

Université de Montréal

**Incidence, sévérité et impact à long terme des événements  
hémorragiques et la qualité de vie après le remplacement  
de valve aortique mécanique chez les jeunes adultes**

par Marc-Olivier Joly-Comtois

Faculté de médecine

Mémoire présenté

en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences (M. Sc.)

en sciences biomédicales

option sciences cardiovasculaires

Janvier 2020

© Marc-Olivier Joly-Comtois, 2020

Université de Montréal

Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé

**Incidence, sévérité et impact à long terme des évènements hémorragiques et la qualité de vie après le remplacement de valve aortique mécanique chez les jeunes adultes**

Présenté par

**Marc-Olivier Joly-Comtois**

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

**Dr Ismail El-Hamamsy**

Directeur de recherche

**Dre Jessica Forcillo**

Président-rapporteur

**Dr Mohamed Abdel-Halim**

Membre du jury

## Résumé

La valve aortique est une composante anatomique centrale du cœur, sujette à de hautes pressions. Les conséquences d'un dysfonctionnement sont graves, notamment l'insuffisance cardiaque qui elle-même peut causer plusieurs symptômes et un impact sur la qualité de vie. Pour prévenir cette complication, il est possible de remplacer la valve par une prothèse. Il en existe plusieurs types parmi lesquelles l'équipe chirurgicale et le patient peuvent choisir. Les dernières lignes directrices américaines n'ont pas de recommandations claires pour les patients entre 50 et 70 ans. Ces patients, âgés de 65 ans et moins et surnommés jeunes adultes dans notre étude, reçoivent de moins en moins de prothèses mécaniques, au profit de celles de type biologique. Ce mouvement semble fondé sur certaines études suggérant une survie comparable entre ces 2 alternatives. De plus, on déconseille souvent la valve mécanique car elle nécessite un traitement anticoagulant à vie. Or, peu d'études ont suivi à long terme ces patients plus jeunes en analysant l'impact sur la qualité de vie du traitement anticoagulant ainsi que le risque de saignement. Notre étude visait donc surtout à analyser l'incidence, la sévérité et l'impact de ces saignements majeurs et la qualité de vie suite à un remplacement de valve aortique chez ces patients. Après un suivi moyen de 11 ans, les résultats suggèrent un taux incident de saignement majeur de 0.8% par patient-année et la mortalité associée à ceux-ci est faible à 3.3%, soit 2 hémorragies intracrâniennes. En tout, 48 patients ont eu un saignement majeur (8.9%). D'un autre côté, l'impact sur la qualité de vie obtenu par un questionnaire spécifique aux valves est faible. En outre, seulement 10.5% des patients utilisaient l'automesure pour surveiller leur anticoagulation, suggérant beaucoup de place à l'amélioration à ce niveau. Cette étude permet donc de mieux orienter la prise de décision au moment de la chirurgie et mieux informer les patients.

**Mots-clés :** Anticoagulation, jeunes adultes, qualité de vie, remplacement de valve aortique, saignement, valve mécanique, suivi à long terme, chirurgie cardiaque

## **Abstract**

The aortic valve is a central component of the heart, experiencing high strain. The consequences of any dysfunctions are usually important, notably heart failure, which in itself is associated with many symptoms and lower quality of life. To prevent this complication, it is possible to replace the valve with a prosthesis. There are many options for the surgeon's team and the patient to choose from. The latest American guidelines do not have clear recommendations for patients aged between 50 and 70 years. These patients aged 65 years and less, categorized as non-elderly adults, are receiving less and less mechanical prosthesis in profit of the biological ones. This trend seems to be based in part on some studies suggesting comparable survival between these alternatives. Moreover, the mechanical valve is frequently not recommended because it necessitates a lifelong anticoagulant treatment. However, few studies have reported a long-term follow-up of these younger patients analyzing the impact on the quality of life and the risk of major bleeding. The goal of our study was to analyze the incidence, severity and impact of major bleedings and the quality of life after aortic valve replacement in these patients. After a mean follow-up of 11 years, results show a linearized rate of 0.8% per patient-year and the associated mortality is low at 3.3%, consisting of 2 intracranial hemorrhages. Overall, 48 patients experienced a major bleeding (8.9%). On the other hand, the impact on the quality of life measured with a valve-specific questionnaire is low. Also, only 10.5% of the patients were using self-management or self-medication to monitor their anticoagulation, suggesting a lot of room for improvement in this regard. This study helps better define long-term outcomes in this patient population in order to better inform patients about surgical options.

**Keywords:** Anticoagulation, non-elderly adults, quality of life, aortic valve replacement, major bleeding, mechanical valve, long-term follow-up, cardiac surgery

# Table des matières

1. Introduction.....	16
2. Recension des écrits.....	18
2.1 Historique de la chirurgie cardiaque valvulaire.....	18
2.2 Caractéristiques du remplacement de valve aortique.....	19
2.2.1 Statistiques et épidémiologie.....	19
2.2.1.1 Sténose aortique.....	19
2.2.2 Anatomie et fonction de la valve aortique.....	20
2.2.3 Indications chirurgicales.....	21
2.2.3.1 Sténose aortique.....	21
2.2.3.2 Régurgitation aortique.....	21
2.2.4 Étiologie et définition des maladies valvulaires aortiques.....	22
2.2.4.1 Sclérose aortique.....	22
2.2.4.2 Sténose aortique calcifiante.....	22
2.2.4.3 Bicuspidie aortique.....	23
2.2.4.4 Unicuspidie aortique.....	24
2.2.4.5 Quadricuspidie aortique.....	24
2.2.4.6 Rhumatisme articulaire aigu.....	24
2.4 Prise en charge des patients.....	25
2.4.1 Pronostic et histoire naturelle de la valvulopathie aortique.....	25
2.4.1.1 Sténose aortique.....	25
2.4.1.2 Régurgitation.....	26
2.4.2 Diagnostic.....	26
2.4.3 Suivi postopératoire.....	28
2.4.4 Facteurs de risque et prévention.....	28
2.5 Traitement médical.....	28
2.6. Traitement chirurgical.....	29
2.6.1 La valve mécanique.....	29
2.6.2 La valve biologique.....	34

2.6.3 Valves transcathéters .....	38
2.6.4 La procédure de Ross.....	41
2.6.5 Techniques de réparation.....	47
2.6.6 En phase exploratoire.....	48
2.7 Comparaison des options de remplacement de valve : la procédure de Ross par rapport à la valve mécanique.....	48
2.7.1 Mortalité.....	49
2.7.2 Mortalité péri-opératoire.....	51
2.7.3 Complications liées aux valves.....	53
2.7.4 Hémodynamie.....	56
2.7.5 Qualité de vie.....	56
2.8 Comparaison des options de remplacement de valve : la valve mécanique par rapport à la valve biologique.....	64
2.8.1 Mortalité.....	64
2.8.2 En termes de complications liées aux valves.....	64
2.9 Traitement anticoagulant .....	70
2.9.1 Le risque thrombotique.....	71
2.9.2 Conséquence de l'anticoagulation.....	71
2.9.3 Alternative d'anticoagulants.....	72
2.9.4 Traitement antiplaquettaire.....	75
2.9.5 Pharmacologie de la warfarine.....	75
2.9.6 Surveillance de l'anticoagulation.....	77
2.9.7 Facteurs de risque d'hémorragie.....	79
2.9.8 Facteurs qui influencent le RNI.....	80
2.9.8.1 Contrôle de l'anticoagulation.....	80
2.9.8.2 Produits naturels.....	81
2.9.8.3 Comédication.....	81
2.9.8.4 RNI cible et intensité de l'anticoagulation.....	82
2.9.8.5 Adhérence au traitement.....	83
2.9.8.6 Temps depuis l'initiation du traitement.....	83
2.9.8.7 Fréquence des mesures.....	84
2.9.8.8 Génétique.....	84

2.9.8.9 Comorbidités.....	85
2.9.8.10 Âge.....	85
2.9.8.11 Sexe féminin.....	85
2.9.9 Femmes enceintes.....	85
2.9.10 Méthodes de surveillance pour améliorer le contrôle de l'anticoagulation.....	86
2.9.10.1 Clinique d'anticoagulation.....	86
2.9.10.2 Service d'anticoagulation par le pharmacien.....	86
2.9.10.3 Dosages assistés par ordinateur.....	87
2.9.10.4 Automesures.....	88
2.9.11 Évaluation du risque de saignements et d'autres évènements.....	92
3. Problématique, objectifs et hypothèses.....	93
3.1 Problématique.....	93
3.2 Objectifs.....	93
3.3 Hypothèse.....	93
4. Méthodologie.....	94
4.1 Population de patients.....	94
4.2 Opération.....	94
4.3 Anticoagulation.....	94
4.4 Suivi.....	95
4.4.1 Données.....	95
4.4.2 Définition des variables.....	95
4.5 Présentation des résultats de morbidité et mortalité.....	97
4.5.1 Mesures de risque.....	98
4.5.1.1 Le risque par rapport au taux incident.....	98
4.5.1.2 Survie sans l'évènement « Survival free from » par rapport à la probabilité de ne pas avoir l'évènement « freedom from ».....	98
4.5.1.3 Le risque actuel par rapport à celui actuariel.....	99
4.5.1.4 Évènements enregistrés lors de suivi ponctuel.....	100
4.5.2 Mesure de la qualité de vie.....	100
4.6 Analyse statistique.....	104
4.7 Contribution à l'étude.....	105
5. Résultats.....	106

5.1 Long-term Incidence, Severity and Impact of Bleeding Events and Quality of Life after Mechanical Aortic Valve Replacement in Non-Elderly Adults .....	106
6. Discussion .....	133
6.1 Saignement majeur postopératoire.....	133
6.2 Saignement majeur à long terme.....	133
6.3 Facteur de risque de saignement majeur à long terme.....	134
6.4 Survie .....	135
6.5 Qualité de vie .....	136
7 Forces et limites .....	139
7.1 Limites .....	139
7.2 Perspectives.....	139
8. Conclusion .....	141

## Liste des tableaux

Tableau 1.	Preoperative parameters.....	127
Tableau 2.	Early mortality and complications .....	128
Tableau 3.	Late mortality and complications.....	129
Tableau 4.	Valve-specific questionnaire on quality on life, based on Perchinsky et al....	130
Tableau 5.	Freedom from late major adverse prosthetic events and linearized rates .....	131
Tableau 6.	Freedom from late major adverse prosthetic events and linearized rates .....	132

## Liste des figures

Figure 1.	Évolution de la valve cardiaque mécanique.....	30
Figure 2.	Remplacement de valve aortique transcathéter.....	39
Figure 3.	Appareil point de service de mesure du RNI CoaguCheck® .....	88
Figure 4.	Actuarial freedom from major bleeding events after mechanical AVR in non-elderly adults.....	122
Figure 5.	Long-term survival after mechanical AVR in non-elderly adults .....	123
Figure 6.	Freedom from reoperation after mechanical AVR in non-elderly adults .....	124
Figure 7.	Freedom from thromboembolism after mechanical AVR in non-elderly adults	125
Figure 8.	Freedom from stroke after mechanical AVR in non-elderly adults.....	126

## Liste des sigles

5-HT	5-hydroxytryptamine
ACO	Anticoagulant oral
ACC/AHA	<i>American College of Cardiology/American Heart Association</i>
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ASA	Acide acétylsalicylique
AVA	Aire valvulaire aortique
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Antagoniste de la vitamine K
Bloc AV	Bloc auriculo-ventriculaire
BNP	Peptide natriurétique de type B
bRVA	Remplacement de valve aortique biologique
CADTH	<i>Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health</i>
CEC	Circulation extra-corporelle
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	<i>Congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes, stroke/TIA/TE, vascular disease, age 65–74, sex</i>
CHUQ	Centre hospitalier universitaire de Québec
CLSC	Centres locaux de services communautaires
CMR	Imagerie par résonance cardiaque
CVA	Calcification de la valve aortique
DASS	<i>Duke Anticoagulation Satisfaction Scale</i>
EACTS	<i>European Association for Cardio-Thoracic Surgery</i>
ECS	<i>European Society of Cardiology</i>
EQ-5D/EQ-VAS	<i>EuroQol group 5 dimensions/EuroQol group visual analogue scale</i>
ET-1	Endothelin 1
ETT	Échocardiographie trans-thoracique
EVIM	Évènements valvulaires indésirables majeurs
FA	Fibrillation auriculaire
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
HAS-BLED	<i>Hypertension, abnormal renal or liver function, stroke, bleeding</i>

	<i>tendency, labile INR, age &gt;65, drugs or alcohol</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
HTA	Hypertension artérielle
IA	Insuffisance aortique
IC	Intervalle de confiance
ICM	Institut de cardiologie de Montréal
ICT	Ischémie cérébrale transitoire
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IPW	<i>Inverse probability weighted</i>
ISTH	<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>
KO	<i>Knock-out</i>
HEMORR <sub>2</sub> AGHES	<i>Hepatic or renal disease, ethanol abuse, malignancy, older age &gt;75, reduced platelet count or function, rebleeding risk, hypertension, anemia, genetic factors, excessive fall risk, stroke</i>
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
Lp-PLA2	<i>Lipoprotein-associated phospholipase A2</i>
LP(a)	Lipoprotéine (a)
MCV	Maladie cardiovasculaire
MDCT	<i>Multidetector computerized tomography</i>
MHI	<i>Montreal Heart Institute</i>
micro-ARN	micro-acides ribonucléiques
mRVA	Remplacement de valve aortique mécanique
MVAS	Malade vasculaire athérosclérotique
MVC	Maladie valvulaire cardiaque
NACO	Nouvel anticoagulant oral
NYHA	New-York Heart Association
OMS	Organisation mondiale de la santé
POC	<i>Point-of-care</i> , dispositif point de service
PPM	<i>Patient-prosthesis mismatch</i> , Disproportion patient-prothèse
PVA	Plastie de valve aortique
PVE	<i>Prosthetic valve endocarditis</i> , Endocardite sur valve prosthétique
PVL	<i>Paravalvular leak</i>

QDV	Qualité de vie
QDVLS	Qualité de vie liée à la santé
RAA	Rhumatisme articulaire aigu
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RCT	Essai randomisé contrôlé
RNI	Rapport normalisé international
RVA	Remplacement de valve aortique
SA	Sténose aortique
SAC	Sténose aortique calcifiante
SF-12	12-Item Short Form Health Survey
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
STS	Society of thoracic surgeons
SVD	<i>Structural valve dysfunction</i> , Défaillance structurelle valvulaire
TAVI transcathéter	<i>Transcatheter aortic valve implantation</i> , Implantation de valve aortique
TE	Thromboembolie
TEHV	<i>Tissue engineered heart valve</i>
TIT	Temps dans l'intervalle thérapeutique
TVP	Thrombose veineuse profonde
VAB	Valve aortique bicuspide
VAQ	Valve aortique quadricuspide
VAU	Valve aortique unicuspide
ViV	Valve-in-valve
VG	Ventricule gauche
VKORC1	Vitamine K époxyde réductase, sous-unité C1

## Liste des abréviations

cm <sup>2</sup>	Centimètre carré
mmHg	Millimètre de mercure
m/s	Mètre par seconde
ppa	Par patient-année

## **Remerciements**

Je tiens particulièrement à remercier mon directeur de maîtrise, Dr Ismail El-Hamamsy, pour ses conseils et son support tout au long du parcours de rédaction de ma maîtrise, et aussi pour sa confiance qu'il m'a offerte lors de mes débuts en recherche.

Je tiens aussi à remercier mes co-auteurs, notamment Vincent Chauvette et Ismail Bouhout pour leur aide, particulièrement à mes débuts, ainsi que tous les membres du personnel de l'Institut de Cardiologie de Montréal qui ont contribué à ce projet.

Merci à tous les chirurgiens de l'ICM pour le partage des données.

Merci également aux membres du jury pour la révision de ce mémoire.

# 1. Introduction

Le sujet de cette étude porte sur le remplacement valvulaire aortique chez des patients dits « jeunes adultes », soit âgés entre 18 et 65 ans, bien qu'il n'y ait pas de définition précise de ce terme. Ils représentent donc surtout les patients en santé, actifs et non retraités, qui n'ont en général peu ou pas de comorbidités. La problématique au cœur du sujet est le besoin à combler en matière d'une prothèse idéale pour cette sous-population. En effet, malgré de nombreuses avancées apportées aux différentes prothèses valvulaires, toutes les options semblent avoir trop de désagréments pour qu'il y en ait une qui sorte clairement du lot et soit approuvée de tous. Or, la maladie valvulaire aortique est loin d'être orpheline avec de nombreuses thérapies offertes, chirurgicales ou non.

Plusieurs facteurs sont à prendre en compte lors du choix de la prothèse, particulièrement l'âge. Or, ce choix était plus simple il y a quelques années pour le groupe d'âge d'intérêt, à cause du risque élevé de dysfonction valvulaire des prothèses biologiques porcines (1, 2).

Toutefois, l'utilisation des valves mécaniques est en baisse. D'un côté, ses alternatives démontrent dorénavant de meilleurs issues chez cette population. En effet, plusieurs études suggèrent une survie à long terme comparable pour le RVA mécanique par rapport au RVA biologique chez les jeunes adultes (3-6). Les chirurgiens les recommandent donc de plus en plus chez les patients plus jeunes (7). Aussi, avec la publication de mortalité péri-opératoire aussi faible que 0% après 30 jours suite à une défaillance structurelle survenant en moyenne  $11 \pm 5$  ans après le RVA, le risque de ré-opération a moins, voire pas d'impact direct sur la survie (6). Cela est sans prendre en compte la stratégie du valve-en-valve où l'on remplace une bioprothèse défectueuse par l'approche transcathéter (8), bien qu'il manque encore des données à long terme pour cette méthode. De plus, l'utilisation de la procédure de Ross est en hausse avec d'excellents résultats à long terme dans certains centres, et plusieurs rapportent même une survie comparable à la population générale (9-13). D'un autre côté, la valve mécanique nécessite encore un traitement anticoagulant à vie à l'aide d'un antagoniste de la vitamine K (AVK), qui augmente le risque de saignement majeur et a un impact sur la qualité de vie; ceux-ci étant ses plus grands inconvénients. En effet, les rares études qui ont démontré une survie comparable à la population générale portaient sur des patients avec une excellente qualité de l'anticoagulation et un suivi relativement court (14, 15). Dans un environnement plus réaliste, la plupart des patients ont une surveillance du traitement de qualité incertaine et

une grande variabilité du RNI (16). Conséquemment, il y a 3 alternatives pour un RVA chez les jeunes adultes, sans candidat parfait. Pour éventuellement trouver la meilleure option, il faudrait idéalement un essai randomisé contrôlé ou une étude longitudinale prospective qui analyserait les évènements valvulaires indésirables majeurs (EVIM) à très long terme pour une population à l'étude appropriée dans des conditions de vie réelle. Toutefois, les chirurgiens, ainsi que les patients, ont souvent des préférences définitives par rapport au choix de valve. En effet, à notre centre, la valve mécanique était autrefois la valve désignée pour les jeunes adultes en santé. Or, l'Institut de cardiologie de Montréal compte maintenant une équipe chirurgicale d'expérience avec beaucoup d'expertise dans la procédure de Ross, qui est maintenant l'alternative de choix pour ces patients.

Notons que ces patients ont encore besoin d'un AVK, car au cours des dernières années, plusieurs patients souffrant de maladie qui accroît le risque d'évènement thromboembolique ont pu recevoir les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) ou anticoagulants non-dépendants de la vitamine K, tels que ceux atteints de fibrillation auriculaire (FA) ou de thrombose veineuse profonde (TVP). Malheureusement, ces molécules demeurent inférieures aux AVK pour les patients avec une prothèse mécanique (17). Au Québec, contrairement à l'Europe, c'est la warfarine qui est le plus prescrite pour ces derniers.

Pour pouvoir avancer le débat sur la valve idéale pour les jeunes adultes, il fallait donc obtenir certaines informations. Pour ce mémoire, une étude a été réalisée pour justement évaluer à long terme les EVIM, soit la morbidité et la mortalité associées au RVA mécanique et au traitement anticoagulant qui s'en suit. En effet, il y a une réelle paucité d'information quant au risque relié à l'anticoagulation chez les jeunes adultes avec prothèse mécanique aortique. De façon plus spécifique, il manque d'information sur l'incidence, la nature précise et l'impact des évènements hémorragiques chez ces patients sur leur pronostic vital ainsi que sur leur qualité de vie. En portant un intérêt particulier aux saignements et à l'anticoagulation et leur impact sur la qualité de vie, cette étude permet d'apporter des informations importantes pour le patient et l'équipe chirurgicale pour faire un choix de prothèse plus éclairé, mais aussi pour trouver des pistes de solutions pour améliorer ces issues.

## **2. Recension des écrits**

### **2.1 Historique de la chirurgie cardiaque valvulaire**

La maladie valvulaire existe depuis très longtemps. Elle touchait d'ailleurs un grand nombre de patients atteints de rhumatismes articulaires aigus, une affection maintenant rare en occident. Ainsi, dans les pays en voie de développement, on rapportait en 2005 mondialement 282 000 nouveaux cas et 233 000 décès causés par la maladie rhumatismale cardiaque chaque année (18). D'un autre côté, aux États-Unis, on comptait 30 décès causés par cette affection par tranche de 100 000 personnes en 1940, et de 12/100 000 en 1958. C'est d'ailleurs suite à cette maladie qui l'a atteinte durant son jeune âge, que Lowell Edwards a été porté à développer une valve mécanique en 1963 (la Starr-Edwards) (19).

