-1995 et de 4% pour la période 1996-2003 [27].

VI.2. FACTEURS DE RISQUE DE COMPLICATIONS EMBOLIQUES

Le risque de complication embolique est significativement augmenté en cas de thrombus, tendance déjà démontrée dans les thromboses non obstructives [12]. Une taille inférieure à 0,8 cm² en ETO, définie par l'analyse en courbe ROC dans le registre PROTEE [14], identifie les patients à faible risque et une augmentation de taille de 1 cm² majore le risque de 2,4. Manteiga [37] montre qu'un tiers des patients ayant un thrombus retrouvé dans l'oreillette gauche avant fibrinolyse a présenté une complication embolique. Notre étude était limitée par l'absence de données échographiques suffisantes, pour mettre en évidence une relation entre les caractéristiques du thrombus et le risque de complications emboliques.

Les autres facteurs de risque indépendants d'embolie sont un antécédent d'AVC et la présence de fibrillation auriculaire [5, 14]. Ozkan [31] montre une tendance à l'augmentation des complications emboliques avec les protocoles courts (inférieur à 3h) de fibrinolyse par streptokinase, comparativement avec les protocoles d'administration sur plusieurs heures voire jours (maximum de 72h).

VI.3. FACTEURS DE RISQUE DE COMPLICATIONS HEMORRAGIQUES

Concernant les complications hémorragiques, seul le sexe féminin est connu comme facteur de risque dans notre revue de la littérature [5]. Notre série fait apparaître une incidence plus élevée avec l'âge.

VI.4. DELAI DE SURVENUE DES COMPLICATIONS

Le délai de survenue des différentes complications est peu souvent détaillé dans les séries de thrombolyse. Certains auteurs font état de complications emboliques survenant quasi exclusivement pendant l'administration de l'agent thrombolytique [35, 41] et notamment pendant la 1^{ère} thrombolyse en cas de traitement répété [37]. Les données sur le délai des complications hémorragiques sont très réduites. Dans notre série, nous remarquons que deux tiers des complications ayant entraîné le décès dont le cas d'hémorragie cérébrale fatale, sont survenues à distance de l'administration du traitement fibrinolytique, dont la demi-vie est pourtant brève. Se pose l'interrogation de l'imputabilité réelle de la fibrinolyse dans le cas d'hémorragie qui pourrait s'expliquer par d'autres mécanismes déclenchants (surdosage du traitement anticoagulant ?).

VII. RECIDIVES DE THROMBOSE APRES FIBRINOLYSE

Les récurrences de thrombose de valve sont fréquentes chez les patients ayant déjà été thrombolysés pour un épisode ancien avec des taux de 11 à 24%. Ces cas de récurrences ont été fibrinolisés avec des taux de succès et de complication comparables aux épisodes inauguraux de thrombose [28].

Notre série fait apparaître un taux de récurrence de 33% ce qui est élevé par rapport aux autres séries. Ces récurrences semblent être également en relation avec un défaut d'anticoagulation (87% ayant stoppé leur traitement, 67% d'INR infra-thérapeutique), et plutôt causées par une obstruction d'origine fibrino-cruorique (100% de réponse hémodynamique globale, 1 cas de pannus retrouvé sur 4 réopérés). L'origine de ce défaut d'anticoagulation s'explique principalement par une inobservance (50% d'arrêt depuis plus d'un mois, 2 patients ayant totalisé 5 épisodes de thrombose de valve).

Ces cas de patients (multi)récidivistes avec inobservance répétée au traitement anticoagulant restent limités mais posent un problème éthique : se pose l'indication de remplacement de prothèse avec mise en place d'une bioprothèse moins thrombogène, malgré la nécessité ultérieure de réintervention chez ces sujets, en général jeunes et déjà multiopérés. Cette situation de remplacement valvulaire, à distance, par bioprothèse, s'est présentée à deux reprises dans notre série, chez 2 patientes dont une en âge de procréer.

VIII. COMPARAISON AVEC LE TRAITEMENT CHIRURGICAL

La question de la supériorité du traitement fibrinolytique au traitement chirurgical a largement été débattue. Ce problème ne peut et ne pourra pas être formellement résolu car aucune étude contrôlée et randomisée comparant les 2 traitements n'a jamais été effectuée et ne semblerait réalisable dans le futur pour diverses raisons, en premier lieu à cause des effectifs faibles dus à la faible incidence de la thrombose obstructive de valve. Compte tenu de l'absence de telles études randomisées, l'évaluation comparative s'est donc logiquement appuyée sur les résultats d'études non contrôlées, de méta-analyses et de séries de cas malgré leur niveau de preuve faible ou moyen.

VIII.1. ETUDES COMPARATIVES ET META-ANALYSES

Dans l'étude non contrôlée de 85 cas de thromboses de valve (obstructive et non obstructives) de Lengyel et Vandor [36], une comparaison entre le traitement par héparine, par fibrinolyse et par chirurgie donne un taux de succès plus élevé et un taux de mortalité plus faible dans le groupe fibrinolyse mais l'interprétation de ces résultats portent à précaution compte tenu de la non randomisation. La méta-analyse de Hering basée sur 7 séries regroupant 162 cas de thrombose traités par remplacement valvulaire, 11 séries de 124 cas traités par thrombectomie et 11 séries de 365 cas traités par fibrinolyse conclut à des taux de mortalité respectifs de 14, 10 et 8% non significativement différents [28].

Investigateur	Date et lieu	Patients	Valves	Symptômes	Constataions peropératoires et geste effectué	Mortalité
Deviri et al. [4]	1980 à 1989 Afrique du Sud	- 112 cas d'obstruction valvulaire (100 patients) - Age moyen de 32 ans - Ratio H/F de 0,32 - Anticoagulation inadéquate : 70% - Pas de renseignement si 1 ^{ère} intention ou non	Mit 46% Ao 48% Mit et Ao 6% DO 63,4% DA 36,6% 100% de cas d'obstruction	- Asymptomatique 8, % - NYHA IV 47,9% - OAP 16,7% - Choc cardio 8,3% - Arrêt cardiaque 3, % - Autres 15,7%	- Pannus seul (ou avec petit thrombus) : 10,7% - Thrombus seul (ou avec petit pannus) : 77,7% - Pannus et thrombus associés : 10,7% - RV : 76,4% - Thrombectomie/excision : 21,7% - RV+Thrombectomie/excision : 1,9%	Globale : 12,3% - Si stade NYHA I à III : 4,7% - Si stade NYHA IV et + : 17,5% (p<0,05) - Si RV : 12,3% - Si thrombectomie : 13 % (NS)
Roudaut et al. [23]	1978 à 2001 Bordeaux	- 136 cas - Age moyen de 59 ans - Ratio H/F de 0,37 - Anticoagulation inadéquate : 52% - Chirurgie en 1 ^{ère} intention dans 73% des cas (après échec du traitement médical dans les autres cas)	Mit 66,1% Ao 28% Mit+Ao 4,4% T 1,5% CB 5,1% DO 34,5% DA 60,4% 100% de cas d'obstruction	- NYHA I : 1,5% - NYHA II : 35% - NYHA III : 32% - NYHA IV et + : 31%	- Pannus seul : 19,2% - Thrombus seul : 80,1% - Obstruction par cordage : 0,7% - RV : 76,5% - Thrombectomie/excision : 23,5%	Globale : 10,3% - Si NYHA I à III : 4% - Si NYHA IV et + : 24% (p<0,001) - Si RV : 10% - Thrombectomie/excision : 9,3% (NS) - Récidive à distance dans 8,2% des cas, plus fréquentes en cas de thrombectomie/excision qu'après RV (20,7% vs 4,3% p<0,003) - Complications de la chirurgie : 1 cas d'AVC (0,7%)

Tableau 12. Séries de cas de thromboses de prothèses traitées par chirurgie

H : homme, F : femme, Mit : mitrale, Ao : aortique, T : tricuspide, CB : prothèse type cage à bille, DO : prothèse à disque oscillant, DA : prothèse à double ailette, NYHA : dyspnée classée de selon stade de NYHA, OAP : œdème aigu du poumon, RV : remplacement valvulaire

VIII.2.SERIES DE CAS

Deux grandes séries monocentriques de thromboses obstructives traitées chirurgicalement sont référencées dans la littérature [4, 23] et donnent un taux de mortalité périopératoire total compris entre 10,3 et 12,3% (cf. tableau 12).

La série de Deviri [4] concerne 112 cas de thrombose obstructive chez 100 patients de 1980 à 1989 ayant été traités par chirurgie en première intention soit par remplacement valvulaire dans 78% des cas, soit par thrombectomie ou excision de pannus dans 22% des cas. La majorité des patients (77,7%) présentaient une obstruction due à un thrombus, les autres cas d'obstruction (22,3%) étaient causés par un pannus, parfois associé à un thrombus (11,6%). Les caractéristiques des patients sont équivalentes aux séries de thrombolyse avec une dyspnée de stade NYHA IV, un OAP ou un choc cardiogénique comme symptômes initiaux dans environ 73% des cas. Le taux de mortalité est de 4,7% si le patient est stable, avec une dyspnée NYHA I à III. Ce taux s'élève à 17,5% pour les cas plus graves. Les taux sont comparables en ce qui concerne le type de geste chirurgical effectué. Aucune donnée sur les complications n'est disponible.