Les premières chirurgies cardiaques remontent à 1896 ; c'était toutefois des opérations très rudimentaires. Il faut aller jusqu'en 1914 pour le premier traitement d'une sténose aortique (SA) par Theodor Tuffier, et en 1923 pour une commissurotomie mitrale transventriculaire fermée par Elliot Carr Cutler et Samuel Levine (19). Or ce n'est qu'en septembre 1952 que Dr Hufnagel implante enfin avec succès une prothèse valvulaire sur un patient, dans le but de prévenir les conséquences importantes qu'une régurgitation aortique pourrait avoir à long terme. La valve, qui était une bille de méthacrylate contenue dans un tube du même matériel, était toutefois hétérotopique : c'est-à-dire ailleurs que dans la racine aortique soit plus loin en aval dans l'aorte descendante. Dès lors, Lefrak et Starr ont même décrit ce moment comme : « igniting the fire of prosthetic valve implantation » (20). C'est seulement en mars 1960 qu'a eu lieu le premier véritable remplacement de valve aortique tel qu'on le connaît aujourd'hui avec la Harken-Soroff, une valve à bille à cage double, rendu possible par l'arrivée de la circulation extracorporelle quelques années auparavant (19). C'est aussi cette année que fut introduite la Starr-Edward, une autre valve à bille mais à cage simple. Rapidement, on en apprend davantage sur les complications que peut engendrer une valve mécanique : soit le risque d'endocardite, les fuites périprothétiques, le risque d'évènements thromboemboliques et celui de thrombose occlusive, ainsi que le bruit lors des cycles cardiaques (19). Même si le problème du bruit est atténué en changeant le matériel qui recouvre la surface de la bille, néanmoins ces complications sont encore bien réelles aujourd'hui et dictent l'évolution des valves. Beaucoup de changements furent apportés à la prothèse mécanique depuis, dans le but

d'augmenter sa durabilité et de diminuer sa thrombogénicité tout en ayant de bonnes propriétés hémodynamiques, mais il n'y a toujours pas de prothèse parfaite.

## **2.2 Caractéristiques du remplacement de valve aortique**

### **2.2.1 Statistiques et épidémiologie**

Au-delà de 250 000 valves cardiaques sont remplacées chaque année à travers le monde. Ceci inclut les différentes options, autant mécaniques que biologiques, ces dernières incluant les homogreffes, les xéno-greffes et l'autogreffe pulmonaire, ainsi que les remplacements transcathéters plus récents (21). Les besoins augmentent aussi au niveau mondial. Certains pays qui n'avaient que très peu accès aux chirurgies cardiaques le seront de plus en plus : notamment la Chine. Ceci va inévitablement aider la recherche et le développement de technologies novatrices.

#### **2.2.1.1 Sténose aortique**

La sténose aortique serait responsable en tout de 85 000 RVA et de 15 000 décès aux É.U par année. (22). Nkomo et al. estiment la prévalence de la sténose aortique calcifiante à 1.7 % chez la population de 65 ans et plus dans les pays développés, et seulement 0.4 % tous âges confondus (23). Les chiffres sont encore plus impressionnants quand on compare avec les personnes plus âgées, tel que démontré par des données provenant de Norvège (24) : 0.2 % chez les 50–59 ans, 1.3 % chez les 60–69 ans, 3.9 % chez les 70–79 ans et enfin 9.8 % chez les 80–89 ans. Dans cette étude, l'incidence est estimée à 4.9 cas par 1000 personnes-années dans une population dont l'âge moyen à l'inclusion était de 60 ans. Le rhumatisme articulaire aigu qui fut autrefois la cause principale de maladie cardiovasculaire (MVC) avec 200 000 cas incidents aux États-Unis en 1940 est maintenant rare dans les pays développés (25). Cette baisse est surtout attribuable aux antibiotiques et à l'amélioration globale des soins de santé. D'un autre côté, des estimations basées sur la prévalence actuelle ainsi que sur les prévisions démographiques estiment que le nombre de patients avec sténose aortique calcifiée âgés de >70-75 ans vont augmenter de 2 à 3 fois d'ici les 50 prochaines années dans les pays développés (26-28).

Globalement, les lignes directrices AHA/ACC 2014 rapportent une prévalence de 2.5 % de la population américaine pour la MVC modérée à sévère. Celle-ci augmente avec l'âge avec une prévalence de 4 à 9 % pour la population âgée de 65 à 75 ans et de 12 à 13 % pour ceux âgés

de plus de 75 ans. Il y a donc peu de doutes que la MVC va devenir un problème de santé de plus en plus important.

### **2.2.2 Anatomie et fonction de la valve aortique**

La structure et la fonction de la valve et de la racine aortique sont indissociables. Alors que certains suggéraient que l'important était de reproduire la fonction, indépendamment de la forme, avec le temps, on a constaté que l'architecture de la valve aortique est particulièrement sophistiquée et que de sacrifier la structure pour la fonction allait inéluctablement entraîner des conséquences.

La valve aortique est normalement composée de trois feuillets, nommés selon leur position par rapport aux artères coronaires : le non-coronarien, le coronarien droit et le coronarien gauche. La structure est en fait trilaminaire, et cela a un rôle déterminant par rapport aux propriétés biomécaniques de la valve (29). Il y a donc 3 couches : la fibrosa faisant face à l'aorte, la ventricularis en regard de la chambre de chasse du VG, et la spongiosa située entre les 2 autres et composée essentiellement de protéoglycans. La fibrosa est surtout riche en collagène de type 1 et 3, orienté de façon circonférentielle (30), tandis que la ventricularis est riche en fibres élastiques orientées radialement. On en déduit donc que chacune des couches a une fonction spécifique. La ventricularis permettrait une compliance, mais aussi une apposition des extrémités libres des feuillets, assurant une étanchéité à la valve lors de la fermeture. La composition cellulaire est aussi particulière, et loin d'être une simple couche de cellules endothéliale, bien qu'elles en fassent partie en étant à la surface des valves et faisant contact avec le sang (31). On retrouve aussi des cellules interstitielles valvulaires, qui sont prédominantes, ainsi que des cellules musculaires lisses. De plus, certaines études démontrent le rôle dynamique de l'endothélium, réagissant à des molécules sanguines vasoactives telles que le 5-HT et ET-1 entraînant un relâchement et une plus grande rigidité des feuillets, respectivement (32). De tels mécanismes permettraient donc à la valve de s'adapter selon les variations hémodynamiques.

La valve aortique a pour fonction d'empêcher le retour de sang pendant la diastole (25). À la systole, en réponse à l'augmentation des pressions du VG, les trois feuillets se déplacent pour laisser passer le sang avec le moins de résistance possible. Ensuite, lorsque les pressions dans l'aorte deviennent plus grandes que celles du VG, la valve se referme et bloque ainsi tout retour de sang. Pour la sténose aortique, il y a une hausse de la résistance au flot sanguin au

moment de la systole. La régurgitation aortique, aussi appelée insuffisance, a lieu quand le sang arrive à traverser de l'aorte vers le VG pendant la diastole. Le sang peut passer directement par des perforations dans les feuillets de la valve, entre les feuillets lorsque ceux-ci se ferment mal, ou autour de la valve, soit entre la racine aortique et l'anneau aortique en présence d'une prothèse, aussi appelé fuite paravalvulaire.

### **2.2.3 Indications chirurgicales**

#### **2.2.3.1 Sténose aortique**

Les indications chirurgicales pour opérer une SA sont très claires. Pour opérer, le degré de sténose doit être considéré comme sévère et le patient doit être symptomatique ou avoir une diminution de la fonction systolique du ventricule gauche. On définit une SA sévère lorsque la vitesse maximale du jet est  $\geq 4$  m/s avec gradient transvalvulaire moyen de  $\geq 40$  mmHg et aire valvulaire aortique (AVA)  $\leq 1$  cm<sup>2</sup> (33). Ceci dit, bon nombre de patients peuvent avoir une sténose aortique tout en ayant un gradient normal ou faible : on appelle cela un « low-flow low-gradient aortic stenosis » (33). La cause principale est une dysfonction systolique, donc une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) réduite de  $< 50$  % ainsi qu'un volume d'éjection réduit. Or, il existe aussi une forme avec FEVG préservée ( $> 50$  %) du « low-flow low-gradient », qu'on appelle paradoxal, causé par une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection conservée soit une dysfonction diastolique principalement. Il est donc plus difficile de déterminer si la sténose est sévère pour ces patients, il faut alors procéder à une échocardiographie à l'effort à la dobutamine. Ceci est un résumé des lignes directrices américaines, car il y a plusieurs autres exceptions. L'important est surtout de retenir que bien que les lignes directrices soient claires, il existe des cas difficiles à évaluer ; il est ainsi difficile de déterminer le moment approprié pour leur chirurgie.

#### **2.2.3.2 Régurgitation aortique**

Tout comme la SA, pour opérer une régurgitation aortique (IA) il faut qu'elle soit sévère et le patient doit être soit symptomatique, ou avoir une dysfonction systolique (33). Les détails des indications chirurgicales se trouvent aussi dans les lignes directrices de l'AHA/ACC. Pour caractériser l'IA comme sévère, une échocardiographie transthoracique est nécessaire, comme pour la SA, pour mesurer plusieurs variables incluant entre autres la surface régurgitante effective, le volume de régurgitation ou la fraction de régurgitation.

## **2.2.4 Étiologie et définition des maladies valvulaires aortiques**

### **2.2.4.1 Sclérose aortique**

C'est en fait la phase préclinique de la sténose aortique calcifiante non congénitale. Elle est définie selon des critères précis, basés sur l'aire focale de calcification valvulaire et l'épaississement des feuillets, sans toutefois qu'il y ait obstruction significative du flot sanguin correspondant à une vitesse maximale du jet de  $<2\text{m/s}$ . Elle est donc en soi asymptomatique ; or, sa présence est indépendamment associée à un risque 40 % plus élevé d'incident coronarien et 50 % plus élevé de décès cardiovasculaire (34). La prévalence augmente évidemment avec l'âge : dans les pays développés, on l'estime à 25 % à 65 ans et à environ 50 % pour les individus de plus de 85 ans (35-37). Une méta-analyse de Coffey et associés démontre d'ailleurs une progression de la sclérose à la sténose de 1.8 à 1.9 % des patients par année. Les facteurs de risque de progression sont l'âge avancé, le sexe féminin, la sévérité de la sténose, le degré de calcification aortique au moment du diagnostic, le tabagisme, l'HTA, l'obésité, le syndrome métabolique, l'hyperparathyroïdisme secondaire, l'insuffisance rénale, des niveaux élevés de Lp (a) ainsi qu'une activité accrue de Lp-PLA2 (38). D'ailleurs, 30 à 70 % des patients avec sténose aortique souffrent d'hypertension, surtout systolique (39-41). L'hypothèse serait qu'elle causerait un stress mécanique accru sur les feuillets, ainsi que l'activation du système rénine-angiotensine (41). Ce système est notamment aussi impliqué dans la pathophysiologie de l'hypertrophie cardiaque (42).

### **2.2.4.2 Sténose aortique calcifiante**

Il est particulièrement important de comprendre comment la valve devient calcifiée et engendre des conséquences néfastes. Elle résulte en fait d'un remodelage progressif fibrocalcifiant d'une valve aortique initialement tricuspide, en passant par la phase de sclérose, ou d'une valve aortique unicuspidale ou bicuspidale congénitale. En effet, il s'agit en partie un processus dégénératif associé à l'âge, auquel on peut difficilement remédier, mais également à un processus athérosclérotique. Il est important de noter que ce contexte athérosclérotique, suite au remplacement par prothèse, peut contribuer à la dégénérescence des bioprothèses.

À l'analyse histologique des valves excisées, il y a de la fibrose et de la calcification. De plus, 10 à 15 % des cas démontrent aussi une métaplasie ostéogénique, donc la présence de cellules osseuses (43). On note aussi que les valves calcifiées présentent d'importants infiltrats inflammatoires, constitués principalement de macrophages (44, 45). La question est donc de

savoir comment débute cette inflammation. Tout comme le processus athérosclérotique vasculaire, cela débiterait par une lésion valvulaire, ce qui permettrait à des lipoprotéines comme les LDL de s'infiltrer dans la fibrosa et d'engendrer la cascade inflammatoire, dont la formation d'espèces réactives oxydatives. La lésion peut être causée par les lipoprotéines elles-mêmes, ou par des cytokines, par un stress mécanique ou même par des radiations comme on observe chez certains patients en réponse à la radiothérapie. Une fois l'inflammation débutée, la minéralisation commence, et s'étend dans la valve tout en modifiant l'architecture de cette dernière (46). Des données récentes indiquent qu'il y a également migration de cellules endothéliales progénitrices, promouvant ainsi la néoangiogenèse (47). La rigidité accrue de la valve est aussi causée en partie par la production accrue de fibres de collagène, et une désorganisation de celles-ci. Si le processus physiopathologique ressemble autant à la MVAS, on pourrait penser que les statines, par la diminution des lipides, pourraient démontrer des bénéfices pour la calcification de la valve aortique (CVA). Malheureusement, 3 essais cliniques prospectifs randomisés n'ont pas démontré de bénéfices pour un tel traitement chez des patients avec sténose aortique modérée à sévère (48). Ceci est possiblement dû à l'instauration trop tardive des statines dans le processus physiopathologique, ou plutôt que malgré les similitudes entre les deux maladies, il y aurait bel et bien des mécanismes spécifiques sous-jacents.

#### **2.2.4.3 Bicuspidie aortique**

Par définition, la valve aortique bicuspidie (VAB) est une malformation congénitale qui inclut plusieurs phénotypes et une séparation incomplète des commissures durant le développement embryonnaire (49). Il s'agit de la malformation congénitale cardiaque la plus fréquente dans la population, représentant 0,5 à 1 % de la population. Elle représente toutefois environ la moitié des cas de chirurgie pour remplacer une valve aortique calcifiée sténosante (50). En effet, la plupart de ces jeunes patients finissent par développer au fil des années une pathologie, surtout une sténose aortique, ou encore une régurgitation aortique. Plus de 50 % des patients avec VAB nécessiteront en effet un RVA durant leur vie (38). Il est important de noter que notre échantillon risque de surreprésenter encore plus les cas d'étiologie congénitale, car ceux-ci développent la pathologie 1 à 2 décennies plus tôt que ceux avec une valve tricuspide normale : ils se font donc opérer à un plus jeune âge. D'ailleurs, la plupart des patients de plus de 65 ans avec SA auront la forme dégénérative reliée à l'âge, et les plus jeunes auront la

VAB (25). Masri et al (51) ont réalisé une revue de littérature sur cette maladie. Comme complications associées, ils dénotent 13 à 30 % de régurgitation aortique sévère, 12 à 37 % de sténose aortique sévère, 2 à 5 % d'endocardite infectieuse, 20 à 40 % de dilatation de l'aorte, mais aussi 0.4 % des cas totaux se compliquant en une rupture ou dissection aortique. Néanmoins, on note que la survie dans la majorité des études analysées était comparable à la population générale appariée. Ceci serait rendu possible par une surveillance accrue et l'utilisation de chirurgies prophylactiques. Du point de vue génétique, il y a effectivement un risque d'hérédité de l'ordre d'environ 10%. Il est donc recommandé de procéder à des échographies de dépistage pour les membres de la famille proche du patient diagnostiqué. Toutefois, le profil génétique précis associé à la bicuspidie n'est pas encore clair.

#### **2.2.4.4 Unicuspidie aortique**

Il s'agit d'un phénotype très rare, mais qui ressemble à la VAB. Dans une revue systématique de toutes les études entre 1966 et 2008 sur la valve aortique unicuspidie (VAU), (52) on observe des dysfonctions valvulaires, des dilatations et des dissections de l'aorte et des calcifications dystrophiques. De plus, ces complications surviennent plus tôt dans le cours de la maladie que pour la VAB. L'âge moyen au diagnostic était de 42 ans. Notons toutefois que 41 % des cas étaient des sténoses aortiques isolées, et que la majorité (60 %) des cas étaient diagnostiqués au moment de l'opération ou à l'autopsie.

#### **2.2.4.5 Quadricuspidie aortique**

C'est aussi un phénotype très rare, avec seulement 114 cas rapportés dans la littérature en 2002 (53) et une incidence estimée de 0.008 % à 1.46 % (54). Tout comme la VAU, la valve aortique quadricuspidie est surtout une découverte fortuite. Elle se manifeste principalement en insuffisance aortique. Certaines autres anomalies lui sont associées, telles que des malformations coronariennes.

#### **2.2.4.6 Rhumatisme articulaire aigu**

Tel qu'abordé, c'est une cause majeure de maladie valvulaire dans les pays en voie de développement. C'est une complication chronique en réponse à une infection au streptocoque du groupe A. On court en effet le risque de développer le rhumatisme articulaire aigu (RAA) si l'infection est mal traitée. Le RAA peut entraîner une insuffisance aortique ou une SA, voire les deux. Ce dernier est dénommé d'étiologie mixte. En fait, lorsque cette maladie touche la

valve aortique, la pathologie est principalement mixte, tel que démontré par Sliwa et al (55). Il est important d'identifier la proportion de chaque étiologie de pathologie valvulaire lors d'une étude, car les dommages que chacune cause diffèrent beaucoup. La RAA par exemple est souvent associée à une fusion de feuillets au niveau des commissures. De plus, cette dernière ne touche rarement que la valve aortique, puisqu'elle affecte souvent plusieurs valves en même temps, principalement la valve mitrale. D'ailleurs, 95% des patients avec une SA d'origine RAA auront aussi une atteinte mitrale concomitante (25). Étant donné que les patients avec procédures concomitantes ont été exclus dans notre étude, incluant les réparations et les remplacements de valves concomitantes, il en résulte très peu de cas de RAA.

## **2.4 Prise en charge des patients**

### **2.4.1 Pronostic et histoire naturelle de la valvulopathie aortique**

La sténose et la régurgitation aortique viennent d'être expliquées, ainsi que les mécanismes menant à leur apparition. Or, quelles en sont les conséquences ?

#### **2.4.1.1 Sténose aortique**

Elle est définie principalement par une restriction au passage du sang lors de la systole (25). En effet, la surface de l'orifice aortique est réduite ce qui augmente la résistance au passage du sang. La post-charge est donc augmentée, au même titre qu'elle l'est avec l'hypertension artérielle. Le VG doit donc générer des pressions encore plus élevées, ce qui nécessite de l'hypertrophie concentrique, soit un épaissement de la paroi du VG pour normaliser le stress mural. De façon chronique, il s'ensuit principalement de la fibrose intramyocardique. Éventuellement, l'hypertrophie ne suffit plus et la quantité de sang éjecté par le VG à chaque contraction, le volume d'éjection, diminue, d'où l'importance de regarder la FEVG. Il faut toutefois comprendre comment et quand les symptômes apparaissent, car c'est souvent à ce moment qu'on diagnostique la maladie valvulaire.

Le développement des symptômes a généralement lieu lorsque le cœur commence à décompenser. Il n'est en effet plus capable de palier au stress hémodynamique engendré par la hausse de la post-charge. La pression augmente donc jusqu'à l'oreillette gauche, puis aux veines pulmonaires et finalement aux vaisseaux sanguins pulmonaires. La hausse de la pression hydrostatique à cet endroit peut se traduire par de l'œdème, ce qui entraîne des difficultés respiratoires. Il est aussi possible que la dilatation et la fibrose associées à

l'hypertrophie entraînent des arythmies, pouvant également amener le patient à consulter. Une autre possibilité est que l'hypertrophie peut diminuer la pression de perfusion coronarienne en raison d'une augmentation importante de tension transmurale, diminuant ainsi la réserve coronaire. Ceci a pour conséquence de causer de l'ischémie lorsque les besoins du corps sont plus élevés, entraînant fatigue et dyspnée, mais surtout des douleurs angineuses sans lésion coronarienne (56). Ceci démontre donc l'importance de noter les symptômes du patient, s'il en a, et de les comparer avec l'échelle de la New York Heart Association (NYHA).

#### **2.4.1.2 Régurgitation**

Nous allons bientôt voir que dans les débuts des chirurgies cardiaques, on faisait parfois des incisions dans les valves pour diminuer le stress engendré par une sténose. Ceci causait donc une insuffisance. On pensait autrefois que la régurgitation aortique était mieux tolérée que la sténose. La régurgitation a lieu lorsque du sang fuit à travers la valve lorsqu'elle est fermée. Pour la valve aortique, cela a comme conséquence d'augmenter le volume télédiastolique du ventricule gauche, ainsi que la pression à l'intérieur de ce dernier. C'est donc une hausse de la précharge. Le VG commence alors à se dilater pour diminuer la pression, au profit d'un amincissement de sa paroi. Ceci est justement problématique, car la tension murale n'est pas normalisée comme dans l'hypertrophie concentrique pure (25).

Ce phénomène d'hypertrophie ventriculaire gauche à prédominance excentrique (donc aussi concentrique, car les pressions sont aussi supérieures que la normale), de façon chronique, est associé à de nombreuses conséquences ; sujet qui va au-delà du présent mémoire. Les symptômes sont très similaires à ceux observés pour la sténose aortique, car dans ces cas ils sont principalement causés par l'hypertrophie, soit la dyspnée à l'effort, la fatigue et une diminution de la tolérance à l'effort (25). Au début, le coeur peut donc s'adapter et ainsi le patient reste asymptomatique pendant une longue période. Le seul signe consiste alors au souffle aortique diastolique, audible chez certaines personnes. Éventuellement, plus la maladie évolue plus il est possible de détecter différents signes, surtout causés par le pouls de plus grande amplitude, tels que le pouls bondissant de Corrigan ou un hochement de la tête (signe de Musset).

#### **2.4.2 Diagnostic**

Y a-t-il moyen de détecter la maladie avant la survenue des symptômes ? Étant donné qu'on pratique de plus en plus le RVA chez des patients avec SA asymptomatique, il en va de soi.