Dans la série de Roudaut [23], 136 cas de thrombose de valve obstructive ont été traités chirurgicalement de 1978 à 2001. 73% l'ont été en première intention, 23% après échec du traitement médical, ce qui constitue la principale limite de cette étude. Le geste chirurgical a consisté en un remplacement valvulaire dans 76,5% des cas, et une thrombectomie ou excision de pannus dans 23,5% des cas. Les constatations peropératoires confirmaient l'étiologie thrombotique dans 80,1% des cas et une obstruction par pannus dans 19,1%. Le taux de mortalité périopératoire a été de 10,3% dû quasi exclusivement à une défaillance cardiaque. Comme dans la série de Deviri, le taux de mortalité est significativement plus élevé avec la gravité de la présentation clinique : 4% si le patient présente une dyspnée de stade I à III, 24% en cas de dyspnée de stade IV ($p < 0,001$). Le taux de complication embolique est très faible dans cette étude avec un cas d'AVC périopératoire soit 0,7% des cas. Le taux de récurrence de thrombose est de 8,2% significativement plus élevé après thrombectomie (20,7%) qu'après remplacement valvulaire (4,3%) pour un $p < 0,003$.

IX. RECOMMANDATIONS

Les différentes recommandations élaborées concernant le diagnostic et la prise en charge des thromboses de prothèses cardiaque sont de grade B ou C pour un niveau de preuve de classe IIa ou IIb.

Les diverses recommandations retrouvées dans la littérature proviennent de :

- Revues de la littérature effectuées par Lengyel en 1997 [42], Hering en décembre 2001 [28], Caceres-Loriga en juillet 2005 [43] et Das en août 2007 [33]
- la Société Française de Cardiologie SFC en février 2005 [44]
- l'European Society of Cardiology ESC en janvier 2007 [1]
- l'American College of Cardiology ACC associée à l'American Heart Association AHA en 1998 avec une mise à jour en août 2006 puis en septembre 2008 [2].

IX.1. PREVENTION

La prise en charge des thromboses de valve ne peut s'envisager sans considérer le problème de la prévention de cette complication grave. Cette prévention passe par le choix réfléchi du type de prothèse valvulaire lors du remplacement valvulaire avec respect des indications préférentielles et des contre-indications, l'éducation, la surveillance et la gestion du patient sous anticoagulant au long cours. Les périodes de relais des AVK en postopératoire du remplacement valvulaire ou pour tout autre motif d'interruption (chirurgie, acte médical...) constituent des périodes à haut risque de complications thromboemboliques et surtout hémorragiques.

IX.2. DIAGNOSTIC

Lors de la suspicion de thrombose de valve, l'intérêt diagnostique de l'échocardiographie transthoracique est démontré pour évaluer la sévérité hémodynamique mais la cinétique prothétique et l'évaluation du thrombus indique la réalisation d'une échocardiographie transoesophagienne ou d'un radiocinéma de valve (ACC/AHA classe I, grade B).

IX.3. STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Concernant le traitement, les sociétés savantes mettent en avant les risques emboliques et hémorragiques potentiels de la fibrinolyse en soulignant son inefficacité en cas de pannus.

Le traitement chirurgical en urgence, si disponible, reste l'option thérapeutique de référence pour les thromboses prothétiques du cœur gauche :

- en cas de patient en état critique, en stade NYHA III-IV (ESC classe I, grade C, ACC/AHA classe IIa grade C)
- en cas de thrombus important.

Le traitement fibrinolytique peut être considéré en première intention pour les thromboses prothétiques :

- si la chirurgie cardiaque n'est pas accessible (ACC/AHA classe IIb)
- de localisation droite (ESC). De localisation droite et si le patient est en état critique ou si le thrombus est important (ACC/AHA classe IIa, grade C)
- de localisation gauche si le patient est en stade NYHA I-II avec un petit thrombus (ACC/AHA, classe IIb, grade B)
- de localisation gauche si le patient est en stade NYHA III-IV avec un petit thrombus et si la chirurgie est à haut risque (ACC/AHA classe IIb, grade B)
- de localisation gauche si le patient est en stade NYHA II-IV avec un thrombus important et si la chirurgie est à haut risque (ACC/AHA classe IIb, grade C)

La taille limite du thrombus dans les recommandations est difficile à définir à cause des seuils différents dans les études avec évaluation par ETO (5 à 10 mm) mais la limite de 10 mm est souvent retenue.