De plus, comme Nkomo et associés le soulèvent, il y a un sous-diagnostic, tel que démontré par la détection moindre des maladies valvulaire dans la communauté par rapport à celle de la population générale (23). Pour expliquer le sous-diagnostic, ces derniers proposent le fait qu'il nécessite une échocardiographie. Par conséquent, l'avènement probable de l'analyse totalement automatique des échocardiographies par l'intelligence artificielle pourrait aider à dépister plus tôt les MVC, en augmentant l'accessibilité (57). En effet, la détection précoce de la MVC est importante pour assurer un bon pronostic ; entre autres pour éviter une opération à un âge plus avancé, car le risque devient plus élevé (58). Autant pour la forme congénitale qu'acquise, on la diagnostique normalement avec l'échographie transthoracique. Toutefois, comme il est présentement impossible d'effectuer un dépistage échographique à l'échelle populationnelle, il est primordial que l'auscultation cardiaque soit effectuée de façon systématique en ligne primaire. En effet, autant la sténose que la régurgitation aortique entraînent un souffle. En outre, pour les patients avec maladies congénitales, s'ils sont diagnostiqués jeunes, on les suit toute leur vie avec des échographies de suivi. En présence d'un système de médecine primaire efficace, ce n'est qu'une minorité de patients qui ne seront diagnostiqués que trop tard, c'est-à-dire lorsque les symptômes d'insuffisance cardiaque se manifestent (59).

On en convient qu'il serait très utile d'avoir des marqueurs sanguins. En effet, l'accessibilité ainsi que la qualité d'une ETT ne sont parfois pas optimales. Ils pourraient permettre aussi d'identifier les patients avec SA asymptomatique qui seraient candidats au RVA. Comme possibilités futures, la tomographie à émission de positron (TEP) couplée au « multidetector computerized tomography » (MDCT) permettraient de mesurer l'activité de minéralisation au niveau de la valve aortique (60). D'autres options seraient de mesurer les taux de BNP sanguins, évaluer le « global longitudinal strain by speckle tracking », et détecter la fibrose cardiaque par CMR (imagerie par résonance cardiaque) dans le but de détecter une dysfonction du VG avant qu'elle ne se manifeste cliniquement. Une étude a déjà démontré que le ratio du BNP mesuré divisé par la valeur du BNP estimé selon l'âge et le sexe du patient était prédicteur de mortalité dans la SA, même chez les patients asymptomatiques (61). Ceci est important, car cela permettrait de stratifier les patients selon leur risque, et ainsi de mieux choisir le moment de l'intervention. Pour la fibrose, on sait que plusieurs patients subissant un RVA en sont déjà atteints sévèrement (62). Étant donné qu'il s'agit d'un processus peu ou non réversible, l'utilité serait grande de pouvoir quantifier la fibrose, et ainsi opérer avant qu'elle

ne devienne trop importante. Il existe d'autres options encore au niveau expérimental, tel que la troponine à haute sensibilité (63) ou certains micro-ARN (64) qui donnent de l'espoir pour un futur permettant une meilleure prise en charge des patients asymptomatique avec maladie valvulaire aortique (65).

### **2.4.3 Suivi postopératoire**

Après un RVA, les lignes directrices 2014 de l'ACC/AHA recommandent une première échocardiographie transthoracique (ETT) dans les 6 semaines à 3 mois suivant l'opération dans le but de fournir une valeur de référence postopératoire et de connaître l'impact de la chirurgie. Ensuite, une deuxième ETT est recommandée lorsque l'état du patient change sur le plan des signes ou symptômes suggérant une dysfonction prosthétique. On considère toutefois raisonnable de faire passer une ETT annuellement à partir de dix ans suivant l'opération, même sans changements cliniques.

### **2.4.4 Facteurs de risque et prévention**

A ce jour, aucune stratégie n'a démontré être efficace pour la prévention primaire ou secondaire. Au niveau des facteurs de risque, notons surtout la bicuspidie tel que mentionné précédemment, ainsi que l'âge avancé. La SAC partage par ailleurs plusieurs facteurs de risque avec l'athérosclérose, notamment le sexe masculin, le tabagisme, l'HTA, l'hypercholestérolémie, l'obésité, le syndrome métabolique, le diabète ainsi que des taux élevés de Lp(a) (38). Notons que ces facteurs de risque sont également associés au taux de progression de la sténose.

## **2.5 Traitement médical**

Une étude récente provenant de Corée du Sud met en exergue l'histoire naturelle de la SA (66). Ils rapportent en effet une mortalité toute cause à 1, 3 et 5 ans de 21%, 43% et 56% respectivement, chez des patients avec SA sévère symptomatique qui ont refusé la chirurgie, donc sous traitement médical seulement. De façon notable, la mortalité cardiaque à 1, 3 et 5 ans est de 18%, 38% et 50%. Autrement dit, la grande majorité des décès étaient de cause cardiaque. C'est bien loin des taux observés après un RVA, peu importe le type de valve sélectionné. Par exemple, Johnson et associés rapportaient récemment une survie de 62% à 10 ans.

En effet, aucune pharmacothérapie actuelle n'a démontré être efficace pour réduire la progression d'une SA ni pour réduire les conséquences que celle-ci va avoir sur la fonction du VG. Les seules options de traitement sont donc la chirurgie ou l'intervention transcathéter.

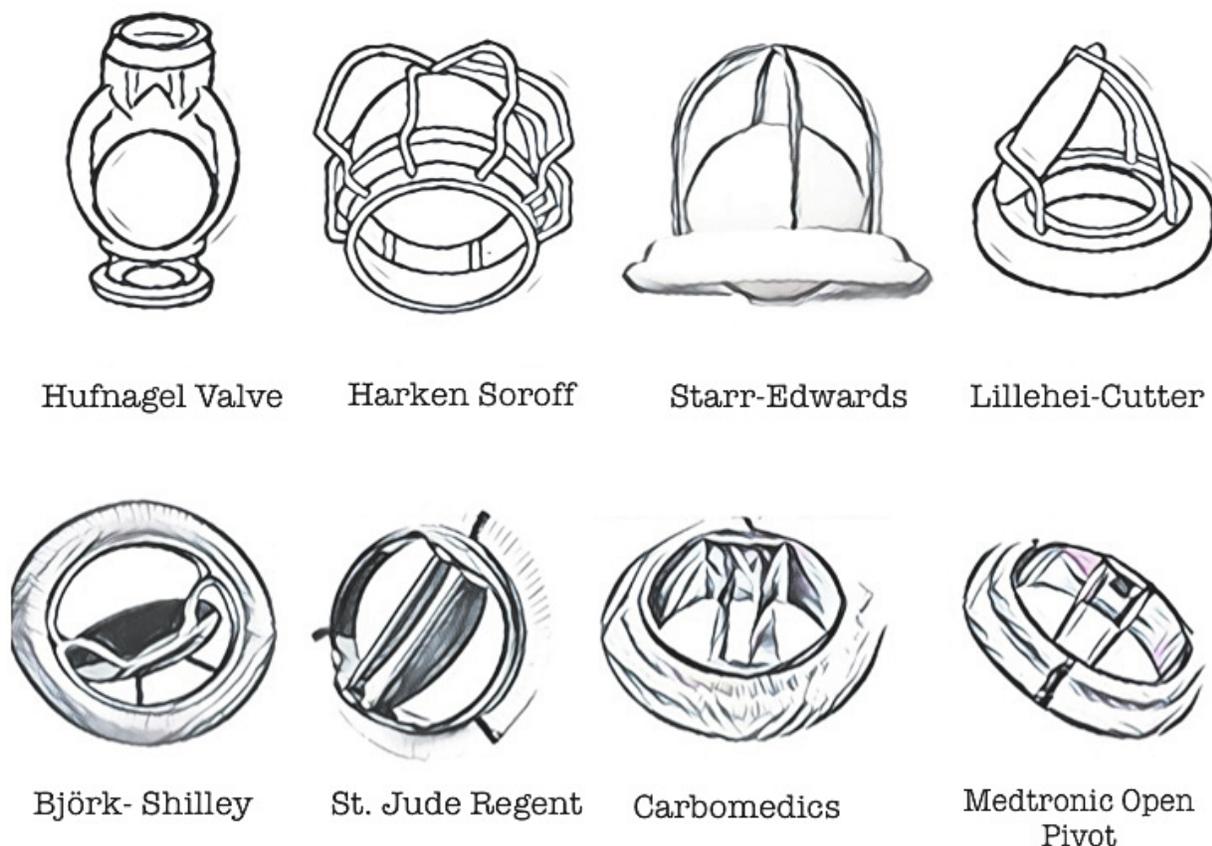
## **2.6. Traitement chirurgical**

Plusieurs choix sont disponibles pour un patient lorsqu'il doit subir un remplacement de sa valve aortique. Les prothèses mécaniques ont été abordées, mais nous allons bientôt voir qu'il existe aussi les valves biologiques qu'on distingue selon qu'il s'agit d'une xéno greffe provenant d'une espèce différente, d'une homogreffe provenant de la même espèce, ou d'une autogreffe provenant du corps du même patient. Il existe aussi différentes sous-catégories de xéno greffes selon leur technique d'implantation.

### **2.6.1 La valve mécanique**

Donc pourquoi les valves mécaniques nécessitent-elles toujours des anticoagulants ? A-t-on de l'espoir de voir un jour une telle prothèse dépourvue de risque thrombogénique ? En effet, toutes les prothèses valvulaires activent les plaquettes (67-70), sauf possiblement l'homogreffe (71) ainsi que l'autogreffe qui sera discutée ultérieurement. Pour répondre à ces questions il faut d'abord comprendre la physiopathologie de la thrombogénicité des prothèses. La triade de Virchow permet d'élucider ceci. Il y a tout d'abord les caractéristiques du patient, notamment les états d'hypercoagulabilité par les éléments qui constituent son sang. Puis il y a le matériel exogène de la valve, qui active la cascade de coagulation, créant un risque particulièrement élevé dans les premières semaines suivant l'implantation, période durant laquelle il y a endothélialisation de l'anneau d'insertion de la prothèse (72). Les prothèses maintenant disponibles sont faites pour la plupart entièrement de pyrolite, aussi appelée carbone pyrolytique. Au fil des années, des changements de matériaux ont entraîné des taux de dysfonctions structurelles plus élevés en raison d'un thrombogénicité accrue. Exception à la règle: la valve On-X (Cryolife Inc, Kennesaw, USA) disponible depuis le milieu des années 1990, mais qui connaît une plus grande popularité depuis environ 10 ans. Le dernier

Figure 1. Évolution de la valve cardiaque mécanique<sup>1</sup>



élément de la triade est la stase, souvent causée par des turbulences dans le débit sanguin. Ce facteur est directement influencé par le "design" de la valve, aspect variant le plus selon les différents modèles, et conséquemment qui a le plus évolué depuis le modèle de Hufnagel.

Il est important de bien comprendre comment les designs ont évolué, car les recommandations sur l'anticoagulation dépendent des études publiées, or les résultats de celles-ci dépendent de quelle valve et à quelle fréquence elles étaient implantées. Étant donné qu'on désire fonder les recommandations sur des études qui offrent des résultats à très long terme, et que ces vieux modèles de valves étaient encore utilisés jusqu'à récemment, certaines lignes directrices citent des études comportant des prothèses à bille.

<sup>1</sup> Russo M, Taramasso M, Guidotti A, Pozzoli A, Nietilspach F, Von Segesser L, Maisano F. The evolution of surgical valves. Cardiovascular Medicine. 2017 Dec 20;20(12):285-92.

Entre la prothèse de Hufnagel et la première valve commercialisée, il y a eu plusieurs essais-erreurs. La problématique rencontrée par plusieurs chercheurs était la même: la formation de thrombus, surtout au niveau de la jonction entre le tissu cardiaque et la prothèse (19). Une fois formé, ce thrombus allait surtout se loger dans un lieu peu propice: le cerveau. Heureusement, la majorité de ces essais furent faits de façon expérimentale sur des animaux, ces derniers mourant dans les semaines qui suivirent la procédure. Notons toutefois que ces essais visaient une position mitrale, lieu associé à un risque inhérent plus élevé de thrombose, mais les principes s'appliquent à la valve aortique. D'ailleurs, en 1958, Ellis et Bulbulian publient sur un design à bille, qu'ils abandonnèrent précisément à cause de la formation de thrombus (73). Starr et Edwards pensaient toutefois que c'était la bonne solution au problème de thrombus, néanmoins les essais initiaux se concluaient aussi avec une formation rapide de thrombus. On savait aussi déjà que la solution était d'anticoaguler le patient, toutefois le traitement à l'héparine, lorsqu'initié trop tôt, entraînait des saignements parfois mortels (74). Il fallait donc trouver un moyen de ralentir la formation de thrombus immédiatement après l'opération, pour ensuite pouvoir lui administrer un traitement anticoagulant. Albert Starr trouva éventuellement la solution: une couche de Silastic au niveau des sites de formation des thrombi. Les résultats furent positifs chez le chien. Sachant que les chiens sont beaucoup plus à risque de thrombus que l'humain (75), on entreprend tout de même les remplacements de valve avec le modèle à bille sans couche protectrice. Ce choix s'explique entre autres par le fait que l'implantation est plus longue et complexe avec la protection, deux éléments qu'on voulait absolument minimiser. La première tentative par Dr Starr fut toutefois un échec, avec la survenue d'une embolie aérienne fatale 10 heures suivant l'opération. Peu après, on procède au remplacement de la valve mitrale sur un 2<sup>e</sup> patient. Ce dernier va survivre 15 ans après l'opération. On arrivait maintenant à retarder le début de l'initiation de l'anticoagulation au 7<sup>e</sup> jour postopératoire, traitement qu'on maintenait ensuite à vie. C'était donc le début de la commercialisation de la Starr-Edward en 1961, fonctionnant toujours sur le même principe qu'un bouchon de bouteille: soit une valve à bille qui permet la sortie du sang lorsque la pression en amont augmente, puis empêche le sang de passer lorsque la pression diminue et que la bille retombe. Les issues à long terme de ce modèle sont très bonnes, on estimait déjà une durée de vie de 40 ans avec des simulations in vitro ; estimation qui fut confirmée avec le temps (19). D'ailleurs, même la Hufnagel a prouvé pouvoir durer jusqu'à 30 ans sans signes d'usure significative, et la bille d'une valve d'Harken ne démontrait toujours pas de signes de

détérioration 22 ans après l'implantation. La Starr-Edwards fut même utilisée au-delà des années 2000 dans certains pays en voie de développement, et l'on estime qu'elle a été implantée chez environ 80 000 patients en position aortique, et un peu plus en position mitrale (76). Toutefois, elle subit malgré tout des modifications avec le temps (77). Par la suite, d'autres modèles sont apparus telle que la Smeloff-Cutter avec une cage double et un orifice « full flow », et cette dernière fut aussi implantée chez plus de 50 000 patients entre 1966 et 1989, avec peu d'incidents de défaillance structurelle rapportés. D'autres essais furent moins satisfaisants avec un plus haut taux de défaillance, par exemple la Braunwald-Cutter ou la DeBakey-Surgitool, qui fonctionnaient sur le même principe que la Starr-Edwards, mais avec des matériaux différents autant pour la bille que pour la monture. Au fil des années, il s'avère que la bille crée trop de turbulence dans le flux sanguin, amenant les conséquences énoncées plus tôt. De plus, le design entraînait une réduction de la surface fonctionnelle, un élément fort important et lié à la disproportion patient-prothèse qui sera expliquée ultérieurement en détail. Ces éléments expliquent aujourd'hui pourquoi tous les modèles de ce design sont maintenant discontinués bien que certaines études démontrent des résultats à long terme très satisfaisants (78).

Vers la fin des années 1960, on développe les valves à disque, dans le but d'obtenir un meilleur flot sanguin, telle que les Björk-Shiley et Lillehei-Kaster. Avec un mécanisme se situant à mi-chemin entre la valve à bille et celle à disque pivotant, elles ne furent pas utilisées très longtemps, avec un abandon total de la Beall-Surgitool en 1985 dû à une durabilité moindre que les autres modèles. Toutefois, les modèles à disque pivotant, tel que la Bjork-Shiley introduite en 1969, ont été implantés plus de 300 000 fois jusqu'à sa fin en 1986, avec un seul changement de matériel du disque pour la pyrolyte en 1971 et un changement du mécanisme d'ouverture en 1975. Cette dernière modification avait pour but d'améliorer la surface de l'orifice, néanmoins elle s'avérera catastrophique. On apprend finalement, trop tard et après plus de 80 000 remplacements, que la valve avait un risque beaucoup plus élevé de dysfonction structurelle que les autres, évalué à 12 % à 7 ans, motivant même un remplacement prophylactique chez les patients et la création d'un recours collectif (79); le défaut venant du design même. Il apparaît entre temps entre 1970 et 1977 la Lillehei-Kaster, l'Omniscience, l'Omnicarbon et la Hall-Kaster de Medtronic Hall, presque toutes commercialisées jusqu'à récemment et avec des disques de pyrolyte. Éventuellement,

plusieurs études démontrent des risques de défaillance plus élevés, et l'on commence alors à abandonner le concept (80).

Arrivera ensuite en 1977 la St-Jude, un modèle à ailettes composé entièrement, soit les ailettes ainsi que le corps, de carbone pyrolytique (pyrolyte, notamment utilisée pour encapsuler les combustibles de réacteur nucléaire). Or, ce design remonte aux années 1960, lors desquelles plusieurs modèles furent développés (dont la Gott-Dagett en 1963 qui fut d'ailleurs l'idée initiale de l'équipe de Starr). Ceux-ci furent mis de côté, car ils semblaient moins prometteurs, avec l'apparition rapide de thrombus sur la valve dans les modèles canins, obstruant la prothèse. Lefrak et Starr décrivent même la prothèse comme étant complètement obstruée après seulement 2 à 3 jours (75). Après plusieurs mois de travail décevants, le design fut abandonné pour la valve à bille. Ce phénomène semblait être expliqué par une zone de stase. Même la pyrolyte remonte aux mêmes années, quand la Debakey-Surgitool fut introduite en 1969 avec une bille de ce matériel. Ce fut un moment important, car c'est le composé qu'on utilise alors pour fabriquer les valves pour les décennies à venir. Néanmoins, une fois le concept perfectionné, le modèle à ailettes est maintenant celui qui est considéré comme le meilleur. Toutes les valves mécaniques implantées de nos jours sont de ce type, tel que la Carbomedics commercialisée en 1986. Le design permet en effet un gradient transvalvulaire moindre, une construction plus durable, et une hémodynamie qui réduit le potentiel thrombogène (81). Les deux ailettes créent 3 zones de flot sanguin, plus uniforme et laminaire que les modèles précédents (82). La St-Jude, maintenant appelée Regent, fut modifiée en 1999 pour permettre une meilleure surface fonctionnelle, particulièrement dans les tailles plus petites (82). Les dernières lignes directrices prennent d'ailleurs ceci en compte recommandant une cible de RNI plus élevée pour les patients n'ayant pas une valve bi-feuillet, considérant qu'ils sont plus à risque d'embolies (83). Quelques détails différencient la Carbomedics de la St-Jude. Tout d'abord, le corps de cette première (monture) peut être tourné dans l'anneau de suture. De plus, en 1993 le modèle Top Hat est développé, une version pour installation supra-annulaire ayant un design adapté pour les racines aortiques plus petites. Depuis son arrivée, plus de 500 000 Carbomedics ont été implantés, dont environ 60% en position aortique.

Pour compléter les éléments de la triade de Virchow, notons que la stase peut aussi être engendrée par des phénomènes provenant du patient : certaines comorbidités, telles que la fibrillation auriculaire où un antécédent de thrombose veineuse augmentent ce risque. De plus, une conséquence même d'une défaillance valvulaire fait partie de ces facteurs : l'insuffisance

cardiaque. En effet, une fraction d'éjection réduite crée ainsi une stase au sein même du cœur en augmentant le volume télésystolique.

On comprend donc que l'essentiel de l'évolution des valves mécaniques était centré autour du cheval de guerre de ces prothèses, soit leur grande durabilité, tout en essayant de minimiser la stase et les turbulences pour diminuer le risque d'évènement thromboembolique et de thrombose valvulaire ; le but étant de diminuer l'intensité de l'anticoagulation le plus possible. La dernière valve introduite, la On-X, va en ce sens. En effet, cette valve permettrait un meilleur portrait hémodynamique en organisant le débit et en réduisant les pertes à la sortie, en utilisant une entrée plus longue et évasée qui permet justement de réduire les turbulences (84). Les ailettes sont aussi plus minces, s'alignant avec le flot sanguin pour réduire l'obstruction. L'hypothèse que moins de turbulence et de stase diminueraient le potentiel thrombogène fut démontré dans des études à long terme, permettant de diminuer le niveau d'anticoagulation tout en maintenant le même risque à long terme d'évènements thromboemboliques, mais diminuant le risque de saignement majeur (85). Ainsi, les prothèses continuent d'évoluer, mais la poursuite de la prothèse idéale qui combine une hémodynamie favorable, une durabilité optimale et un risque thromboembolique minime demeure d'actualité.