IX.4. TRAITEMENT FIBRINOLYTIQUE

IX.4.1. PRODUITS DISPONIBLES ET PROTOCOLES

Le choix du fibrinolytique se fera parmi la streptokinase, l'urokinase ou un activateur tissulaire recombinant du plasminogène, en protocole court ou long mais en respectant les contre-indications habituelles. Lorsqu'il est décidé d'administrer un traitement fibrinolytique, un suivi clinique associé à un monitoring échographique doit être entrepris pour vérifier l'efficacité du traitement avec arrêt du traitement en cas de succès complet, de complications sévères, après un délai de 24 heures si aucune réponse n'est observée ou un maximum de 72 heures de perfusion en cas de réponse partielle. Si une chirurgie doit être effectuée après fibrinolyse, l'intervention peut être menée à 24 heures de l'arrêt de la fibrinolyse ou après 2 heures si son activité a été neutralisée par inhibiteurs de protéase [43].

IX.4.2. COMPLICATIONS DE LA FIBRINOLYSE

IX.4.2.1. Embolies systémiques

En cas d'embolie périphérique sous fibrinolytique, le traitement doit être poursuivi afin de lyser l'embol périphérique.

En cas de suspicion d'embolie cérébrale, il est généralement recommandé d'interrompre le traitement afin de réaliser un scanner cérébral en urgence qui permettra de différencier un AVC ischémique d'un AVC hémorragique. En cas d'AVC embolique, il est proposé de mettre en place un traitement anticoagulant et de répéter le scanner cérébral à 36-48 heures pour éliminer une transformation hémorragique. Si ce scanner est rassurant et que la thrombose de valve est persistante, une intervention chirurgicale pourra être effectuée 72 heures après l'AVC embolique. [42, 43]

IX.4.2.2. Complications hémorragiques

Elles sont spécifiques au traitement fibrinolytique et ont mieux été évaluées par les essais multicentriques dans le traitement de l'infarctus du myocarde.

Les complications mineures, ne mettant pas en cause le pronostic vital du patient, sont facilement contrôlées par compression locale au niveau du saignement. Les complications majeures nécessitent l'arrêt immédiat du traitement fibrinolytique avec éventuelle neutralisation par inhibiteurs de protéase, une prise en charge spécifique de l'origine de l'hémorragie et un contrôle hémodynamique par transfusion de sang, de plasma frais congelé et, éventuellement, de facteurs activés de coagulation.

IX.4.3. FIBRINOLYSE ET TRAITEMENT ANTICOAGULANT

La neutralisation du traitement anticoagulant au long cours n'est pas nécessaire avant et durant l'administration de fibrinolytique. Après arrêt du traitement fibrinolytique, un traitement par héparine non fractionnée doit être administré dès que le taux de fibrinogène est supérieur à 0,5 g/l et avec contrôle régulier de l'activité anticoagulante. Le relais par anticoagulants oraux doit rapidement être effectué avec un INR cible entre 3 et 4 pour les prothèses en position aortique, et entre 3,5 et 4,5 pour les prothèses mitrales. L'addition d'aspirine à faible dose (81 à 100 mg/jour) au long cours est largement admise (ACC/AHA).

IX.5. TRAITEMENT CHIRURGICAL

Les différentes techniques chirurgicales de traitement des obstructions valvulaires, que sont le remplacement valvulaire, la thrombectomie et l'excision de pannus, sont laissées au choix du chirurgien qui sera orienté par les constatations peropératoires. Si la thrombogénicité de la prothèse constitue un facteur important, il conviendra de la remplacer par une prothèse moins thrombogène. Enfin, le patient est également un facteur à prendre en compte avec parfois nécessité d'implanter une bioprothèse en cas de non-observance prévisible au traitement anticoagulant.

IX.6. CAS DES THROMBOSES NON OBSTRUCTIVES

Découvertes le plus souvent après un événement thromboembolique chez un patient porteur de prothèse mécanique ou après ETO systématique de suivi en postopératoire de remplacement valvulaire, ces thromboses n'entraînent pas d'obstruction hémodynamique si bien que les patients ne présentent pas de signes de défaillance cardiaque.

Incontournables, l'échographie cardiaque ETT et ETO et le radiocinéma conservent un intérêt dans le diagnostic et la surveillance [12, 45]. Seront précisés initialement la taille du thrombus, son risque emboligène (thrombus pédiculé et mobile) et à distance, son évolution en taille et l'apparition d'une obstruction.

Le choix de la prise en charge se base sur le contexte de découverte (postopératoire ou non) [44], les caractéristiques et la taille du thrombus avec une limite à 10 mm [1]. En cas de thrombus de petite taille et de patient stable, le traitement médical par anticoagulants conserve toute sa place avec administration d'héparine non fractionnée par voie intraveineuse et d'antiagrégant plaquettaire concomitamment à la prise d'AVK. La surveillance échographique doit être répétée pour évaluer l'efficacité de ce traitement. Il est raisonnablement possible d'envisager, dans cette indication, un traitement fibrinolytique avec une bonne sécurité. En cas de succès, il sera effectué un relais « classique » par AVK avec INR entre 3 et 4 en cas de prothèse aortique, et entre 3,5 et 4,5 en cas de prothèse mitrale. Une réponse partielle peut conduire à un relais de l'héparine par voie intraveineuse par une administration sous cutanée en 2 injections quotidiennes pour une période de 3 mois pour favoriser la fibrinolyse endogène [ACC/AHA]. En cas d'échec de l'optimisation anticoagulante ou de la fibrinolyse, ou en cas d'apparition de facteurs de risque de complication embolique, l'option chirurgicale est retenue [2, 44].

La prise en charge des thrombus non obstructifs de grande taille (supérieurs à 10 mm) font d'emblée recommander le traitement chirurgical d'autant plus qu'il y a eu complication embolique (ESC/ACC/AHA classe IIa, grade C). La fibrinolyse reste une alternative thérapeutique si la chirurgie est estimée à haut risque.

X. LIMITES DE L'ETUDE

X.1. PETITE SERIE RETROSPECTIVE, MONOCENTRIQUE.

Bien que notre série de cas soit parmi les plus grandes séries de thromboses de valve fibrinolyrées en première intention, la première limite reste le nombre relativement faible de cas inclus. Ceci en limite l'analyse statistique. Par ailleurs, cette série de cas est limitée à la population polynésienne dont les caractéristiques démographiques sont différentes des populations occidentales étudiées dans d'autres séries de cas, qui sont plus âgées avec une prévalence possiblement plus importante de co-morbidités et de maladies cardiovasculaires d'origine athéromateuse.

X.2. DIFFERENTS TYPES DE FIBRINOLYTIQUES

La deuxième remarque concerne le traitement fibrinolytique avec cinq agents différents utilisés alors que les précédentes études évaluait deux, voire dans certains cas trois types de fibrinolytique.

X.3. PAS D'ETO / FLUOROSCOPIE SYSTEMATIQUE.

Les deux examens très utiles dans la thrombose de valve que sont l'ETO et le radiocinéma n'ont pas été systématiquement réalisés avant thrombolyse. Ceci aurait pu nous renseigner davantage sur les caractéristiques du thrombus, et ainsi, permettre une analyse plus fine du risque embolique du traitement fibrinolytique.

X.4. EVALUATION DE THROMBOSES OBSTRUCTIVES SEULES

Aucun cas de thrombose non obstructive n'a été traité par fibrinolyse en Polynésie Française, ce qui ne permet pas de renseigner sur l'efficacité de ce traitement dans cette indication.

X.5. PAS DE COMPARAISON AVEC LA CHIRURGIE

Enfin, cette étude observationnelle n'avait pas pour objectif de comparer le traitement fibrinolytique au traitement chirurgical qui reste le traitement de première intention des thromboses obstructives de valve sauf cas particuliers.

CONCLUSION

La thrombose obstructive de prothèse cardiaque reste une complication grave grevée d'un taux de mortalité très important, même après une prise en charge thérapeutique adaptée.

Les deux traitements curatifs de cette complication restent la chirurgie de thrombectomie ou de remplacement valvulaire et la fibrinolyse systémique. Cependant, ces deux traitements entraînent un taux de mortalité équivalent et compris entre 2,5 et 14%, variant selon la gravité du patient. Par ailleurs, la fibrinolyse entraîne un taux de complications graves assez élevé.

Ces deux traitements n'ont jamais été comparés dans une étude contrôlée, principalement à cause de l'incidence faible de cette pathologie, et leur évaluation se fonde sur un niveau de preuve moyen. En ce qui concerne la fibrinolyse, peu d'études ont évalué ses résultats en tant que traitement de première intention des thromboses prothétiques obstructives aiguës.

Notre série constitue la quatrième plus grande série, en nombre d'effectifs, évaluant l'efficacité de la thrombolyse administrée en première intention et la première série évaluant ce traitement en tant que seul traitement disponible. Cette série a mis en évidence l'efficacité du traitement fibrinolytique dans cette indication, avec des taux de succès comparables à ceux des autres séries. Le taux de mortalité de 10% s'avère comparable au taux de mortalité du traitement chirurgical, à stade de gravité identique, encourageant l'indication du traitement fibrinolytique chez les patients graves, en cas de non-disponibilité du traitement chirurgical.