### **2.6.2 La valve biologique**

Donald Ross, un chirurgien britannique, pensait que la solution se trouvait dans l'évolution humaine: « *our entire physical makeup and body structures represent the end result of millions of years of evolutionary development* ». Ainsi, la prothèse valvulaire parfaite serait constituée de tissus d'origine humaine: l'homogreffe (86). Il implante dès 1962 une homogreffe aortique cadavérique. Le problème de cette solution est évidemment la disponibilité, ainsi que les méthodes de préservations très limitées de l'époque. On utilise alors des valves provenant de porcs, et la première xéno greffe fut implantée en 1965 par Carpentier et son équipe. Durant les années qui suivirent, on est mis au fait d'un taux de dysfonction élevé, soit de 40% à 6 mois et d'environ 55% à 1 an (87). Il fallait alors trouver une méthode pour augmenter la durabilité des prothèses et limiter la dégradation. Par l'histologie, on parvient à attribuer celle-ci à l'immunogénicité, phénomène inhérent à la transplantation d'un corps étranger biologique dans un patient. Pour cela, on devait à tout prix éviter l'utilisation d'agents anti-rejets disponibles à l'époque tel que la 6-mercaptopurine, puisque ce traitement était beaucoup trop

toxique pour être considéré pour des patients sachant les bons résultats obtenus avec les valves métalliques.

Toutefois peu après, Carpentier met au point différentes techniques de préparation et de préservation pour augmenter la durabilité de la valve porcine. Celles-ci consistaient à éliminer les protéines solubles ainsi que les acides aminés à la surface de la prothèse avec des techniques électrochimiques. Le traitement avec le glutaraldéhyde en fait partie, et c'est surtout ce qui permet la commercialisation éventuelle de la bioprothèse Carpentier Edward, faisant concurrence aux valves à bille. Il est important de souligner que l'antigénicité fut réduite, mais pas éliminée : au lieu de 45% de valves fonctionnelles à 1 an, on en observe maintenant 82% (87). À 5 ans, une étude différente démontre 89% de valves fonctionnelles en position aortique (88). Il y avait donc encore une nécessité de trouver un moyen pour éviter la calcification qui se développait avec le temps et qui entraînait des déchirures de feuillets ainsi que le rétrécissement de l'orifice, le tout se traduisant en une sténose ou une régurgitation; soit une dysfonction structurelle valvulaire.

De plus, autre problématique majeure des prothèses biologiques: leur propension à se dégrader plus rapidement chez les jeunes patients. Reul et al. en 1998, démontrent en effet après 5 ans de suivi chez les patients âgés de moins de 30 ans un taux calcification de 18.7% de la valve ayant lieu en moyenne 40.8 mois suivant le RVA, mais seulement chez 0.6 % des patients de plus de 30 ans à un temps moyen de 44 mois (1). Ils avaient alors décidé d'offrir seulement ces valves aux patients à qui la durabilité de la valve était moins importante que la surface valvulaire effective, le risque de TE et l'absence d'anticoagulation. Étonnamment, on observe des conclusions très semblables dans les dernières études comparant les prothèses biologiques et mécaniques. En effet, on rapporte moins de 10% de défaillance à 10 ans pour les patients âgés de moins de 65 ans à l'opération, mais un taux significativement plus élevé déjà à 5 ans pour ceux de moins de 35 ans (21).

À l'instar des valves mécaniques, les modèles biologiques vont évoluer avec le temps. On développe en effet en 1971 un nouveau tissu, soit le péricarde d'origine bovine à cause de ses propriétés histologiques, son épaisseur, sa disponibilité, ainsi que sa flexibilité, utilisés entre autres pour la Ionescu-Shiley ou la Hancock II (89). Tout comme pour la valve métallique, l'utilisation de tissus non valvulaires permettait ainsi plus de liberté quant au design de la valve. Dans sa revue de littérature, Pibarot et associés soulignent d'ailleurs le fait que certaines études démontrent une supériorité des nouvelles valves, certaines spécifiquement pour les

valves bovines, bien que d'autres démontrent l'absence de différences (90). Ce dernier point est d'ailleurs corroboré par des études récentes, dont une méta-analyse (91), et une autre de Ganapathi et al. avec un très long suivi qui conclut en l'absence de différence de survie à long terme ou en besoin de ré-opération, indépendamment de l'âge ou de la taille de la prothèse, entre une valve porcine ou bovine (92).

Depuis, peu de choses auraient changé. Le type de prothèse « stentless » fut introduit telle que la Freestyle de Medtronic, entre autres dans le but d'augmenter la surface valvulaire effective, mais celles-ci sont associées à une chirurgie plus complexe et des résultats à long terme mitigés (93, 94). Toutefois, une étude récente évaluant la valve LivaNova-Sorin Pericarbon conclue en une durabilité similaire pour ce modèle de prothèse par rapport aux modèles avec « stent », et une faible mortalité péri-opératoire globale de 1.6% (95). Des valves sans sutures ont été récemment commercialisées. Ce concept a pour objectif un bénéfice hémodynamique, tout en simplifiant l'opération, ce qui permet de diminuer le temps d'ischémie et de CEC, donc potentiellement d'opérer sur des patients à plus haut risque. En effet, la prolongation de ces deux composantes d'une chirurgie est associée à une morbidité et une mortalité postopératoire supérieure (96, 97). Une récente méta-analyse démontre d'ailleurs que c'est une option sécuritaire, avec un taux de complications semblable aux approches traditionnelles (98). Notons que près de 40% des patients évalués avaient été opérés selon une approche minimalement invasive. Étonnamment, ce design remonte à beaucoup plus longtemps. Déjà au début des années 1960, George Magovern et Harry Cromie ont développé une valve à bille mécanique sans suture. Le mécanisme était toutefois fort différent des récentes valves sans sutures, avec de petites tiges verticales qui s'inséraient dans l'anneau aortique. L'avantage était cependant le même, soit de diminuer le temps de CEC.

Finalement, le plus récent modèle de valve biologique introduit est l'Inspiris Resilia, qui permettrait une expansion du corps de la valve permettant ainsi l'implantation de valve plus grande lors d'un remplacement éventuel de type « valve-en-valve » (99), sujet qui sera approfondi plus loin. Dans la majorité des situations où l'on doit implanter un tissu ou un matériel de source autre que le sujet même (soit une allogreffe ou une homogreffe si provenant de la même espèce ou une xéngreffe si provenant d'une espèce différente), il y a un potentiel immunogène inhérent de l'implant. Or, aucun immunosuppresseur n'est donné à un patient qui reçoit un remplacement de valve, peu importe la prothèse utilisée, même pour les xéngreffes bovines ou porcines. Auparavant, certains ont essayé de donner des immunosuppresseurs sous

forme de stéroïdes durant les premières semaines suivant l'opération, ajustant la dose selon les titres d'anticorps (86). Cette pratique ne durera pas à cause principalement des risques d'infections. En effet, à ce jour, la durabilité reste le talon d'Achille des valves biologiques.

On se demande alors pourquoi les jeunes patients sont plus à risque de calcification. En ce moment, l'hypothèse principale est que leur système immunitaire est plus réactif. Plusieurs études sur différentes maladies laissent en effet croire que ce phénomène serait une conséquence de l'attrait des cellules immunitaires pour la surface exogène, et que ceci engendrerait un dépôt de calcium (100). Une étude animale de Manji et al. démontre toutefois que le tissu traité avec le glutaraldéhyde induisait une réponse immunitaire cellulaire et humorale, qui était diminuée par l'utilisation de corticostéroïdes (101). D'ailleurs, l'étendue de la calcification était corrélée avec l'infiltrat cellulaire immun. Ils en déduisent que le système immunitaire fonctionne en se liant à des antigènes ou des résidus cellulaires à la surface des bioprothèses. En identifiant ces protéines, il serait possible de modifier génétiquement des porcs pour qu'ils n'expriment pas ces antigènes. Déjà en 2005, on transplante un cœur de porc modifié qui n'exprimait pas un antigène reconnu impliqué dans le rejet d'organe: le gène alpha1,3-galactosyltransferase qui code la protéine alpha-Gal (102). Les résultats furent positifs avec une survie améliorée et une prévention de rejet hyperaigu, néanmoins on est loin d'éliminer la réponse inflammatoire. Ceci était fort intéressant, car la protéine alpha-Gal se trouve aussi sur les prothèses biologiques. McGregor et al. comparent donc la réponse immunitaire de valves provenant de porc alpha-Gal-knock-out avec des valves traditionnelles (103). Les résultats à un an démontrent un taux d'anticorps IgG anti-Gal plus élevé pour les valves conventionnelles. La littérature démontre donc que le système immunitaire attaque bel et bien les prothèses, et que ceci varie d'un modèle à l'autre (104). Il reste toutefois à prouver que cette réponse cause directement la calcification observée. Néanmoins, un seul antigène parmi tant d'autres a été identifié. Comme l'a démontré le cas du cœur transplanté du porc Gal-KO, il faut en éliminer plusieurs. Barone et al. ont identifié d'autres antigènes, dont NeuGc (105). Un porc NeuGc- et Gal-KO fut développé (106), et des études sont en cours pour étudier son potentiel. Or, il y aurait en plus d'autres facteurs qui entraîneraient la calcification, telle que le glutaraldéhyde lui-même qui interagit avec le calcium sanguin (107). De plus, on sait que certaines comorbidités augmentent ce risque, soit le diabète, les maladies rénales, ainsi que l'hyperparathyroïdie (107, 108). De récentes avancées ont été réalisées à ce niveau. Le tissu Resilia, abordée plus tôt pour son utilisation avec l'Inspiris, est censée réduire

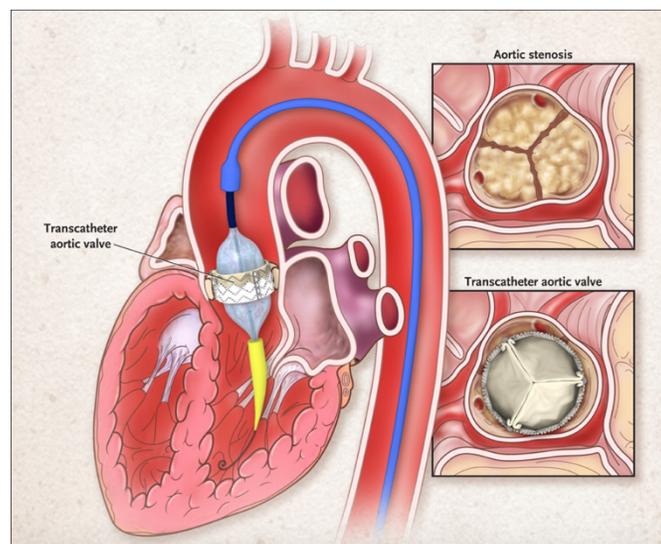
justement cette calcification. C'est un tissu d'origine bovine à laquelle on bloque les groupements moléculaires qui se lient au calcium. Elle offre aussi un rangement à sec, éliminant le besoin de la rincer avant l'implantation. Les résultats expérimentaux sur les moutons et lapins démontrent en effet moins de calcifications. Puskas et al ont récemment publié des résultats après 2 ans de suivis chez l'homme (COMMENCE trial) avec le tissu Resilia sur des valves biologiques INSPIRIS qui sont positifs quant aux issues à court terme (109). Des études à plus long terme seront toutefois nécessaires pour conclure à sa supériorité sur les autres modèles, étant donné que ses avantages vont se manifester seulement après plusieurs années.

### **2.6.3 Valves transcathéters**

Une nouvelle option de RVA apporte plusieurs changements en chirurgie cardiaque et en cardiologie : le remplacement de valve aortique transcathéter ("transcatheter aortic valve implantation", TAVI). Il existe principalement 2 sortes, les « balloon-expandable » et les « self-expandable ». L'indication initiale de ce type de valve concernait les patients à haut risque chirurgical ou à risque prohibitif. Notons que les patients candidats à cette opération incluent dorénavant d'autres niveaux de risque. Ceci est très important, car comme nous avons vu, la population vieillit et le nombre de patients âgés avec SA sévère ayant besoin d'un remplacement valvulaire ne cesse d'augmenter. La cohorte A de l'étude PARTNER 1, qui avait pour but de comparer le TAVI à la chirurgie chez des patients à haut risque (score STS de plus de 10%) avait démontré une mortalité non-inférieure à 1 an, mais une hausse du nombre d'AVC (110). La cohorte B, quant à elle, comparait le TAVI à un groupe traité médicalement seulement chez des patients à haut risque : la mortalité à 1 an était supérieure pour ceux opérés (111). D'ailleurs, d'autres études rapportaient des fuites paravalvulaires, un risque élevé de complications vasculaires, d'événements neurologiques ainsi que de blocs auriculo-ventriculaires complets nécessitant l'implantation d'un stimulateur cardiaque (112, 113). Par exemple, Généreux et al. rapportaient 15.3% de complications majeures durant les 30 jours suivant l'intervention, principalement des dissections vasculaires, des perforations ainsi que des hématomes au site d'accès (113). Or les jeunes adultes, qui sont le centre d'intérêt de notre étude, sont plutôt des patients à faible risque. De plus, les modèles de valves implantables en sont maintenant à leur 3<sup>e</sup> génération, et des études plus récentes ont d'ailleurs comparé le TAVI au RVA traditionnel chez des patients à faible risque (score STS de moins

de 3%) à l'aide de celles-ci (114, 115). Pour les valves « self-expanding », ils concluent à une non-infériorité de celles-ci par rapport au RVA sur le plan de la mortalité et de la survenue d'AVC à 2 ans (114). Quant aux valves « balloon-expandable », le TAVI serait supérieur au RVA pour l'issue composite d'AVC, décès ou ré-hospitalisations après 1 an (8.5% vs 15.1%,  $p < 0.001$  pour non infériorité;  $HR=0.54$ ,  $p=0.001$  pour supériorité) (115). En effet, des bénéfices additionnels sont attendus pour cette sous-population puisque l'hospitalisation et la convalescence après une chirurgie conventionnelle portent quand même un fardeau pour les patients qui travaillent et qui ont des familles. De plus, les douleurs sternales, parfois de façon chronique, se manifestent encore chez

Figure 2. Remplacement de valve aortique transcathéter<sup>2</sup>



certain patients après une sternotomie. De plus, ces derniers résultats reflètent d'autres facteurs, en plus de l'amélioration des valves en soi, qui ont permis d'améliorer les issues par rapport au TAVI. Notamment, les patients sont mieux sélectionnés grâce à un bilan préopératoire plus complet qui inclut entre autres une tomodensitométrie (CT) pour déterminer la voie d'entrée (116). De plus, à l'instar de la procédure de Ross, un lien a été fait entre le

---

<sup>2</sup> Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *New England Journal of Medicine*. 2011 Jun 9;364(23):2187-98

volume de TAVI effectués dans un centre et la mortalité à 30 jours (117). En d'autres mots, le fait d'avoir des opérateurs maintenant plus expérimentés a contribué à améliorer la survie.

D'un autre côté, une étude randomisée incluait seulement des patients à risque intermédiaire porteur d'une SA sévère, définis ici selon un score STS entre 3 et 8%, a démontré remarquablement de plus faibles gradients transvalvulaires ainsi que des surfaces fonctionnelles supérieures pour le TAVI (118). Au niveau des complications, on observe une fréquence plus élevée d'insuffisance rénale aiguë, de fibrillation auriculaire et du nombre de transfusions pour la chirurgie, ainsi qu'un taux plus élevé de fuite périvalvulaire et de nécessité d'implanter un stimulateur cardiaque avec les valves transcathéter. Au niveau de la survie à 24 mois, la différence entre les deux techniques ne fut pas significative. Leur conclusion est donc que le TAVI est non inférieur, mais ayant un profil de complications différent. Des résultats encourageants avaient aussi été obtenus avec l'étude PARTNER 2A pour une cohorte d'un niveau de risque STS de 3 à 8%, considéré intermédiaire : soit une non-infériorité du TAVI en comparaison au RVA en termes de mortalité et d'AVC (119). Russo et al. commentent d'ailleurs que contrairement à ses débuts, où on limitait l'utilisation aux patients à haut risque et jugés inopérables, les patients à risque intermédiaire sont maintenant traités depuis que ces données récentes démontrent en effet que le TAVI est non-inférieur et parfois même supérieur à la chirurgie (82). Ils précisent néanmoins que cette conclusion est seulement pour le court terme, car il manque toujours des suivis à long terme.

Un attrait majeur de cette voie est la possibilité d'implanter une prothèse chez un patient qui a déjà subi un remplacement de valve aortique, soit une ré-opération. Cette procédure, surnommée "valve-in-valve" (ViV), permet donc de faire une ré-opération fermée sur une prothèse biologique défaillante, peu importe l'étiologie de la dysfonction tant que les lésions restent confinées à la valve. Pour que cela puisse être possible, la valve ne peut évidemment être mécanique, car il est impossible actuellement d'écraser leurs feuillets comme c'est fait pour une bioprothèse. D'une certaine façon, cela change la discussion lors du débat mécanique contre biologique. Malheureusement, la technique est encore récente, donc on ne dispose pas encore de résultats à long terme. En attendant, une étude récente de Ferrari et al. (120) compare un TAVI traditionnel à un ViV : les patients ViV sont plus jeunes et à plus haut risque, toutefois leur gradient moyen postopératoire était plus élevé chez ces derniers ( $14.1 \pm 7.9 \text{ mmHg}$  vs  $8.4 \pm 5.0 \text{ mmHg}$ ,  $p < 0,001$ ), avec une aire valvulaire aortique aussi plus faible en moyenne ( $1.54 \pm 0.7 \text{ cm}^2$  vs  $1.83 \pm 0.5 \text{ cm}^2$ ,  $p < 0,001$ ). La mortalité à 30 jours était

similaire dans les deux groupes, alors qu'à un an, la mortalité toute cause était plus faible pour les patients ViV (6.8% vs 13%,  $p=0.035$ ).

Pibarot et al. ont aussi publié récemment sur cette procédure pour savoir si une taille de valve plus petite utilisée lors du ViV, qui a été démontré comme augmentant la mortalité, serait associé au PPM (121). Il démontre notamment une mortalité plus élevée à 30 jours et un an pour ceux avec un PPM sévère préexistant. Dvir et al. rapportent une survie à un an de 83%, plus faible pour les patients avec de plus petites valves et ceux avec prédominance de sténose valvulaire (122). Les causes des dysfonctions prothétiques étaient les suivantes: 39.4% de sténoses, 30.3% de régurgitations, et 26.6% d'étiologies mixtes. Après 1 mois suivant le ViV, 7.6% des patients sont décédés, 1.7% ont eu un AVC majeur, or 92.6% avaient un bon niveau fonctionnel soit NYHA 1 ou 2. En résumé, les résultats sont encourageants pour le futur, assez pour que cette option soit considérée chez tous les patients avec défaillance de prothèse biologique qui est de taille adéquate (123).

#### **2.6.4 La procédure de Ross**

L'utilisation de l'homogreffé est principalement basée sur le concept que la valve humaine est le fruit de millions d'années d'évolution, donc qu'il est illusoire de penser pouvoir en fabriquer une meilleure. C'est entre autres cette raison qui a poussé Donald Ross à préférer dès le début implanter celles-ci plutôt que des valves mécaniques (86). Le défi principal à l'époque était au niveau de la conservation de ces valves prélevées sur des cadavres. La technique initiale de « freeze-dried » démontrait en effet des signes de calcification et de détérioration après seulement 5 ans. C'est pourquoi ils changèrent pour la cryopréservation, qui a permis de conserver l'intégrité du tissu valvulaire et d'éviter de dénaturer les protéines (124). Or, ils se doutaient bien que ce ne serait pas suffisant pour éviter que la prothèse aortique ne se détériore avec le temps. La solution était donc de prendre une valve du même patient, en l'occurrence la valve pulmonaire: on évite alors la réaction immunitaire puisque c'est une autogreffe. De plus, on évite la complexité et les conséquences de la préservation, de la stérilisation et de l'entreposage. Manji et associés démontrent d'ailleurs ce principe: les valves autogènes n'ont pas démontré de calcification aux analyses radiographiques et microscopiques ni la présence d'infiltrats inflammatoires significatifs (125). Il y avait toutefois présence de fibres de collagène perturbés par des protéines plasmatiques et des globules rouges. Ceci est très différent des xéno greffes, soit de larges étendues d'infiltrats

inflammatoires et de calcifications. D'ailleurs, on décrit aujourd'hui la procédure de Ross comme étant la seule qui permet de conserver à long terme la viabilité du tissu valvulaire (9). C'est donc sur ce principe que le Ross repose, bien décrit par Dr El-Hamamsy : « Le principe de Ross est entièrement dérivé de ceci : on croit que remplacer la valve aortique malade avec un substitut vivant qui préserve l'unité fonctionnelle et structurelle des composantes de la racine, va se traduire en une amélioration des issues à long terme cliniquement pertinents (traduction libre) » (126). Ce principe fut confirmé dans de nombreuses études après l'analyse histologique d'autogreffes explantées.