ANNEXE

ANNEXE 1 : récapitulatif des résultats statistiques

Variable testée	Succès hémodynamique complet vs partiel	Aucune complication vs survenue de complication	Aucune complication hémorragique vs complication hémorragique	Aucune complication embolique vs complication embolique
- Sexe	- H 100% vs F 40% p=0,016	- NS	- NS	- NS
- Age	- NS	- NS	- 32,1(±9,4) vs 45,3(±18,3) p=0,023	- NS
- Délai implantation-thrombose	- NS	- NS	- NS	- NS
- Type de cardiopathie	- NS	- NS	- NS	- NS
- Type de valve	- NS	- NS	- CB=100% vs DA=89,3% vs Bioproth=0% p=0,033	- NS
- Position de la valve	- NS	- NS	- NS	- P=0,0652
- Type d'AVK avant Lyse	- NS	- NS	- NS	- NS
- Présence d'AAP avant Lyse	- NS	- NS	- NS	- NS
- ATCD thrombose de valve	- NS	- NS	- NS	- NS
- ATCD AVC ischémique	- NS	- NS	- NS	- NS
- ATCD AVC hémorragique	- NS	- NS	- NS	- NS
- ATCD AIT	- NS	- NS	- NS	- NS
- ATCD AVC sur thrombose de valve	- NS	- NS	- NS	- NS
- ATCD de TSV	- NS	- NS	- NS	- P=0,095
- Présence de FDRCV	- NS	- NS	- NS	- NS
- Symptôme NYHA III-IV	- NS	- NS	- NS	- NS
- Symptôme OAP	- NS	- NS	- NS	- NS
- Symptôme Choc cardio	- NS	- NS	- NS	- NS
- Symptôme Embolie systém.	- NS	- NS	- NS	- NS
- Rythme sinusal initial	- NS	- NS	- NS	- NS
- Bio hémoglobine	- 14,9 (±2,4) vs 11,4 (±1,7) p=0,0006	- NS	- NS	- NS
- Bio plaquettes	- p=0,0705	- NS	- NS	- NS
- Bio INR	- 1,7 (±1,5) vs 4(±4) p=0,0338	- NS	- NS	- NS
- Bio insuff rénale (créat)	- NS	- NS	- NS	NS
- Type de fibrinolytique	- ME 87,5% p=0,0315	- NS	- NS	NS
	Aucune significativité en analyse multivariée pour les autres variables.	Aucune significativité en analyse multivariée.	Aucune significativité en analyse multivariée pour les autres variables.	Aucune significativité en analyse multivariée pour les autres variables.

H : homme, F : femme, AAP : antiagrégant plaquettaire, ATCD : antécédent, TSV : trouble du rythme supraventriculaire, FDRCV : facteur de risque cardiovasculaire, Créat : créatinémie, CB : prothèse de type cage à bille, DA : prothèse de type double ailette, NS : non significatif pour un p<0,05.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J et al. Guidelines on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:230-268.
2. Bonow R, Carabello B, Chatterjee K et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease) endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e1-142.
3. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease -native and prosthetic- : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:457S-82S.
4. Deviri E, Sareli P. Obstruction of mechanical heart valves protheses : clinical aspects and surgical management. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:646-50.
5. Gupta D, Kothari SS, Bahl VK et al. Thrombolytic therapy for prosthetic valve thrombosis : short and long term results. *Am Heart J* 2000;140:906-916.
6. Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M et al. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly : winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet* 1994;343:435-9.
7. Vallance P, Collier J, Bhagat K. Infection, inflammation and infarction : does acute endothelial dysfunction provide a link ? *Lancet* 1997;349:1391-2.
8. Koppensteiner R, Moritz A, Schlick W et al. Blood rheology after cardiac valve replacement with mechanical prosthesis or bioprosthesis. *Am J Cardiol* 1991;67:79-83.
9. Buttard P, Bonnefoy E, Chevalier P et al. Mechanical cardiac valve thrombosis in patients in critical hemodynamic compromise. *Eur J of Cardiothoracic Surg* 1997;11:710-713.