Le premier remplacement valvulaire aortique à l'aide d'une autogreffe pulmonaire a eu lieu en 1967, par Donald Ross. Or, les éléments problématiques de l'homogreffe devaient quand même être pris en compte et perfectionnés, car la valve pulmonaire native devait évidemment être remplacée par une homogreffe cadavérique. C'est évidemment les particularités de la position aortique, associée à des pressions beaucoup plus élevées et des conséquences plus graves que la chambre de chasse pulmonaire, qui font en sorte qu'on priorise cette première (124). C'est ainsi que démarre le programme de procédure de Ross : 249 opérations ont eu cours dans les vingt années suivantes. Sur ces 249 patients, on observera 6.5% de décès péri-opératoires. On précise toutefois que ces décès ont eu lieu durant les premières années, car de 1978 à 1988 aucun décès ne fut constaté. Ils étaient principalement causés par des arythmies et des infarctus septaux. La mortalité linéarisée tardive est de 1.7%/patient-année, avec une survie actuarielle de 80% à 10 ans et de 57% à 20 ans (124). Au niveau des ré-opérations, 14.4% des patients ont dû subir une réintervention, mais seulement 75% d'entre eux ont reçu un deuxième RVA, les autres étant réparés. La cause principale de ré-opération était un mauvais positionnement initial chez 2/3 des patients, vient ensuite l'endocardite infectieuse chez 19%. Les patients sélectionnés comme candidats pour l'opération étaient tous de jeunes adultes. Ross et al. précisent toutefois que la procédure serait appropriée pour tous les âges, mais en particulier ceux qui ont encore 20 à 30 années d'espérance de vie (124). Bien que ces résultats furent satisfaisants à l'époque, ils sont inférieurs à ce qu'on observe de nos jours avec les valves contemporaines, surtout en ce qui a trait au risque opératoire. Or comme Dr Ross l'a dit lui-même, la majorité de ces complications étaient expliquées par la courbe d'apprentissage d'une nouvelle technique. De plus, il y a tout de même eu de l'évolution au niveau de la procédure, même sur le plan de la technique chirurgicale. Dans le milieu des années 1980, Stelzer et Elkins ont introduit « the full free-standing root autograft implantation technique »

(127). Ceci rendait l'opération plus simple et reproductible, et a donc donné un regain de vie à la procédure de Ross. Ceci a permis la création de l'International Registry of the Ross procedure en 1993, dans le but d'avoir un meilleur portrait des issues à long terme des patients ayant subi l'opération. Un problème est toutefois soulevé, soit le manque de suivi des patients, de seulement 70% (128). Malgré cela, les conclusions du registre sont en accord avec le résultat d'autres études qui comportaient, elles, un bon niveau de suivi: c'est-à-dire une mortalité assez faible de 4.6% entre 1987 et 1998, et 5.4% de ré-opération pour complications reliées aux valves.

Avec le temps, on raffine de plus en plus la technique chirurgicale, toujours dans le but de diminuer le risque de ré-opération et de défaillance valvulaire, autant en position pulmonaire qu'aortique. Toutefois, au début des années 2000, plusieurs cas de dilatation de la néo-racine aortique sont rapportés, entraînant ainsi une insuffisance aortique et une défaillance valvulaire (129). On a donc émis comme hypothèse qu'en réalisant plus d'implantations subcoronariennes on obtiendrait de meilleurs résultats à long terme, car le risque de dilatation est moindre selon cette technique (129). Malheureusement, peu après, une étude suggère que la technique d'implantation n'aurait pas d'impact (130). Une autre hypothèse soulevée par de Sa et al. est le fait que les patients avec bicuspidie aortique auraient des changements dégénératifs plus sévères au niveau de l'aorte ascendante ainsi que dans les artères pulmonaires principales (131). Ceci pourrait donc expliquer la dilatation de la racine aortique et de l'aorte ascendante chez les patients atteints de cette malformation, mais surtout la dilatation de l'autogreffe pulmonaire une fois implantée chez ces patients. Le but de tout cela est d'identifier les patients qui sont plus à risques, et ainsi mieux sélectionner les patients qui seraient les meilleurs candidats pour l'opération. En effet, de plus récentes études analysant les issues à long terme de la procédure de Ross sont nettement meilleures que dans les débuts. En 2006, Klieverik et al. obtiennent une probabilité de ne pas avoir de ré-opération de l'autogreffe à 13 ans de  $69 \pm 7$  %, et pour l'homogreffe de  $87 \pm 5$  % (12). Les facteurs de risque prédictifs d'une ré-opération de l'autogreffe étaient seulement la présence d'antécédent de RVA ainsi que l'âge adulte. L'étude incluait en effet des enfants. La cause principale de ré-opération de l'autogreffe était la dilatation de celle-ci. Notons que ces derniers ont obtenu une survie comparable à la population générale appariée. En 2010, David et al. publient une analyse à long terme sur 18 ans de 212 patients qui ont subi une opération de Ross (132). Il n'y a eu qu'un seul décès péri-opératoire, soit une insuffisance cardiaque non reliée à la valve. À long

terme, on observe 4 décès non reliés à la valve, soit une survie à 15 ans de  $96.6 \pm 1.5\%$ . Étonnamment, ce nombre est déjà comparable à la survie observée dans la population générale appariée selon âge et sexe. Au niveau des ré-opérations, après 15 ans la probabilité de ne pas avoir de ré-opération est de  $92.1\% \pm 2.3\%$ . De ce nombre totalisant 20 chirurgies, on en dénombre 13 pour l'autogreffe pulmonaire et seulement 3 pour l'homogreffe pulmonaire. Dr. David souligne d'ailleurs comme facteur de risque associé au développement à long terme d'une IA le sexe masculin, une différence de taille entre l'anneau aortique et pulmonaire, un anneau aortique  $\geq 27$  mm ainsi qu'une IA préopératoire (133). De plus, l'anneau aortique dilaté serait un marqueur de dégénérescence prématurée de l'autogreffe pulmonaire. Peu après, les résultats de Skillington et al. viennent corroborer cette dernière recommandation : leur analyse démontre une probabilité de ne pas avoir de ré-opération de 98% à 15 ans chez les patients avec sténose aortique seulement, et 93% toutes indications confondues (134). La même année, d'excellents résultats d'une RCT (homogreffe vs autogreffe) rajoutent au regain d'enthousiasme. El-Hamamsy et al. démontrent une survie comparable à la population générale, mais aussi un « hazard ratio » de 4.61 (IC95% 1.7-16.01 ;  $p=0,006$ ) pour les décès dans le groupe de l'homogreffe aortique (9). On observe d'ailleurs dans cette étude une probabilité de ne pas avoir de ré-opération à 13 ans dans le groupe des autogreffes comparable à ce qu'on observe avec un remplacement de valve mécanique, soit un très faible taux de réintervention. En revanche, Mokhles et al observent après un suivi de 21 ans qu'au-delà de 50% des autogreffes font défaut avant la fin de la deuxième décennie suivant le RVA (135). L'étude comporte toutefois une population très jeune incluant des enfants. On comprend donc que c'est une opération plus complexe par rapport au RVA simple d'une valve mécanique ou biologique avec stent. Une méta-analyse de Takkenberg fait aussi le point, résumant 39 études publiées (136). On remarque entre autres que la majorité des patients opérés sont des enfants ou de jeunes adultes, soit ceux qui vont le plus profiter de l'absence d'anticoagulation, d'une hémodynamie supérieure et de la possibilité de l'autogreffe de croître. De plus, la mortalité à long terme est faible, et similaire à celle de la population générale appariée avec l'âge. On note aussi que le risque d'évènements thromboemboliques, de saignements, d'EI et de défaut non structurel est faible par rapport aux autres options de RVA. Or, on observe une durabilité limitée autant de l'autogreffe pulmonaire que de l'homogreffe pulmonaire, et la réintervention pour une défaillance structurelle est la complication la plus souvent rapportée. Il faut toutefois

souligner qu'ils rapportent une grande variabilité dans le taux de ces complications entre les études.

Nous allons voir que c'est un élément central du débat, car il est accepté aujourd'hui que cette procédure soit uniquement pratiquée dans des centres de haut volume. C'est donc avec ce genre d'étude qu'on a pu déterminer que la solution pour avoir de bons résultats était de limiter son utilisation. Finalement, ils rapportent aussi que les facteurs de risque de défaillance de l'autogreffe sont l'âge, la présence de dilatation aortique ou d'IA préopératoire et la pathogenèse (136). Notons aussi qu'il est particulièrement important d'avoir des méta-analyses pour évaluer les résultats de cette procédure. En effet, la principale limitation des études qui évaluent le Ross est le biais de sélection, puisque les patients sont toujours bien sélectionnés : peu de comorbidité, jeunes, anatomie particulière, physiquement actifs, etc. David et associés publient de nouveau en 2014, quelques années après leur premier rapport de leur cohorte de 212 patients. On rapporte cette fois une survie de 93.6% après 20 ans, encore semblable à la population générale (10). La probabilité de ne pas avoir de ré-opération à 20 ans est de 92.7% pour l'homogreffe, et de 81.8% pour l'autogreffe, pour un total de 79.9% pour la cohorte. Compte tenu de l'âge moyen de la cohorte de 34 ans, ces résultats représentent une durabilité remarquable à 20 ans. Toutefois, la probabilité de ne pas avoir d'insuffisance aortique est de 62.6% à 20 ans, et la probabilité de ne pas avoir de dysfonction de la valve pulmonaire est de 53.5%. Ceci corrobore donc le fait que l'homogreffe a un grand risque de défaillance durant la 2<sup>e</sup> décennie, mais qui ne se reflète pas nécessairement sur le plan des ré-opérations. Si les résultats deviennent seulement bons après que les chirurgiens deviennent eux-mêmes assez expérimentés, on peut se demander combien de temps cela prend à accumuler assez d'expérience. Bouhout et al ont voulu répondre à cette question (137): il semble y avoir une courbe d'apprentissage pour une équipe chirurgicale pour cette procédure. Entre la 1<sup>ère</sup> période des 100 premiers patients et la 2<sup>e</sup> période des 100 suivants, on observe une tendance vers une réduction de l'incidence des complications majeures durant cette dernière (11% vs 4%,  $p=0.06$ ). L'opération était aussi plus efficace, avec des temps de clampage et de CEC significativement plus faible lors de la 2<sup>e</sup> période. Sur ces 200 opérations, on ne dénombre d'ailleurs que deux mortalités péri-opératoires durant la première période (1%). On en conclut donc qu'il y a bel et bien une courbe d'apprentissage, mais que celle-ci n'est pas à l'origine d'une mortalité péri-opératoire plus élevée, car celle-ci était relativement faible, même si l'on considère seulement les 100 premiers cas (2/100). Une méta-analyse

récemment publiée avec 7.2 années de suivi moyen rapporte encore de bons résultats, avec une faible mortalité opératoire et un faible risque d'évènement indésirable à court et moyen terme(138). D'un autre côté, une autre méta-analyse portant sur l'hémodynamie rapporte que, comparativement au RVA conventionnel, l'autogreffe pulmonaire permet un gradient aortique moyen plus faible ainsi qu'une absence de différences significatives dans l'incidence de régurgitation aortique (139).

Malgré de nombreuses études qui s'accumulent démontrant une survie comparable à la population générale (9, 11-13, 132, 140-142), ainsi qu'un taux faible de ré-opération d'autogreffe et d'homogreffe combinés à 10 ans de moins de 10% (9, 13, 132, 136, 140, 143-145) les dernières recommandations de l'ACC/AHA sont très prudentes à son niveau (33). On explique que la procédure de Ross peut être considérée chez de jeunes patients seulement si un traitement avec un antagoniste de la vitamine K (AVK) est contre-indiqué ou indésirable et seulement si elle est pratiquée par un chirurgien d'expérience. Autrement dit, on recommande la valve mécanique pour la grande majorité des jeunes patients, à moins que ceux-ci ne le désirent pas. Malgré d'autres études corroborant ces bons résultats entre 2014 et 2017, cette recommandation reste la même dans la mise à jour de 2017 (83).

Ils soulignent aussi le fait que la mortalité péri-opératoire peut être semblable au simple remplacement de valve mécanique ou biologique, mais dans les mains d'un chirurgien très expérimenté (33). On aborde aussi le fait que la cause principale de défaillance est une régurgitation de l'autogreffe, durant la 2<sup>e</sup> décennie suivant l'opération, conséquence d'un prolapsus de feuillets lorsque l'implantation était en position subcoronarienne et due à la dilatation du sinus aortique si l'autogreffe était positionnée à partir des sinus aortiques. Il existe aussi différentes techniques de renforcement pour prévenir la dilatation du sinus néo-aortique, sujet qui va au-delà des besoins du texte. Un autre désavantage peu rapporté de la procédure de Ross, mais néanmoins présent, est qu'il est important de garder un contrôle précis de la pression artérielle (pression systolique plus basse ou égale à 110mmHg). Ceci serait critique dans les 6 à 12 mois suivants l'opération pour permettre un remodelage adaptatif de l'autogreffée aux pressions systémiques (9).

Les études les plus récentes démontrent des résultats similaires à ceux obtenus plus tôt. Ratschiller et al. obtiennent un taux assez élevé de ré-opération pour l'autogreffe de 75% à 15 ans, pour 150 patients suivis en moyenne 12 années (146). Or, tel que le nom de l'étude le suggère, ils avaient plusieurs cas d'endocardite infectieuse active, ce qui explique notamment

les résultats plus faibles que la moyenne. De plus, ils parvinrent à réparer 77% des défaillances à l'aide des procédures de David et de Yacoub, résultant d'une probabilité de ne pas avoir de remplacement valvulaire de 92% à 15 ans. D'un point de vue plus négatif, on observe dans certaines publications une détérioration de la fonction valvulaire avec le temps, réduisant les performances de la valve, autant pour l'autogreffe que l'homogreffe (147, 148). De nombreuses hypothèses sont soulevées pour expliquer cela, allant d'une destruction tissulaire au moment de l'opération aux défauts génétiques que certains patients auraient dont ceux avec une bicuspidie. Une de ces deux études, celle de David et al. récemment publiée, démontre une mortalité à 20 ans de 10.8%, un risque de 16.8% de ré-opération à 20 ans (11.5% pour l'autogreffe et 8.2% pour l'homogreffe) (148). De plus, la présence d'IA préopératoire est encore associée à un risque élevé de développer une IA postopératoire, et le risque de développer cette complication est évalué à 13% à 20 ans. Il est toutefois important de mentionner que les options en termes d'interventions transcathéter pour l'autogreffe aortique sont très limitées car celle-ci ne développe presque jamais de calcification, empêchant donc l'encrage de ces prothèses. En revanche, pour l'homogreffe pulmonaire, cette option est valide car celle-ci se calcifie habituellement de façon diffuse lors de dégénérescence (149).

### **2.6.5 Techniques de réparation**

La réparation d'une valve aortique n'est pratiquée que dans certains centres d'expertise, bien que cette méthode soit plus courante pour les autres valves cardiaques. Les lignes directrices ACC/AHA expliquent d'ailleurs pourquoi: « la durabilité d'une réparation de la valve aortique est d'un grand souci. La réalisation d'une réparation de la valve aortique devrait être réservée dans les centres qui ont une expertise démontrée de cette procédure (traduction libre) (33) ». Ce fut toutefois le réflexe initial que les chirurgiens de l'époque ont eu pour corriger le problème des valves défectueuses. Dès 1923, on pratiquait déjà la commissurotomie, que Levine et Cutler appelaient valvotomie. Bien que cette dernière partage son nom avec la commissurotomie mitrale avec ballon qu'on pratique aujourd'hui, les deux procédures ne peuvent être plus différentes. La valvotomie consistait en fait à couper ou déchirer les feuillets valvulaires mitraux avec un couteau-crochet. On diminuait ainsi la sténose mitrale, mais en créant par le fait même une régurgitation qu'on pensait erronément moins grave à l'époque. La dilatation avec doigt existait aussi, et comme son nom l'indique elle consistait à insérer son doigt ou un couteau pour fracturer la valve mitrale calcifiée. Cette technique fut même

inventée indépendamment par Harken et Ellis en 1948, et par Henry Souttar en ... 1923. En effet, Souttar n'est pas parvenu à obtenir l'approbation de la communauté pour sa technique, de sorte que l'équipe de Harken n'avait pas eu connaissance de ses travaux initiaux (19). Il existe néanmoins certaines techniques, telles que la valvuloplastie aortique à ballon (VAB) pour la sténose aortique. Or, elles ne corrigent pas le problème, et les améliorations au niveau du gradient moyen ou de l'AVA ne sont que temporaires, soit quelques semaines/mois (150, 151). On comprend donc que son utilité est surtout comme « pont » dans le but de stabiliser le patient, le temps qu'on puisse lui faire un RVA approprié. Certaines exceptions existent toutefois. Certains patients bien sélectionnés atteints d'une valve bicuspide incompétente ou d'un anévrisme de la racine aortique sont de bons candidats à la réparation aortique. David et al. par exemple expliquent d'ailleurs leur opération, précisant que les feuillets aortiques doivent être normaux ou minimalement étirés (152). D'autres comme Aicher et al publient des résultats favorables à la suite d'une réparation, avec des probabilités de ne pas avoir de ré-opération à 10 ans de 93% pour les patients avec valves tricuspides et 81% pour ceux avec bicuspide (153). Le principe primordial dans la sélection de ces patients est la présence ou absence de calcium sur les feuillets de la valve. En présence de calcification, un RVA s'impose car la durabilité d'une réparation est très limitée.

### **2.6.6 En phase exploratoire**

Il existe aussi des valves conçues avec du tissu d'ingénierie (tissue-engineered heart valves, TEHVs). Or, celles-ci sont toujours en phase préclinique. Leur principe repose sur le fait que la valve devrait être vivante, capable de croître et se remodeler, propriété importante pour la population pédiatrique (82), et retrouvée avec l'autogreffe pulmonaire. Des études précliniques sont en cours, dont les travaux de Syedain et al. sur les moutons, démontrant une bonne durabilité après 24 semaines (154).

## **2.7 Comparaison des options de remplacement de valve : la procédure de Ross par rapport à la valve mécanique**

On vient de voir l'évolution de chacune des principales catégories de valves. Chacune a eu son lot d'enjeux, auquel les chercheurs ont dû trouver des solutions pour constamment les améliorer et en venir à ce qu'on offre aujourd'hui. Or, on a aussi vu que les différents types, soit l'homogreffe (1962), la xéno greffe biologique (1965), l'autogreffe (1967), et la

mécanique (1960), sont apparus à peu près au même moment, et qu'ils existent toujours. En effet, les chirurgiens ont dû faire des choix à savoir quelle prothèse utiliser. Surtout dans les débuts, ils ne possédaient que peu ou pas de données à long terme pour appuyer leur décision; bien que ce fût et ce sera toujours un problème pour les thérapies récentes. Or certains facteurs perdurent, et d'autres sont apparus. Nous allons passer au travers de ceux-ci, pour comprendre comment une équipe médicale prend maintenant une décision en tenant compte bien sûr des préférences du patient. Débutons par les deux options qui sont le plus souvent offertes aux jeunes adultes. C'est-à-dire l'autogreffe pulmonaire, qui comme on se le rappelle, vise surtout ceux avec plus de 20 ans d'espérance de vie, ainsi que la valve mécanique, dont la plus grande force est sa durabilité. Nous allons donc passer en revue les études qui ont comparé ces deux traitements, en débutant la comparaison sur le plan des suivis à long terme et péri-opératoires, puis les risques à long terme de complications liées aux valves.

### **2.7.1 Mortalité**

L'équipe de Butchart a analysé 1272 patients ayant subi un RVM ou un RVA mécanique (mRVA) et démontré que certains patients avaient une survie à 15 ans égale à la population générale appariée selon l'âge et le sexe (15). Ces patients étaient ceux qui avaient une faible variabilité dans l'anticoagulation, une absence d'hypertension, de pontages, de diabètes et qui étaient en rythme sinusal lors de l'opération. Il reste que ce sont d'impressionnants résultats, qui ont donné de l'espoir d'observer une telle survie pour plusieurs patients.

Avec 159 patients ayant subi un Ross et 173 un RVA mécanique, Andreas et al. rapportent une survie à 15 ans significativement supérieure pour la procédure de Ross avec 93%, comparativement à 75% pour mRVA (155). Cette excellente survie pour l'autogreffe était d'ailleurs comparable à la population Autrichienne générale. Ce qui est étonnant, c'est qu'à 10 ans on rapporte une survie de 93% pour l'autogreffe, soit très près de la valeur à 15 ans. Or, pour la valve mécanique, on obtient une survie à 10 ans de 84%. Il semblerait donc que plusieurs décès aient lieu entre 10 et 15 ans suivant le mRVA. Les facteurs de risques prédictifs de survie étaient l'âge et le type de RVA, soit le Ross ou la valve mécanique (155). Notons que leurs groupes étaient assez comparables, bien que leur tableau comparateur ait manqué plusieurs facteurs, limitant la comparaison. Il faut aussi souligner que 34% de leurs patients mRVA suivaient un protocole d'auto-gestion, ce qui est quand même élevé, du moins par rapport à notre population québécoise. En effet, nous allons bientôt voir que l'auto-gestion

est associée à un meilleur contrôle de l'anticoagulation, ce qui se traduit par de meilleurs résultats à long terme.

Pour la survie non-ajustée à 20 ans, Burrato et al. obtiennent une survie statistiquement supérieure en faveur de la procédure de Ross, soit 95% et seulement 68% pour les valves mécaniques. Après avoir apparié les patients des deux cohortes entre eux à l'aide de score de propension, ils obtiennent encore une différence significative de survie à 20 ans, soit 94% pour le Ross et 84% pour la valve mécanique (156). Cet appariement était nécessaire, puisque les patients du groupe Ross étaient significativement plus jeunes et plus à risque. Il est en effet attendu que de jeunes patients sans comorbidités (tel que le diabète, antécédent de dialyse préopératoire, de MPOC, d'HTA, etc.) aient une survie supérieure. Ces résultats sont impressionnants, surtout lorsqu'on compare aux études précédentes qui avaient comparé le Ross aux mRVAs et n'avaient pas démontré de différence sur le plan de la survie (14, 157, 158). Les patients du groupe mRVA de l'étude de Mokhles et al. (14) étaient toutefois dans un programme exceptionnel d'anticoagulation : le Bad Oeynhausen Concept. En effet, tout comme les travaux de Butchart et al., ils ont démontré qu'il est possible d'obtenir une survie comparable à la population générale chez des patients opérés pour un RVA mécanique, en obtenant un contrôle supérieur de l'anticoagulation. Toutefois, le suivi moyen de cette étude n'était que de 6 ans, limitant donc le potentiel d'observer de réelles différences de survie entre les groupes. Quant à l'étude de Mazine et al. comparant 416 patients par score de propension (158), après un suivi moyen de 14 ans, 12 décès sont rapportés dans le groupe Ross et 21 dans le groupe mRVA. Relativement au nombre initial, la différence n'est pas assez grande pour être significative. Toutefois, le risque de mortalité de cause cardiaque ou valvulaire était supérieur dans le groupe mRVA, et ce, de façon significative. Il y avait donc une plus grande proportion de patients décédés de cause non cardiaque dans le groupe Ross (Ross: 75% des décès, mRVA: 24%). Il est possible qu'avec d'aussi longs suivis, la mortalité d'origine non cardiaque entre en compétition avec celle cardiaque. Notons que les courbes comparant cette mesure tendent à se dissocier après environ 15 ans de suivi, suggérant que l'excès de mortalité observé chez les patients ayant reçu un mRVA aurait lieu après autant d'années. Cette hypothèse ressemble beaucoup à ce qu'on a vu avec les travaux de l'équipe d'Andreas. L'étude de Sharabiani quant à elle (159), portant sur des patients de moins de 40 ans, ne rapporte pas de différence significative entre les patients de la procédure de Ross et ceux ayant eu un mRVA, mais en rapporte lorsqu'on compare avec ceux ayant reçu une valve biologique

(bRVA). Ceci suggère que la valve biologique est la pire alternative pour les jeunes patients, et que les valves mécaniques et l'autogreffe pulmonaire sont plus comparables sur le plan de la survie à long terme, avec une nette longueur d'avance pour cette dernière. Donc la mortalité et le risque de réintervention étaient plus élevés pour ceux avec bRVA avec une probabilité de n'avoir aucun évènement à 10 ans de 78.8%. Ce risque est de 86.3% pour mRVA, et 89.6% pour un Ross (159). Malheureusement, les patients du groupe Ross étaient très jeunes (âge médian 13.1 ans), limitant l'extrapolation des résultats de l'étude à une population adulte. Finalement, Mazine et al. ont également publié une méta-analyse de 18 études comparant l'autogreffe au mRVA (158). Le temps de suivi médian est de 5.8 ans (allant de 11 mois à 14.8 ans). Il n'y avait malheureusement qu'une seule RCT, de courte durée et comportant peu de patients. Pour la mortalité toute cause, ils obtinrent une impressionnante réduction statistiquement significative de 46% en faveur du Ross, correspondant à des taux de 0.05/an versus 0.10/an. Les conclusions sont notamment les mêmes pour la mortalité de cause cardiaque et valvulaire. Une autre méta-analyse récente, résumant 63 articles provenant de 20 différents pays, mais portant exclusivement sur le Ross, présente un risque de décès de 5.9% après un suivi moyen de 7.2 ans (138). En résumé, il ne fait nul doute que la procédure de Ross peut offrir une survie aux patients comparable à la population générale, et que ceci est possible pour plusieurs centres, donc généralisable. On se rend compte ici que plusieurs études ont aussi démontré qu'il est possible que la survie soit comparable entre les patients ayant reçu une autogreffe et ceux ayant reçu une valve mécanique, bien que ces résultats correspondent à l'exception plutôt que la règle pour le moment. Il serait donc possible, en théorie, d'espérer voir une survie semblable à la population générale pour les RVA mécaniques. La solution pour arriver là semble être un contrôle exceptionnel de l'anticoagulation, ainsi que la sélection de patients à plus faible risque. Malheureusement, nous allons voir qu'il est très difficile d'atteindre un niveau d'anticoagulation tel que celui observé avec le Bad Oeynhausen Concept des travaux de Mokhles et al. (14), et que la majorité des dernières études ne démontrent pas encore de telle survie surtout lorsque l'anticoagulation n'est pas contrôlée (160).

### **2.7.2 Mortalité péri-opératoire**

Pour commencer, la banque de données de la STS National Database rapporte 2.7% de mortalité péri-opératoire, défini comme étant la mortalité à 30 jours suivant la chirurgie, pour la procédure de Ross, ce qui semble assez élevé. Tam et al. précisent toutefois que pour la

STS, 81% des sites qui s'y trouvent ont peu de volume, soit une moyenne de 4 cas par site entre 1994 et 2010, soit l'équivalent de 0.2 cas par site par année (161). Or, une méta-analyse de 2009 corrobore les données de la STS avec une moyenne cumulée de 3.2% pour la procédure de Ross chez les adultes, avec un IC 95 % de 1.5% à 6.6% (136). De tels écarts peuvent être toutefois expliqués par la prémisse qu'il soit important de pratiquer la procédure de Ross dans des centres à haut volume. Les patients inclus dans certaines études étaient aussi assez différents de ceux qu'on retrouve dans certaines publications, particulièrement celles qui démontrent les meilleurs résultats. On retrouve notamment une étude avec une majorité de patients avec maladie rhumatismale dont la mortalité était de 6.2% (162) ainsi qu'une étude comportant un nombre faible de patients (n=44 en 5 ans) avec une mortalité péri-opératoire de 6.8% (163). Knott-Craig et al., quant à eux, avaient un volume un peu plus élevé et obtinrent 6% (164). Les causes de décès n'étaient toutefois pas rapportées. Les travaux de Andreas et al. rapportent 1.2% pour leur groupe de valve mécanique, et 1.9% pour leur groupe de Ross (155). El-Hamamsy et al. ont rapporté un seul décès péri-opératoire sur un total de 108, soit <1 %, dans leur analyse comparative avec l'homogreffe (par rapport à 3% pour ceux randomisés à ce groupe) (9). L'équipe de Buratto et al. obtiennent 0.3% pour les Ross et 0.8% pour les RVA mécaniques, une différence non significative (156). Dans les travaux de Mazine et al., on ne rapporte que 0.5% pour chaque groupe (Ross et mRVA), soit un seul patient chacun (165). Bouhout et al. ont d'ailleurs publié un article sur la mortalité opératoire, dans le but de voir si la procédure de Ross était vraiment associée à un risque supérieur, tel que le suggère la STS National Database (166). Après avoir apparié 70 patients ayant eu une procédure de Ross avec 70 patients ayant reçu une prothèse mécanique, leur analyse ne démontre aucun décès dans chaque groupe. L'appariement était en effet nécessaire puisqu'il y avait plusieurs différences significatives au niveau des valeurs de base. Or, ils ont retiré les cas de ré-opérations, ce qui excluait 2 décès péri-opératoires, résultant en une mortalité péri-opératoire de 2/175 pour l'ensemble des Ross effectués, soit 1.1% dans le pire des cas; ce qui demeure faible et comparable aux autres RVA. Quant à la méta-analyse de Mazine et al., ils n'ont pas observé de différences entre les deux groupes (mRVA et Ross) (158), soit un risque relatif de 0.73 (IC 95 % 0.37-1.44). De plus, sur le plan des complications péri-opératoires, notons qu'ils n'ont pas observé de différences entre les deux options chirurgicales, mais qu'il y avait en plus une réduction significative du nombre de blocs AV nécessitant l'implantation d'un stimulateur cardiaque (RR=0.40 ; IC 95 % 0.17-0.94). La méta-analyse de Sibilio et al.

portant exclusivement sur le Ross démontre 2.5 % de mortalité péri-pératoire (138). On peut donc en conclure qu'il est réaliste d'estimer que la mortalité péri-opératoire est similaire, sinon un peu plus élevée, entre le Ross et les RVA conventionnels. Obtenir de tels taux semble toutefois exiger certaines conditions, notamment un centre de chirurgie cardiaque d'excellence avec une équipe chirurgicale expérimentée. Dernièrement, Tam et al. (161) ont publié une étude fort intéressante, dont le but était de déterminer pour quel taux de mortalité péri-opératoire pour la procédure de Ross on observait une espérance de vie semblable à des jeunes à qui l'on a implanté des valves mécaniques. Pour cela, ils ont utilisé un modèle de Markov: à partir de < 2.5% de mortalité péri-opératoire, on observe une espérance de vie supérieure avec la procédure de Ross; tandis qu'entre 2.5% et 5%, c'est équivalent au RVA mécanique. On en ressort aussi qu'à partir d'une mortalité péri-opératoire de <7% avec une incidence de ré-opération de 18% à 20 ans, on améliore quand même l'espérance de vie avec l'autogreffe. Leur idée étant que l'analyse décisionnelle est la meilleure méthode pour estimer le risque et les bénéfices potentiels du Ross comparativement au mRVA.

### **2.7.3 Complications liées aux valves**

Andreas et al. (155) rapportent sans surprise un risque de saignement et d'évènements neurologiques plus élevés (différence significative pour ACV mais pas pour ICT) pour mRVA, comparativement au Ross. Par rapport aux saignements, notons qu'ils ne précisent pas la définition utilisée. Au niveau du risque d'endocardites (« prosthetic valve endocarditis », PVE) à long terme, leur analyse ne démontre pas de différence significative. Il en va de même pour le risque de thromboembolies (TE). Ils rapportent toutefois une tendance à la hausse du risque de ré-opération pour la procédure de Ross. À ce niveau, 60% des interventions des Ross étaient pour l'autogreffe, et 35% pour l'homogreffe. Mazine et al. (165), lors de l'analyse de leurs groupes appariés, rapportent contre toute attente une liberté de ré-opération à 20 ans similaire pour les 2 groupes (87.3% Ross et 94% mRVA). Le résultat obtenu pour ceux ayant reçu une valve mécanique est dans les valeurs attendues, selon les études passées, soit entre 93% et 99%. Tel qu'on l'a vu, plusieurs études ont démontré un risque de <10% à 10 ans, mais peu ont rapporté après 20 ans de suivi. Comme études répondant à ce critère, on retrouve 79.9% de probabilité de ne pas avoir de ré-opération (homogreffe et autogreffe combinées) à 20 ans chez la cohorte de David et al. (10), mais de 70.1% chez Martin et al. (167). D'ailleurs David et al. ont récemment publié un résumé des suivis de leur cohorte de Ross (148). On

observe un risque de réintervention reliée au Ross de 5.8% à 10 ans, de 8.4% à 15 ans et de 16.8% à 20 ans. De plus, le risque d'évènement thromboembolique (soit le nombre d'AVC, d'ICT ou d'embolie périphérique) est de 1.1% à 15 ans et de 2.3% à 20 ans (148). Ceci donne donc de l'espoir à voir publiées avec le temps de plus en plus d'études à très long terme démontrant des résultats favorables à la procédure de Ross. Le débat risque de changer rapidement si l'on se rend compte que le risque de ré-opération est comparable à celui obtenu après un RVA mécanique, et que la possibilité d'obtenir de tels résultats est ouverte à tous les centres. D'un autre côté, certains disent à propos de la procédure de Ross qu'un autre de ses désavantages est le fait que les ré-opérations seraient plus complexes. Or ceci ne fut pas reflété dans leurs résultats, puisqu'il n'y a eu aucun décès lors des ré-interventions dans le groupe Ross, mais 2 pour le groupe mRVA (165). Sans surprise, leur probabilité de ne pas avoir d'AVC ou de saignement majeur est plus élevée après la procédure de Ross. Finalement, aucune différence de risque de développer une PVE ne fut observée. À travers plusieurs études portant sur le RVA avec une valve mécanique, pour des patients âgés de <70 ans on retrouve une probabilité actuarielle de ne pas avoir de saignement majeur à 10 ans de 86.3% à 97% (160, 168-172), de 77% à 87% à 15 ans (4, 169), 90,4% à 15.8 ans (173) et de 78% à 18 ans (174). En effet, le risque de saignement augmente lorsque l'étude inclut les patients de tous les âges, allant d'une probabilité de ne pas avoir de saignement majeur de 77% à 91% (81, 175) à 10 ans, de 87% à 15 ans (4) et de 56% à 30 ans (176). Tous âges confondus, en taux incident, on observe des taux de 0.4%/an à 3.9%/an dans la littérature (3, 14, 78, 81, 85, 90, 175-179) après un mRVA. Notons que les plus faibles risques observés étaient des études plus récentes avec la valve On-X, alors que ceux les plus élevés proviennent surtout de plus anciennes études, à l'époque où le RNI cible était plus élevé. Il est en effet important de séparer ces taux selon les groupes d'âge, car il peut y avoir une grande différence, tel que rapporté par Keeling et al. dans une étude portant sur des patients sous AVK: 0.6%/ppa pour les <40 ans, mais 3.2%/ppa pour ceux >69 ans, soit plus de 5x le risque (180).

Au niveau de la mortalité associée à un saignement majeur, une méta-analyse de patients sous AVK atteints de thrombose veineuse profonde rapporte 13.4% de décès en moyenne (181). Van Geldorp et al. obtiennent même des taux encore plus élevés en utilisant une technique statistique de microsimulation, de 22% de décès suite à un saignement, comparativement à seulement 7.3% de décès après une ré-opération pour SVD (182). La grande variabilité au niveau de ces taux reflète plusieurs choses. Premièrement, aucune définition officielle n'était

publiée. Plusieurs études utilisaient comme définition tout saignement qui entraîne une hospitalisation, au moins une transfusion, une localisation cérébrale ou un décès. Or, certains n'affichent par la terminologie utilisée, d'autres utilisent un système de grade, et l'on retrouve parfois des variantes telles que le besoin de  $\geq 2$  transfusions, etc.. Ceci s'explique par l'absence pendant longtemps de consensus. Toutefois, en 2005 le Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) a présenté une recommandation de définition pour les saignements non chirurgicaux (183), et un peu plus tard pour ceux qui sont chirurgicaux (184). Il va de soi que si toute la communauté scientifique en venait à utiliser la même définition, la comparaison entre les nombreuses études serait beaucoup plus valide. Deuxièmement, les recommandations ainsi que les pratiques ont changé sur le plan de l'anticoagulation. La plupart des patients sous AVK après un mRVA ont une cible plus basse que dans le passé, ceci est notamment rendu possible tel qu'on l'a vu par les valves qui sont elles-mêmes moins thrombogéniques. Ensuite, de nouveaux moyens de surveillance du RNI sont de plus en plus disponibles pour les patients, dont l'auto-gestion avec un lecteur portatif, qui a démontré permettre de diminuer les risques de morbidité et mortalité à long terme. En effet, un très grand nombre de facteurs influencent l'anticoagulation, sujet que nous allons bientôt aborder. Or, à quel moment ces saignements surviennent-ils ? Certains observent une distribution aléatoire (185), alors que d'autres remarquent le contraire (186, 187). Les travaux de Landefeld et al. démontrent d'ailleurs un risque de saignement majeur de 0.8% durant la première année suivant l'opération excluant les 30 premiers jours, puis de 0.3% les années suivantes (186). Pour les patients souffrant de TVP, une étude fait état d'un impressionnant risque de 8.9% de saignement majeur au cours de la première année, tandis que le risque diminue à 2.5% après 3 mois (181). Une méta-analyse de Mazine et al. (158) démontre de façon globale un risque significativement plus élevé de ré-opérations totales pour les groupes de Ross (IRR 1.76 ; IC95% 1.16-2.65, soit 0.12%/année vs 0.06 %/année pour mRVA). Au niveau des événements hémorragiques et d'AVC, les taux sont significativement plus élevés après un mRVA (IRR = 0.26 et 0.17, respectivement). Il n'y avait pas de différence significative dans les taux de PVE. Dans la méta-analyse de Sibilio et al., on observe un taux de saignement de 0.5% après un suivi moyen de 7 ans (138). Le risque d'AVC à 6.5 ans est de 0.9%. Un point important des ré-opérations qui nécessitent un remplacement de l'homogreffe

pulmonaire causées par une dysfonction est qu'il est possible de l'effectuer par voie transcathéter. Comme on l'a vu, ceci est impossible pour la valve mécanique.

#### **2.7.4 Hémodynamie**

L'autogreffe pulmonaire permet la meilleure hémodynamie, avec une moyenne de gradient aortique moyen d'environ 5mmHg après 13 ans de suivi chez des patients ayant reçu une procédure de Ross (9). On dit d'ailleurs que ces performances sont semblables aux homogreffes, accordant moins de 10mmHg de gradient moyen chez la plupart des patients (9). Or, pour l'autogreffe, ces valeurs d'hémodynamie restent constantes et basses dans le temps. Ceci est un double avantage pour l'autogreffe, car d'aussi faibles gradients font en sorte que le risque de PPM est pratiquement nul. Ce dernier est considéré comme une cause de défaillance prosthétique non structurelle lorsqu'il devient trop sévère, tel qu'expliqué par Pibarot et al. (188, 189). À ce sujet, une étude a notamment comparé l'hémodynamie de différentes valves au moins 10 ans après implantation à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique cardiaque (190). Les résultats démontrent une vélocité de pointe similaire entre l'autogreffe et les contrôles sains, et des valeurs plus élevées pour les valves biologiques et les homogreffes; confirmant l'hémodynamie supérieure offerte par la procédure de Ross. Celle-ci est quasi-comparable à une valve aortique native chez un sujet sain. Enfin, une méta-analyse récente démontre des gradients moyens transaortiques significativement plus faibles pour le groupe Ross, avec une différence moyenne entre les groupes de 9.8mmHg (191), quoique l'hétérogénéité entre les études fut élevée pour cette variable.

#### **2.7.5 Qualité de vie**

On peut comprendre la réticence des patients à l'idée de devoir prendre un traitement anticoagulant à vie, surtout un constitué d'un antagoniste de la vitamine K (AVK). Nous venons de voir en quoi consiste le risque de saignement à long terme, néanmoins les impacts du traitement sur le patient vont au-delà d'une simple statistique porteuse de graves conséquences. Les jeunes adultes ont de façon générale plus de responsabilités par rapport aux plus jeunes et aux plus âgés. Ils travaillent, ont de jeunes enfants, certains voyagent beaucoup ou doivent parcourir de longues distances. Avec tout cela, il peut être difficile de maintenir une alimentation constante et équilibrée.

Lorsqu'on présente les options de remplacement de valve au patient, nous devons lui énumérer les avantages et les inconvénients de chacun. Pour la valve mécanique, c'est évidemment le

risque de saignement, mais aussi la nécessité de subir des prises de sang en moyenne mensuellement, et parfois même de façon hebdomadaire. Il faut aussi leur faire part du fait que certains patients entendent bien le bruit des clapets qui se ferment et cela peut occasionner des troubles du sommeil. De plus, le risque de défaillance de la prothèse, en particulier non structurelle, n'est pas nul et cela peut engendrer de l'anxiété. Au même niveau, si l'anticoagulation devient inefficace pour plusieurs raisons, le risque de formation de thrombus et d'embolisation au cerveau ou ailleurs est bien réel, comme discuté. Or, est-il possible de mesurer l'impact sur la qualité de vie (QDV)? Dans d'autres domaines scientifiques, ceci est monnaie courante, toutefois peu d'études ont analysé cet aspect en réponse à une chirurgie cardiaque, encore moins pour un RVA sur de jeunes patients avec valves mécaniques. Nous allons donc commencer par aller en détail sur la méthodologie d'évaluation de la QDV après un RVA, pour finalement passer en revue les résultats de certaines études.

En ce qui attrait aux études révèlent sur la qualité de vie en réponse à un RVA chez les jeunes adultes, Perchinsky et al furent parmi les premiers à quantifier cet issu (192). Ils ont comparé deux cohortes de 100 patients appariées selon l'âge et le sexe ayant reçu soit une valve biologique ou mécanique. Pour mesurer la QDV, ils ont utilisé trois mesures différentes. D'abord, le test du SF-12 pour la QDV, ensuite un test spécifique aux valves de 7 questions, puis une échelle visuelle Lamy Smiley Faces, servant à évaluer la douleur, le statut émotionnel, le niveau d'énergie et l'habilité à réaliser des activités quotidiennes et sociales. Leurs réponses au questionnaire relèvent alors une corrélation négative entre le bruit de la valve et l'échelle mentale de la QDV, une peur de la ré-opération plus élevée chez les patients avec valves biologiques, mais sans corrélation entre la peur et la QDV. Sans surprises, ceux avec des prothèses mécaniques avaient plus peur de saignements, étaient plus dérangés par le bruit de la prothèse et par les différents suivis. Toutefois, leur analyse démontre que 38 % des patients avec valve mécanique étaient dérangés par le son provenant de la prothèse, et ceci affectait la QDV sur l'échelle mentale. Ce nombre semble très élevé. Depuis, certains facteurs ont été identifiés comme ayant un effet sur le bruit de la valve. Premièrement, le temps suivant l'opération : dans les premiers mois, le temps que le patient s'adapte peut être plus difficile (193); bien que leur analyse ne révèle pas cela. Ensuite, le type de valve: en effet, les premières valves à billes faisaient un peu plus de bruit, tel qu'on l'a vu. Or dans cette étude, le questionnaire fut passé en moyenne après 62 mois, et les valves implantées sont des bi-feuillet de dernière génération (Carbomedics et St-Jude).

Une étude de Biome-Eberwein et collègues corrobore toutefois de tels taux, avec 85% des patients disant entendre le bruit de la valve, mais seulement 30% d'entre eux disaient en être dérangés, soit 25.5% du total des patients avec une valve mécanique (194). Il est important de noter que Biome-Eberwein et al. n'avaient pas utilisé de questionnaire de qualité de vie standardisé. D'autres études ont toutefois remarqué que le son de la valve n'avait pas d'effet sur la QDV (195, 196). D'un autre côté, il n'y avait toutefois pas de différence entre les groupes par rapport à la peur d'une défaillance de la valve, ce qui est surprenant quand on connaît le risque beaucoup plus élevé des valves biologiques chez les jeunes adultes (192). Aucune différence ne fut observée au niveau du test de Lamy entre les groupes. Les patients semblaient satisfaits somme toute, car 97% d'entre eux auraient pris la même décision par rapport au remplacement de valve. Finalement, de façon générale la QDV du SF-12 était équivalente entre les 2 groupes et comparable à la population générale. D'autres études démontrent aussi des valeurs de QDV en réponse à un RVA semblable à la population générale, toutes valves confondues (197-200), tandis que d'autres ont remarqué l'opposé (201), voire même une amélioration (202), un phénomène déjà abordé plus tôt.