10. Nakamura K, Toyohira H, Kirayazono H et al. Relationship between changes in F1 + 2 and TAT levels and blood coagulation early after valve replacement. *Thromb Res* 1997;86:161-71.
11. Habib G, Cornen A, Mesana T et Al. Diagnosis of prosthetic heart valve thrombosis : the respective values of transthoracic and transoesophageal Doppler echocardiography. *Eur Heart J* 1993;14:447-55.
12. Gueret P, Vignon P, Fournier P et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis and management of nonobstructive thrombosis of mechanical mitral valve prosthesis. *Circulation* 1995;91:103-10.
13. Malergue MC, Illouz E, Temkine J et al. Apport de l'échocardiographie transoesophagienne multiplan dans l'étude des prothèses mitrales. *Arch Mal cœur* 1996;89:49-55.
14. Tong AT, Roudaut R, Ozkan M, et al. Transesophageal echocardiography improves risk assessment of thrombolysis of prosthetic valve thrombosis: results of the international PRO-TEE registry. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:77-84.
15. Barbetseas J, Nagueh SF, Pitsavos C, et al. Differentiating thrombus from pannus formation in obstructed mechanical prosthetic valves : An evaluation of clinical transthoracic and transesophageal echocardiographic parameters. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1410-1417.
16. Montorsi P, De Bernardi F, Muratori M et al. Role of cinefluoroscopy, transthoracic and transoesophageal echocardiography in patients with suspected prosthetic heart valve thrombosis. *Am J Cardiol.* 2000;85:58-64.
17. Ishimaru S, Furuawka, Takahaschi M. Cineradiographic evaluation of the convexo-concave Björk-Shiley prosthetic valve in mitral position. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;17:211-215.
18. Sigwart U, Schmidt H, Gleichmann U et al. In vivo evaluation of the Lillehei-Kaster heart valve prosthesis. *Ann thorac Surg* 1976;22:213-220.

19. Montorsi P, Cavoretto D, Alimento M et al. Prosthetic mitral valve thrombosis : can fluoroscopy predict the efficacy of thrombolytic treatment ? *Circulation* 2003;108 [suppl II] II 79-84.
20. DeWall RA, Schuster B, Hicks Jr G et al. Seventy six month experience with the Omniscience cardiac valve. *J Cardiovasc Surg* 1987;28:328-332.
21. Alvarez L, Escuerdo C, Figuera D et al. The Björk Shiley valve prosthesis. Analysis of long term evolution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:1249-1258.
22. Rizzoli G, Guglielmi C, Toscano G et al. Reoperations for acute prosthetic thrombosis and pannus : an assessment of rates, relationship and risk. *Eur J of Cardiothoracic Surg* 1999;16:74-80.
23. Roudaut R, Roques X, Lafitte S et al. Surgery for prosthetic valve obstruction. A single center study of 136 patients. *Eur J of Cardiothoracic Surg* 2003 ; 24 : 868-872.
24. Laplace G, Lafitte S, Labèque JN et al. Clinical significance of early thrombosis after prosthetic mitral valve replacement : A postoperative monocentric study of 680 patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1283-1290.
25. Luluaga IT, Carrera DD', Oliviera J et al. Successful thrombolytic therapy after acute tricuspid valve obstruction (letter). *Lancet* 1971;1:1067-8.
26. Witchitz S, Veyrat C, Moisson P et al. Fibrinolytic treatment of thrombus on prosthetic valves. *Br Heart J* 1980;44:545-554.
27. Lengyel M. Thrombolysis should be regarded as first-line therapy for prosthetic valve thrombosis in the absence of contraindications. *J Am Coll Cardiol*. 2005;18:45:325.
28. Hering D, Piper C et Horstkotte D. Management of prosthetic valve thrombosis. *Eur Heart J* 2001;3(Supplement Q):Q22-Q26.
29. Birdi I, Angelini GD, Bryan AJ. Thrombolytic therapy for left-sided prosthetic heart valve thrombosis. *J Heart Valve Dis* 1995;4:154-9.
30. Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF et al. Fibrinolysis of mechanical valve thrombosis : a single-center study of 127 cases. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:653-8

31. Ozkan M, Kaymaz C, Kirma C et al. Intravenous thrombolytic treatment of mechanical prosthetic valve thrombosis : a study using serial transoesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1881-1889.
32. Reddy NK, Padmanabhan TNC, Singh S et al. Thrombolysis in left-sided prosthetic valve occlusion : immediate and follow-up results. *Ann Thorac Surg* 1994;58:462-471.
33. Das M, Twomey D, Al Khaddour A, Dunning J. Is thrombolysis or surgery the best option for acute prosthetic valve thrombosis? *Interactive Cardiovasc and Thoracic Surgery* 2007;6:806-812.
34. Caceres-Loriga FM, Perez-Lopez H, Morlans-Hernandez K et al. Thrombolysis as first choice therapy in prosthetic heart valve thrombosis. A study of 68 patients. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:185-190.
35. Kumar S, Garg N, Tewari S et al. Role of thrombolytic therapy for stuck prosthetic valves : a serial echocardiographic study. *Indian Heart J* 2001;53:451-457.
36. Lengyel N, Vandor M. The role of thrombolysis in the management of left-sided prosthetic valve thrombosis : a study of 85 cases diagnosed by transoesophageal echocardiography. *J Heart Valve Dis* 2001;10:636-649.
37. Manteiga R, Souto JC, Altes A et al. Short-course thrombolysis as the first line of therapy for cardiac valve thrombosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:780-784.
38. Horstkotte D, Piper C. Modern aspects of antithrombotic treatment : an introduction. *J Heart Valve Dis* 2004;13:314-8.
39. Shapira Y, Herz I, Vaturi M et al. Thrombolysis is an effective and safe therapy in stuck bileaflet mitral valves in the absence of high-risk thrombi. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1874-80.
40. Venkateswara C, Chakravarthi P, Seshagiri D et al. Thrombolytic therapy for stuck prosthetic valves : phenomenon of delayed opening. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 1998;6:91-94.
41. Silber H, Khan SS, Matloff JM et al. The St Jude Valve. Thrombolysis as the first line of therapy for cardiac valve thrombosis. *Circulation* 1993;87:30-37.