Taillefer et al., de l'Institut de Cardiologie de Montréal, rapportent un résultat fort intéressant après la comparaison préopératoire et postopératoire à 3 mois de quelques patients ayant subi un remplacement de valve mécanique ou biologique (203). Leur analyse démontre en effet que ceux qui ont une valve mécanique ont mieux amélioré leur score de santé mentale, et ont amélioré leur score de rôle physique, contrairement à ceux avec une valve biologique pour qui le score s'est détérioré. Étant donné le faible nombre de patients (n=82), on ne peut en tirer de conclusion définitive, mais cela soulève des questions. Ces résultats sont corroborés par d'autres études. L'analyse de Philips et al. a démontré de meilleurs résultats de QDV à 6 mois postopératoires pour la valve mécanique par rapport à la biologique, pour les échelles de rôle physique et émotionnel, ainsi que la vitalité (204). Malheureusement, cette étude comporte aussi un nombre restreint de patients (n=100). En effet, plusieurs autres études avec de plus grands échantillons n'ont pas démontré de différences significatives entre ces deux types de valves, dont celle de Perchinsky et collègues (192, 195).

Une étude de Nötzold et al. (205) consistait en deux cohortes de 40 patients appariées, le premier groupe étant l'autogreffe et le second la valve métallique. Après en moyenne 2.2 ans et 1.9 ans pour chaque groupe, respectivement, on a fait passer un questionnaire SF-36 ainsi qu'une investigation psychologie complète. Notons que ce court laps de temps après

l'opération peut affecter les résultats. L'analyse démontre en effet que le Ross était supérieur à la valve mécanique pour les échelles suivantes: physique, psychologique, les sous-catégories du fonctionnement physique, de la douleur physique, de la perception de la santé générale ainsi que pour le changement de santé. Étonnamment, ni la classe fonctionnelle NYHA ni le niveau de FEVG ne corrélaient avec les scores. Ces résultats sont peu impressionnants étant donné l'absence de traitement anticoagulant avec l'autogreffe, et les propriétés hémodynamiques supérieures de celle-ci. Au niveau des tests psychométriques, aucune différence pertinente ne fut constatée.

Schmidtke et al., représentant les mêmes auteurs que l'étude précédente, révèlent toutefois une conclusion opposée à celle que l'on vient de présenter (206). Or, simplement en regardant le titre on peut comprendre pourquoi. Les patients étaient en effet sous un programme d'anticoagulation autogéré, il est donc attendu que l'impact sur la QDV chez les patients avec mRVA soit minimisé, car les patients n'ont nullement besoin de se déplacer pour leur prise de sang. D'autant plus que cette méthode augmente le contrôle de l'anticoagulation et diminue le risque d'évènements indésirables. C'est d'ailleurs ce que les résultats de l'étude démontrent, soit des valeurs de QDV plus faible au SF-36 pour le groupe avec anticoagulation conventionnelle par rapport au Ross et au groupe autogéré (206).

D'autres études ont aussi démontré un impact négatif sur la QDV de l'anticoagulation, dont celle de Zacek et al. (207), ainsi que Davis et al. (208). D'un autre côté, Lancaster et al. n'ont pas trouvé de différence entre le groupe sous anticoagulants et le groupe contrôle en termes de QDV avec le SF-36, à moins qu'il n'y ait un épisode de saignement (209), à l'instar des résultats de Florath et al. (200).

De façon intéressante, Casais et al. ont démontré un impact positif sur la QDV en lien avec l'OAT, surtout par la réassurance qu'elle procure (210). En lien avec l'impact de l'anticoagulation sur la QDV, certaines études ont tenté d'observer la différence entre divers types de gestion. McCahon et al. n'ont pas démontré plus d'anxiété associée à l'auto-gestion, même qu'elle aurait certains effets positifs sur la QDV par rapport à la gestion conventionnelle lorsque le contrôle est efficace (211). Il y aurait en effet peut-être un lien entre le contrôle du RNI et la QDV, hypothèses supportées par certaines études (212-214).

El-Hamamsy et al. ont mesuré la qualité de vie à l'aide du test SF-36 de 216 patients randomisés avec une procédure de Ross et une homogreffe (9). Leur analyse démontre des résultats supérieurs pour l'autogreffe dans les échelles de fonctionnement physique, de santé

générale et dans le score physique. Bref, la QDV serait supérieure après une procédure de Ross qu'après l'implantation d'une homogreffe. Étant donné que ce sont des alternatives de RVA qui ne nécessitent pas d'anticoagulation, la cause expliquant cet écart pourrait être expliquée, selon eux, par le risque plus faible de ré-opération à long terme observé, ainsi que par la possibilité de l'autogreffe de s'adapter aux conditions hémodynamiques changeantes pendant l'exercice. Notons toutefois que Notzöld et al. n'avaient pas trouvé de corrélation entre les résultats au SF-36 et la FEVG ou la classe fonctionnelle NYHA (205). Ceci démontre donc que la QDV peut être affectée par plusieurs facteurs, dont certains moins évidents à identifier.

Aicher et al. (193) ont comparé quant à eux la QDV dans différentes cohortes de patients suite à l'implantation d'une autogreffe (n=39) ou d'une valve mécanique (n=41), ou encore d'une simple réparation (plastie de valve aortique, PVA) de la valve aortique (n=86). Elle était mesurée à l'aide d'un questionnaire générique (SF-36), d'un test domaine-spécifique (Hospital Anxiety and Depression Scale) ainsi que deux tests maladie-spécifique: un cardiologique (Cardiac Anxiety Questionnaire) et un spécifique aux valves (tel que présenté par Perchinsky et al). Ils rapportent des résultats supérieurs aux échelles de fonctionnement physique, de santé générale et de santé mentale, ainsi qu'une tendance vers une supériorité au niveau de la douleur corporelle au SF-36 pour le Ross et la PVA par rapport aux mRVAs. Aucune différence ne fut constatée entre les groupes pour l'Hospital Anxiety and Depression Scale, mais au questionnaire d'anxiété cardiaque leur analyse démontre moins d'attention centrée sur le cœur pour PVA et le Ross. De façon intéressante, les résultats d'anxiété en ce qui concerne les symptômes de dépression étaient toutefois plus faibles pour les patients des cohortes que pour la population générale. Ceci semble être dû au phénomène d'adaptation psychologique parfois observé en réponse à des épreuves difficiles, discuté précédemment. Finalement, au niveau du questionnaire spécifique aux valves, aucune différence entre les groupes de PVA et de Ross ne fut constatée. Son étude étant la première comparant la réparation au remplacement, il est impossible d'affirmer que la PVA soit associée à un moins grand impact sur la QDV que les autres options chirurgicales, au même titre que l'autogreffe l'est. De plus, au moment de l'étude, on ne connaissait pas la durabilité d'une PVA au-delà de 10 ans, mais elle semblait limitée selon les résultats préliminaires (215). Notons que les critères d'exclusion de l'étude sont assez stricts, éliminant entre autres les patients de NYHA>1. Vu que les patients étaient plus ou moins asymptomatiques avant la chirurgie, on peut présumer que les

procédures n'ont pas eu un grand impact sur la QDV. Ceci permettrait donc de mieux voir la différence entre les valves, surtout si les groupes sont plus comparables. Un grand problème de l'étude est toutefois la présence d'un grand écart entre les moments d'évaluation, soit 2.46 ans en moyenne après la procédure pour la PVA, mais 6.48 et 6.07 ans après pour le mRVA et le Ross, respectivement. Bien que peu d'études aient prouvé ce fait, il est logique de croire que les impacts sur la QDV sont plus importants dans les mois et années suivant l'opération, le temps que le patient s'habitue à la présence de sa prothèse et des impacts subséquents sur sa vie. Or, leur analyse démontre un peu ce concept, en effet en comparant les résultats dans le temps, ils ont trouvé une tendance à ce que dans les premiers 6 à 18 mois l'anxiété était plus élevée qu'après 18 mois. Ils rapportent aussi un fait fort intéressant et quelque peu troublant, soit que les patients avec mRVA eurent plus peur que leur valve fasse défaut que les cohortes de Ross et de PVA. Les auteurs précisent que ce n'est pas par un manque d'information, car ces derniers apprenaient que la valve mécanique avait une excellente durabilité à 40 ans. Le constat est similaire par rapport à la peur de ré-opération qui est la même dans tous les groupes, malgré les écarts de risque.

Noyez et al. (216) ont publié une revue systématique d'études de 2004 à 2010 portant sur la QDV après une chirurgie cardiaque. Ils rapportent une problématique de ces études, soit qu'il faudrait avoir les valeurs de QDV préopératoires de chaque patient, mais que très peu d'études le font. Or, si la différence pré- versus post-opératoire est présentée, les données manquantes, en grand nombre dans ces études, deviennent très importantes et entraînent des biais. Il y a en effet une distinction à faire, car ce ne sont pas des pertes au suivi, mais bien des patients qui ont rempli le questionnaire sans répondre à toutes les questions. On nomme ceux-ci des « drop-outs ». On peut donc en retirer que bien que la communauté scientifique semble consciente que rapporter la QDV est aussi important que la morbidité, il y aurait une grande place à l'amélioration à faire au niveau méthodologique pour avoir une meilleure idée de quel est l'impact réel des chirurgies et pouvoir mieux comparer les études entre elles. On reconnaît toutefois que c'est un grand défi, et que mesurer la QDV n'est pas simple. Au niveau de ces drop-outs, Luc Noyez a en fait publié quelques années plus tard un article démontrant que certains facteurs sont associés au risque d'avoir des questionnaires incomplets (217). La conséquence est que si le nombre de drop-outs est trop élevé ou mal balancé, c'est un type en particulier de patients qu'on perd. Ces facteurs sont le risque au moment de l'opération, l'âge

avancé ainsi qu'un niveau de QDV préopératoire bas. Notons toutefois que la QDV a été mesurée avec un questionnaire générique différent du SF-36, soit le EuroQol.

La méta-analyse de Mazine et al. (158), résumant 4 études, démontre des scores significativement plus élevés au questionnaire SF-36 pour la procédure de Ross au niveau de la douleur, du fonctionnement social ainsi que pour la santé mentale ; soit des résultats un peu différents de ceux de Notzöld et El-Hamamsy, bien que la supériorité de l'autogreffe sur le plan de la QDV ne fût pas remise en question. Les travaux de Casais et al. portent en effet sur l'anticoagulation orale (ACO), et incluent des patients de différentes maladies, dont thromboses veineuses profondes (TVP), fibrillation auriculaire (FA) et valves mécaniques (210). Or, ceci a permis d'aller chercher 1000 patients, et 905 questionnaires remplis incluant le SF-36 ainsi qu'un test spécifique de 17 questions mesurant les connaissances, l'implication sur la vie quotidienne et le poids économique de l'ACO. Les facteurs suivants étaient significativement associés à une perception négative à propos de leur ACO : sexe féminin, ceux avec moins d'un an de traitement, ceux non satisfaits avec l'attention médicale, ceux qui ont dû modifier leur style de vie et ceux avec un risque de saignement plus faible. Ce dernier facteur est particulièrement intéressant, d'autant plus que leur analyse ne démontre pas de lien entre la perception de la QDV et la survenue de saignements, mais que la peur d'avoir un saignement est corrélée au fait de se sentir pire depuis le début du ACO. Leurs hypothèses sont que ceux qui auraient un risque plus élevé d'hémorragie auraient eu une meilleure explication ou que le fait d'avoir eu des symptômes sévères et une chirurgie cardiaque invasive rendait la situation très différente pour ceux avec une valve mécanique. Ces résultats contre-intuitifs sont corroborés par d'autres auteurs dans d'autres maladies (218). Notons toutefois que Lancaster et al. ont observé l'inverse, soit une association négative entre la survenue d'évènements hémorragiques et la QDV au niveau de la perception de la santé (209). Casais et al. soulignent d'ailleurs la particularité d'un anticoagulant oral: son utilisation est dans un but de prévention primaire pour la majorité des patients, mais parfois secondaire. Les patients n'en retirent donc aucun bénéfice visible et mesurable, l'effet étant de diminuer le risque d'évènements thromboemboliques. En effet, la majorité des traitements chroniques pour l'insuffisance cardiaque ou les arythmies vont aider à diminuer les symptômes. Ceci pourrait donc expliquer un plus grand impact sur la QDV avec un ACO par rapport aux autres traitements chroniques. De plus, malgré le fait qu'être porteur d'une valve mécanique est la condition qui est associée au plus grand risque thrombogénique (219), ce n'est pas la maladie

qui avait le pire score de QDV, arrivant après la FA, laissant la place à ceux avec TVP comme ayant les pires résultats. Leurs analyses démontrent aussi un fait un peu troublant, soit qu'une grande proportion des patients ne savaient pas pourquoi ils étaient sous un ACO. Ce rapport est aussi corroboré par d'autres études (220, 221), laissant croire qu'il y aurait de la place à l'amélioration dans le suivi de ces patients. Ensuite, ils remarquent que peu de patients ont dû changer leurs habitudes. Finalement, ils discutent de l'importance de la perception du traitement, comme quoi elle serait liée à la QDV. Leur analyse suggère que la majorité des patients voit positivement les ACO, ce qui mènerait vers la conclusion que les ACO en tant que tel n'auraient pas d'impact négatif sur la QDV. En résumé, il est peu clair si le type de valve a un impact sur la QDV, hormis l'autogreffe qui semble être supérieure aux alternatives biologiques et mécaniques. En effet, certaines sous-échelles favorisaient le bRVA, d'autres le mRVA, et il est difficile de tirer une conclusion claire. Une autre étude ne démontre même aucune différence sauf dans une seule sous-échelle du SF-36 entre ces deux types de valves (222). Même au niveau du traitement anticoagulant, il y a de la variabilité dans les conclusions obtenues. Ceci pourrait simplement refléter ce qu'on sait déjà, soit que mesurer la QDV de façon sensible, valide et reproductible soit très difficile. D'autant plus que c'est un pan de la recherche plus récent, la méthodologie n'étant pas toujours parfaite et ainsi favorisant les biais.

On peut donc en venir à se questionner à savoir s'il serait préférable de mieux informer les patients des risques qu'ils encourent en étant sous un traitement anticoagulant pour une valve mécanique, ou du moins leur expliquer et leur rappeler au besoin la raison d'être du traitement. Dantas et al. rapportaient une faible rétention de l'information reçue, soit que la moitié de leurs patients ne possédaient qu'un niveau superficiel de compréhension des risques et bénéfices (223); bien que cela ne semblait pas affecter leur satisfaction par rapport aux soins. Lancaster et al. avait d'ailleurs rapporté la possibilité que le stigma du diagnostic fût accompagné d'un sentiment de sécurité associé au traitement préventif (209). Lorsqu'ils comprenaient mieux leur risque embolique, les patients avec FA non rhumatismale disaient se sentir plus en sécurité. Casais et al. ont aussi rapporté à ce sujet (210) que 71.5% des patients se disaient protégés des thromboses par le traitement ACO et 61.5% d'entre eux affirmaient se sentir mieux depuis le début de l'ACO. Ils proposent finalement le concept suivant: la perception que le patient a de son ACO influencerait sa QDV, et cette perception serait ce sentiment de protection ainsi que d'une santé améliorée.

## **2.8 Comparaison des options de remplacement de valve : la valve mécanique par rapport à la valve biologique**

Il y a de cela quelques années, la discussion à savoir quelle valve choisir s'arrêtait ici. En effet, la majorité aurait eu une valve mécanique, une minorité dans certains centres aurait eu une autogreffe pulmonaire et on aurait finalement offert la prothèse biologique entre autres à ceux dont l'anticoagulation est contre-indiquée et qui n'ont pas accès au Ross. Or maintenant, avec l'avènement de la voie transcathéter et de la possibilité du ViV, ainsi que de la réduction du risque de défaillance des derniers modèles, on doit de plus en plus se questionner à savoir si le jeune adulte pourrait recevoir une valve biologique. Regardons alors les résultats des plus récentes études analysant les issues à long terme après un remplacement avec ce type de valve.

### **2.8.1 Mortalité**

La grande majorité des études démontrent une survie diminuée chez les jeunes adultes après un RVA biologique par rapport à la population générale (6, 224). On considère aussi la survie comme étant similaire à celle obtenue après un mRVA, lorsque le taux de mortalité lors des ré-opérations est faible (4, 5).

### **2.8.2 En termes de complications liées aux valves**

Ceci est un enjeu particulièrement important de nos jours, car c'est à l'origine du changement du débat opposant les différentes valves. En effet jusqu'à récemment, étant donné le haut risque observé de dysfonctions structurelles des valves biologiques implantées chez de jeunes patients, et ce, en peu de temps, la question ne se posait pratiquement pas. C'était seulement en dernier recours qu'on allait donner une telle valve, en sachant le haut risque que le patient devra se faire réopérer, et ce possiblement plus d'une fois. On entend en ce sens des contre-indications formelles à l'anticoagulation, tel qu'un saignement actif, une diathèse hémorragique sévère, une thrombocytopenie sévère ou une hémorragie intracérébrale passée (225).

Toutefois, on a aussi vu que les valves biologiques, autant porcines que bovines sont maintenant beaucoup plus durables, faisant abaisser le seuil officiel donné par les lignes directrices pour les patients de moins de 50 ans (83). Les chirurgiens recommandent en effet ce type de valve pour des patients de plus en plus jeunes. Brown et al. rapportent justement un courant vers l'utilisation des valves biologiques au détriment de celles mécaniques, surtout

chez les patients de 65 ans (7). Une étude à long terme chez des patients âgés de <60 ans de Forcillo et al. démontre tout de même une probabilité de liberté de défaillance de prothèse de  $97\pm 2\%$  à 5 ans, de  $84\pm 4\%$  à 10 ans, et de  $57\pm 6\%$  à 15 ans (6). Sans surprise, la survie était aussi inférieure à la population générale appariée selon l'âge et le sexe. Or, l'article démontre aussi un très faible risque de décès lors d'une ré-opération: en fait, il n'y a eu aucun décès péri-opératoire sur les 29 patients avec détérioration structurelle valvulaire qui ont nécessité une réintervention. Il est important de souligner ce fait, car la survie à long terme d'une valve biologique dépend également du risque de mortalité péri-opératoire d'une ré-opération. La valve utilisée dans cette étude, la Carpentier-Edwards PERIMOUNT est reconnue en ce moment comme ayant la meilleure durabilité à long terme, bien qu'elle soit utilisée depuis 1982. Bourguignon et al. démontrent d'ailleurs dans une étude réalisée avec des patients âgés de moins de 60 ans une probabilité actuarielle de ne pas avoir de ré-opération causée par une SVD à 10, 15 et 20 ans de 88.3%, 70.8%, et 38.1%, respectivement (224). En prenant compte de la mortalité, le taux actuel rapporté est de 41.6% à 20 ans. Il y a donc une grande différence entre la valeur actuarielle et celle du risque cumulatif (actuelle) d'où l'importance de se questionner à savoir quelle mesure est préférable. Ils observent toutefois un temps moyen jusqu'au diagnostic de SVD de 13.1 ans, ainsi qu'une durabilité estimée de la valve de 17.6 ans, correspondant au temps de survie médian sur lequel ils se sont basés sur la probabilité actuarielle de ne pas avoir de SVD. Une autre étude récente de Chiang et al. (4): ils ont comparé après 15 ans de suivi les valves mécaniques et biologiques à l'aide de score de propension chez des patients âgés de 50 et 69 ans. Ils n'obtinrent aucune différence en termes de mortalité ou d'AVC, mais ils confirment aussi le risque de saignement majeur plus grand avec la valve mécanique et un risque de ré-opération plus grand pour celle qui est biologique.

Johnston et al. ont publié une analyse de plus de 12 000 patients opérés avec une valve Carpentier-Edwards Perimount, soit une prothèse biologique bovine avec «stent», d'âge moyen de 71 ans (226). À 20 ans et pour tous âges confondus, ils rapportent 15% de réintervention pour RVA dû à une défaillance prothétique, risque qui était de seulement 2% à 10 ans. En analysant seulement les patients de moins de 60 ans, leur analyse démontre pour la même variable un risque de 46% à 20 ans, mais de 6% à 10 ans. Autrement dit, 6% des patients de moins de 60 ans ayant reçu une valve biologique lors d'un RVA devraient s'attendre à devoir subir un autre RVA d'ici 10 ans, 20 % quinze ans après, mais 46% 20 ans après l'opération (226). Ceci témoigne donc de la bonne durabilité de cette valve chez les

jeunes adultes, bien qu'inférieure aux autres alternatives que sont le mRVA et le Ross. Il est étonnant de remarquer qu'environ seulement la moitié (44%) des réinterventions étaient pour dysfonction structurelle, un autre 41% était causé par des cas d'endocardite infectieuse sur valve prothétique. De plus, la présence d'une PPM sévère était associée à un plus grand risque de ré-intervention pour SVD.

En 2011, Chan et al. publient les résultats d'un grand échantillon, et affichent un temps médian avant une ré-opération de 7.7 ans pour les patients de moins de 40 ans, mais de 12.9 années pour ceux âgés de 40 à 60 ans (227).