42. Lengyel M, Fuster V, Keltai M, et al. Guidelines for management of left-sided prosthetic valve thrombosis: a role for thrombolytic therapy : consensus conference on prosthetic valve thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1521-6.
43. Caceres-Loriga FM, Perez-Lopez H, Santos-Gracia J et al. Review Prosthetic heart valve thrombosis : Pathogenesis, diagnosis and management. *International Journal of Cardiology* 2006;110:1-6.
44. Tribouilloy C, De Gevigney G, Acar C et al. Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la prise en charge des valvulopathies acquises et des dysfonctions de prothèse valvulaire. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux*, tome 98, n°2 (suppl), février 2005.
45. Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF et al. Fibrinolyse et thrombose de prothèse valvulaire mécanique : stratification du risque par échocardiographie transœsophagienne. *Arch Mal Cœur* 2002;95:897-902.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

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

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 3168

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME en français : Les thromboses de valve représentent une complication grave avec un taux de mortalité élevé chez les patients porteurs de prothèse cardiaque. La thrombose obstructive aiguë est une situation d'urgence nécessitant une prise en charge thérapeutique. Même si la chirurgie reste le traitement de référence, la fibrinolyse est souvent proposée comme une alternative thérapeutique et ces deux traitements restent grevés d'un taux de mortalité élevé.

Nous avons évalué l'efficacité et la sécurité de la fibrinolyse administrée en première intention dans la thrombose obstructive aiguë de prothèse dans une population ne disposant pas de centre de chirurgie cardiaque. Dans notre étude monocentrique, nous avons recensé tous les cas de thrombose obstructive aiguë ayant été fibrinolisée, ce qui a représenté 30 cas (20 patients) sur la période 1992 à 2008. Le taux de succès hémodynamique a été de 100% dont 60% de succès complet. Ce traitement a entraîné un taux de complications majeures de 16,6% qui ont été à l'origine de trois décès (deux AVC ischémiques emboliques et un AVC hémorragique) soit un taux de mortalité de 10%.

Ces taux de succès, complications et mortalité sont comparables aux résultats des différentes séries ayant évalué le traitement chirurgical dans ces situations graves que sont les thromboses obstructives aiguës, confortant ainsi l'indication du traitement fibrinolytique en cas de non-disponibilité du traitement chirurgical.

TITRE en anglais : Fibrinolysis of obstructive prosthetic valve thrombosis as first choice treatment : a monocentric study of 30 cases.

RESUME en anglais : Valve thrombosis is a serious complication with a high mortality rate for patients with prosthetic heart valve. Obstructive prosthetic valve thrombosis requires an emergency treatment. Even though surgery is favoured, fibrinolysis treatment has been frequently proposed as an alternative therapy and both treatment are associated with a high mortality rate.

We evaluate the efficacy and the safety of fibrinolysis as first choice therapy in prosthetic valve thrombosis in a monocentric study when cardiac surgery was inaccessible. We have reported all cases of prosthetic valve thrombosis treated by fibrinolysis that were 30 cases (20 patients) between 1992 and 2008. Complete resolution of hemodynamic abnormalities was seen in 60% and partial response in 40%. No failure case was noted but major complications were observed in 16,7% that had caused 3 deaths (two embolic stroke and one cerebral haemorrhage) so total mortality was 10%.

These results are comparable to others studies that have evaluated emergency surgery in obstructive prosthetic valve thrombosis so our study encourages the use of fibrinolysis when surgery is inaccessible.

DISCIPLINE : CARDIOLOGIE

MOTS-CLES : prosthetic valve thrombosis, fibrinolysis

Service de Cardiologie, CHU Dupuytren, 2 av Martin Luther-King, 87042 Limoges Cedex