En regardant les résultats de plusieurs études, pour les jeunes adultes on observe une probabilité de ne pas avoir de SVD à 10 ans de 84 à 91% (6, 224, 228, 229), à 15 ans de 57 à 67% (6, 224, 228, 229) et à 20 ans de 25 à 37% (224, 228, 229). En ce qui concerne la probabilité de ne pas avoir de réintervention de toute cause, pour les jeunes adultes, on observe à 10 ans un risque de 69 à 84% (229, 230), à 15 ans de 45 à 61% (230, 231), et à 20 ans de 11% à 52% (5, 228, 232). Il est très important de souligner que la probabilité de ne pas avoir de réintervention à 20 ans de 11% provient de l'étude de Ruel et al., à laquelle 80% des patients avaient reçu une valve Ionescu-Shiley d'ancienne génération, justement plus utilisée à cause de leur risque de SVD plus élevé. Tous âges confondus, on observe plutôt à 10 ans un risque de 95 à 96% (232, 233), 85.5% à 15 ans (232), et 67 à 79% à 20 ans (232, 233).

Au niveau des probabilités de ne pas avoir de réintervention causée par une SVD, pour les jeunes adultes, on observe à 10 ans 88 à 91% (224, 229), à 15 ans 65 à 71% (224, 229), et à 20 ans 29 à 38% (224, 229). On s'aperçoit rapidement qu'il y a d'importants écarts pour chacun de ces issus, particulièrement à long terme. Or, il y a une difficulté inhérente à l'analyse au-delà de 20 ans des patients ayant une valve biologique. En effet, les patients sont en grande majorité âgés de 65 et plus, vingt ans plus tard ils ont donc maintenant 85 ans. Ceci fait en sorte de diminuer énormément le nombre de patients à risque d'évènements reliés aux valves et que les résultats sont nettement influencés par la survie. Pour mieux prendre en compte la mortalité des patients, il est possible de regarder les risques cumulatifs. Jamieson et al., offrant l'exception plutôt que la norme avec une valve Carpentier-Edwards supra-annulaire chez des patients de tous âges, rapportent une probabilité actuelle de ne pas avoir de ré-opération à 18 ans de 85% ainsi qu'une probabilité de ne pas avoir de SVD à 18 ans de 86% (234). Ces risques actuels font clairement mieux paraître la valve biologique. De plus, il y a trois différents issus rapportés, et la majorité des études n'en rapportent qu'une seule ou deux. Il

faut évidemment faire attention auquel on choisit, car le nombre de SVD va surestimer le risque en ajoutant des cas de non-ré-opération, tandis que le taux d'explantation pour cause de SVD peut sous-estimer le risque. De plus, la définition de SVD doit bien respecter celles décrites dans les lignes directrices pour la publication de mortalité et morbidité suivant une opération valvulaire cardiaque (235).

En résumé, ceci démontre que malgré des résultats plus encourageants qu'avant, le taux de ré-opération reste élevé. Les jeunes adultes qui choisissent une valve biologique doivent donc être prêts à être réopérés avec un risque assez élevé après 15 à 20 ans. Un point important à analyser lors des ré-interventions est justement la mortalité péri-opératoire. Par exemple, dans le cas extrême où il n'y a aucun décès, cela fait en sorte que le risque de ré-interventions a beaucoup moins d'impact sur la survie. Or, Ruel et al. font état d'un risque (5) 2 à 3 fois plus élevé de mortalité lors d'une ré-opération que lors de l'opération initiale, obtenant 4.3% dans cette étude. D'un autre côté, Forcillo (6) démontre dernièrement un très faible risque de décès, soit aucun cas dans leur étude sur un total de 29 dysfonctions structurelles nécessitant ré-opération. Chiang et al. rapportent quant à eux 9% de risque de décès à 30 jours lors des ré-opérations (4). D'autres études démontrent des taux entre ces deux extrêmes (224, 228, 236), corroborant les chiffres de Ruel et al. Ceci démontre l'importance de bien orienter le patient dans sa réflexion, car les enjeux sont bien réels. Comme présentée plus tôt, la stratégie du ViV risque de faire pencher encore plus de patients vers les valves biologiques. Néanmoins, nous sommes encore aux débuts de cette technique. La mortalité hospitalière était de 7.6% dans une série de Dvir et al., soit un peu plus que la majorité des études discutées plus tôt. De plus, tant que nous ne disposerons pas de plus d'études qui démontrent les bienfaits du ViV à long terme, on doit considérer la ré-opération d'une valve biologique comme un évènement fort indésirable avec un risque chirurgical de décès et de complications faible, mais présent (237).

Notre étude porte sur les jeunes adultes, il est donc normal d'avoir concentré notre attention surtout sur cette sous-population. Ceux-ci ont des besoins spécifiques et comme on vient de voir des risques propres à eux entraînant des recommandations spécifiques. Passons donc en revue ce qui différencie cette population par rapport à une population plus âgée.

Premièrement, ils ont, par définition, une espérance de vie plus grande. Il est donc primordial de prendre en compte la durabilité de la prothèse pour éviter une ou plusieurs ré-opérations, mais aussi d'avoir des résultats à très long terme, le plus loin possible, par rapport à la survenue d'évènements majeurs valvulaires. Par ailleurs, comme discuté, leur système

immunitaire plus réactif fait en sorte que les prothèses biologiques durent moins longtemps. Ensuite, ils ont une vie souvent plus active au niveau physique. Les conséquences d'une surface valvulaire effective réduite ou de tout paramètre valvulaire non optimal auraient un impact plus grand à long terme. De plus, cela peut rendre très compliqué un traitement qui nécessite un suivi régulier. Devoir se libérer parfois pour une demi-journée, et parfois jusqu'à chaque semaine, peut devenir très lourd, et avoir un impact significatif sur la qualité de vie. Ils sont toutefois moins à risque de saignement. Par le fait même, leurs activités peuvent augmenter leur risque de blessure, qui peut être compliqué par la prise d'un anticoagulant. Il est aussi plus probable qu'ils prennent plus d'alcool et qu'ils aient une alimentation plus variée. Les femmes en âge de procréer peuvent vouloir des enfants, ce qui devient hautement complexe à gérer avec la prise de warfarine. De plus, certains facteurs s'additionnent. En effet, le taux incident de saignement engendré par l'anticoagulant devient un risque cumulatif avec les années, donc plus longtemps le patient vit, plus il est à risque de développer l'évènement. Manji et al. expliquent bien ceci : par exemple, disons qu'on approxime le risque moyen de saignement majeur à 1%/patient-année et celui de thromboembolie d'environ 1 % aussi. Si l'opération a lieu lorsque le patient a 30 ans, alors 50 ans plus tard, après avoir atteint 80 ans, il aura cumulé un risque de 50 % de saignement et de 50 % de TE, soit un risque total d'un ou l'autre de près de 100 % (238).

Sur le plan des lignes directrices, celles de l'AHA/ACC ne font pas de recommandations claires pour cette tranche d'âge. Dans leur mise à jour de 2017, ils ont baissé à 50 ans la limite d'âge en dessous de laquelle on recommande la valve mécanique. Ils ont toutefois conservé à au-delà de 70 ans la limite d'âge à laquelle on recommande l'alternative biologique. Ceci fait en sorte qu'entre 50 et 70 ans, il n'y a pas de recommandations formelles et il faut donc choisir entre une prothèse mécanique ou biologique. Il en tient à l'équipe soignante et au patient de prendre une décision, basée sur les facteurs liés au patient et les préférences de ce dernier (83). Ils justifient notamment leur décision de la sorte : « Il y a une incertitude à propos du type optimal de prothèse (mécanique ou bioprosthétique) pour les patients de 50 à 70 ans. Il existe des données conflictuelles sur le plan des bénéfices de survie des valves mécaniques par rapport à celles qui sont biologiques dans ce groupe d'âge, avec des issus équivalents d'AVC et de thromboembolies. Les patients qui reçoivent une valve mécanique ont un plus grand risque de saignement, et ceux qui subissent un bRVA ont plus besoin de ré-opération » (traduction libre) (83). Ces mêmes lignes directrices soulignent d'ailleurs la différence du

risque de ré-opération entre les plus jeunes et les plus vieux : « Le risque d'avoir besoin d'une ré-opération avec une valve bioprothétique est inversement proportionnel à l'âge du patient au moment de l'implantation, avec un taux de détériorations structurelles 15 à 20 ans après l'implantation de seulement 10% pour ceux âgés de plus de 70 ans au moment de l'implantation comparativement à 90% pour ceux âgés de 20 ans au moment de l'implantation » (traduction libre) (33). De plus, étant donné que les personnes âgées ont un risque plus élevé de saignement, on veut leur éviter un traitement anticoagulant. Aussi, leur espérance de vie devient plus limitée, et la probabilité que la valve ne développe pas de SVD avant sa mort est beaucoup plus élevée. Notamment, aux États-Unis, l'espérance de vie conditionnelle à 70 ans est de 13.6 ans pour les hommes, et 15.9 ans pour les femmes ; à 80 ans c'est 7.8 ans et 9.3 ans, respectivement. On a vu que les xéno greffes de dernières générations ont eu rapport d'une durabilité estimée de 18 ans chez les jeunes adultes, durée qui sera encore plus élevée chez ceux plus âgés. Ces raisons expliquent pourquoi on recommande plus facilement les xéno greffes chez cette tranche d'âge de patients.

Au niveau européen, il y a des différences dans les lignes directrices. L'édition 2017 de l'ECS/EACTS recommandent la prothèse biologique pour ceux âgés au-dessus de 65 ans et la prothèse mécanique pour les patients de moins de 60 ans, créant un intervalle d'incertitude de seulement 60 à 65 ans; beaucoup plus étroit que celui de 50 à 70 ans des recommandations américaines (239). On comprend donc la pertinence de faire des études en particulier sur les patients de 50 à 70 ans. D'ailleurs, une méta-analyse et revue systématique récente conclut à une meilleure survie pour le mRVA par rapport au bRVA pour cette tranche d'âge, bien que la différence soit faible (240).

Dans le même ordre d'idée, à l'aide de simulations à long terme, Van Geldorp et al. rapportent que pour un homme de 60 ans son espérance de vie estimée après un RVA biologique est de 11.9 ans, et de 12.2 ans après un mRVA, tandis que l'espérance de vie sans événements est de 9.8 ans et 9.3 ans, respectivement (182). Au niveau des ré-opérations, la survie sans cette complication est de 10.5 ans et de 11.9 ans, respectivement. La différence semble faible, néanmoins le risque total de ré-opération est quand même estimé à 25% et 3% pour bRVA et mRVA, respectivement. De façon intéressante, ils ont aussi estimé le risque de saignement à vie, soit de 12% et 41%, respectivement (182), pour le même patient de 60 ans ; en accord avec la littérature. Heureusement, plusieurs éléments peuvent aider le patient et l'équipe soignante à choisir une valve dans cette boîte grise que constituent les adultes de 50 à 70 ans.

Premièrement, certains patients peuvent avoir un risque chirurgical beaucoup plus élevé. Pour ceux-ci, on veut à tout prix éviter une autre opération, on préfère donc offrir la valve la plus durable, soit la valve mécanique. Ces patients incluent ceux avec des aortes de porcelaine, ceux avec des antécédents de radiothérapies, etc. Certains ont aussi tenté de définir plus précisément l'âge auquel on commence à recommander la valve biologique.

À l'aide de micros simulations et d'un très grand nombre de patients, Stoica et al. ont voulu déterminer le point de croisement en termes d'âge entre la valve biologique et la valve mécanique pour maximiser l'espérance de vie sans évènements (241). Leur analyse, chez les hommes, démontre que c'est à partir de 66 ans que la valve biologique devient supérieure. Les seuils ne sont évidemment pas binaires, et en regardant les IC à 95 % on peut mieux estimer une fenêtre où les deux valves sont équivalentes: soit de 62 à 68 ans. Les résultats chez la femme étaient très similaires. De plus, leurs résultats démontrent que pour les patients opérés sans pontage concomitant, les deux types de valves offraient une espérance de vie équivalente pour ceux âgés de 59 ans, et qu'ils offraient une espérance de vie sans évènements semblable pour ceux âgés de 65 ans (241). Leur conclusion est donc qu'en ne regardant que la survie, on peut justifier l'implantation de prothèses biologiques chez des patients aussi jeunes que 56 ans. Or, il faut aussi regarder le risque d'évènements, et en prenant cette variable en compte la valve mécanique reste supérieure jusqu'à 63 ans. Notons qu'ils démontrent aussi que le risque cumulé de défaillance structurelle pour la valve biologique est de 50% chez ceux âgés de 55 ans à l'opération, 30% à 65 ans, et 13% à 75 ans. Il y a ensuite le risque de saignement du patient. On se rappelle que les lignes directrices suggéraient la procédure de Ross chez les jeunes adultes si un traitement avec un AVK est contre-indiqué ou non désiré. En effet, si ce dernier a un risque trop élevé d'hémorragie à long terme, l'anticoagulation avec la warfarine est contre-indiquée et il en est ainsi pour la prothèse mécanique. Bien que l'âge soit lui-même associé à un risque croissant de saignement, il n'y a pas d'âge limite auquel on ne peut utiliser l'anticoagulation (242). Certaines études rapportent même le fait qu'il y aurait une sous-prescription de ce traitement (243). Ceci nous amène donc à la discussion concernant le traitement anticoagulant, le talon d'Achilles de la valve mécanique.

## **2.9 Traitement anticoagulant**

L'anticoagulation pourrait faire l'étude d'une thèse en soi, le texte qui suit portera donc surtout à expliquer la raison pour laquelle il est si difficile de gérer un traitement avec un

anticoagulant oral (ACO) de type antagoniste de la vitamine K (AVK). En effet, la littérature démontre qu'une gestion exceptionnelle du traitement peut faire une grande différence. Nous allons donc voir comment cela est possible, quels sont les différents facteurs qui peuvent influencer le temps dans l'intervalle thérapeutique (TIT), et les conséquences du pourcentage de temps passé dans l'intervalle thérapeutique sur les issues à long terme. Or, avant cela, un bref rappel de la situation et de pourquoi les patients sont encore obligés de prendre un AVK, malgré ses nombreux désagréments.

### **2.9.1 Le risque thrombotique**

Pour bien comprendre l'importance de prendre un anticoagulant, il faut expliquer au patient le risque de développer un évènement thrombotique en cas d'arrêt de prise d'ACO ou même parfois, malgré la prise du médicament. Ce risque est en effet reconnu depuis longtemps. Une revue des études publiées de 1979 à 1987 révélait qu'en moyenne 75% des complications liées à la valve après un mRVA étaient causées par des évènements thromboemboliques (TE) ou hémorragiques contre 50% en moyenne pour ceux avec bRVA. Sans warfarine, l'incidence d'évènements TE augmenterait de 3 à 8 fois pour les patients avec mRVA (244-248). De plus, l'utilisation isolée d'antiplaquettaires est inefficace (249-251). Cannegieter et al. rapportaient des résultats similaires pour les valves mécaniques aortiques et mitrales, soit un risque de TE de 4%/patient-année sans ACO, de 2.2%/patient-année avec un antiplaquettaire, et de 1 %/patient-année avec l'AVK (252). Finalement, les lignes directrices font état d'un odds ratio (OR) de 0.21 par rapport aux évènements TE avec l'usage d'un AVK par rapport à son absence (33). On comprend donc la nécessité d'utiliser un anticoagulant, surtout ceux de type AVK.

### **2.9.2 Conséquence de l'anticoagulation**

Comme nous l'avons vu, l'anticoagulation est associée à un risque augmenté de saignement, autant mineur que majeur. De plus, comme Hylek le souligne, « Les taux d'hémorragies associées à la warfarine dans les essais cliniques récents de FA sont 2 à 3 fois plus élevés que ce qu'on observait dans les études précédentes, reflétant sûrement l'âge plus élevé des participants, la plus grande prévalence de maladies chroniques et l'utilisation concomitante d'aspirine ainsi que l'utilisation plus répandue d'anticoagulants dans la population de FA » (traduction libre) (253). L'utilisation d'anticoagulants qui réduisent ces risques, tels que le dabigatran qui a démontré une réduction du risque de saignement majeur de 31% par rapport à

la warfarine (254), ou l'usage de meilleurs moyens de surveillance de l'anticoagulation, seront nécessaires.

### **2.9.3 Alternative d'anticoagulants**

La warfarine étant loin d'être une molécule parfaite, on préférerait donc y trouver un remplaçant. Lorsqu'on parle d'AVK, on fait souvent référence à certaines maladies, soit la fibrillation auriculaire, les thromboses veineuses ainsi que les valves mécaniques. Une partie de ces patients ont droit depuis quelques années aux nouveaux anticoagulants oraux (NACO), aussi appelés non-vitamine K anticoagulants oraux ou anticoagulants oraux directs; ce n'est malheureusement pas le cas des patients avec les prothèses valvulaires. Même que l'utilisation de NACO pour une valve mécanique fait état d'un « black box warning ». Leurs avantages par rapport à la warfarine pour le patient sont évidents: un potentiel d'interaction beaucoup plus faible, et aucun besoin de surveillance de l'anticoagulation vu que la fenêtre thérapeutique est beaucoup plus large.

Ceux-ci se catégorisent dans deux classes, selon qu'ils inhibent le facteur II ou X. On retrouve premièrement les inhibiteurs de la thrombine, soit le facteur II. Le plus utilisé est le dabigatran. Ce médicament fut démontré non inférieur à la warfarine chez des patients avec FA lors de l'étude randomisée RE-LY en 2009 en matière d'AVC et embolies périphériques (255). Ce NACO fut supérieur en dose de 110 mg sur le plan des saignements majeurs, mais pas à la dose de 150 mg. Il fut toutefois supérieur à la warfarine pour les deux doses quant aux AVC hémorragiques, et il y avait une tendance vers une mortalité diminuée avec dabigatran 150 mg versus warfarine. Des résultats similaires furent obtenus chez les patients avec TVP (256, 257).

Il y a ensuite les inhibiteurs directs du facteur X. Ceux-ci ont aussi démontré être sécuritaires chez les patients avec FA et TVP, notamment dans les études ARTISTOLE et ROCKET AF (254, 258, 259). Une méta-analyse fut publiée peu après, confirmant la supériorité des NACO pour la FA, avec une baisse moyenne de 19% (RR=0.81) du risque d'AVC ou de saignement périphérique, surtout due à une baisse des AVC hémorragiques (RR=0.49) (260). Il est à noter cependant que ces études excluaient les patients avec FA valvulaire. En effet des analyses post-hoc furent réalisées sur les patients des études ARISTOTLE (261), ROCKET AF (262), et RE-LY (263). En ce qui nous concerne, les patients avec des valves cardiaques prothétiques étaient toutefois exclus de ces 3 études, et les lignes directrices AHA/ACC

définissent la FA non-valvulaire comme étant l'absence de sténose mitrale rhumatismale, de prothèses mécaniques ou biologiques ou de réparation valvulaire mitrale (33). C'est pourquoi on donne maintenant d'emblée des NACO chez les patients avec FA, à moins que le patient soit déjà sous warfarine et que son TIT (temps dans l'intervalle thérapeutique) était excellent, ou qu'il ait des raisons de ne pas en prendre (264). Ces raisons incluent notamment une clairance de la créatinine faible, l'utilisation de médicaments connus ayant de fortes interactions, si le patient fait partie d'une sous-population chez qui l'efficacité des NACO n'est pas encore démontrée (personnes âgées, ceux dont le poids est <60 kg ou obèses morbides, etc.) ou si la patiente allaite ou est enceinte vu qu'on ne connaît pas encore ses effets (264).

Or pourquoi n'y a-t-il pas de patients avec MVC dans ces études, et pourquoi n'a-t-on pas fait d'études subséquentes les incluant? En fait, il y en a eu une. Une RCT comparant le dabigatran à la warfarine chez des patients après l'implantation d'une valve mitrale ou aortique mécanique, nommée RE-ALIGN (17). Malheureusement, l'essai a pris fin abruptement car le groupe sous dabigatran comportait un risque supplémentaire d'évènement TE. Pour la durée de l'étude, on a observé des AVC ischémiques ou non spécifiques chez 5% de ces patients, contre 0% pour le groupe sous warfarine. Au niveau des saignements, il y a eu plus de cas dans le groupe dabigatran (4% vs 2%). La surveillance de l'anticoagulation suivait les lignes directrices américaines ACC/AHA, donc n'était pas censée être plus stricte qu'en milieu communautaire. Cette hausse du risque embolique, peut s'expliquer par une concentration plasmatique insuffisante de dabigatran ou en raison du mécanisme d'action même de la molécule. En effet, des évènements thrombotiques ont été rapportés dans les groupes à plus hautes concentrations, ce facteur ne pouvant donc expliquer à lui seul le risque accru. L'hypothèse tournant autour du mécanisme d'action est que la formation de thrombus après un remplacement valvulaire se fait surtout au niveau de l'anneau de suture, pendant l'endothélialisation, ainsi que sur les feuillets eux-mêmes ou les fils de sutures (265). Tandis que pour la FA, c'est surtout la dysfonction endothéliale et la stase qui augmente le risque de thrombus, on pense que la warfarine, par l'inhibition des deux voies de coagulation simultanément (« contact pathway » par le facteur IX et facteur tissulaire par le facteur VII), serait de façon inhérente plus efficace (266).

En effet, il y avait 2 groupes dans l'essai RE-ALIGN, le groupe A était composé de patients récemment opérés, et le groupe B, de patients dont l'opération remontait à plus de 3 mois. La

majorité des évènements emboliques du groupe A sont survenus durant les premiers 90 jours (267), et la différence en matière de décès, d'AVC, d'embolies périphériques ou de saignement majeur était moindre dans le groupe B. On peut donc en déduire qu'après 3 mois, la warfarine et le dabigatran étaient d'une efficacité relativement similaire. Plusieurs études soulèvent les défauts du dabigatran pour expliquer les mauvais résultats observés, mais ces désavantages sont aussi présents chez les patients avec FA ou TVP. Or, on a déjà vu que le risque de TE était plus élevé dans les jours suivants le remplacement de valve, autant pour une valve mécanique que pour une valve biologique. On recommande d'ailleurs un traitement anticoagulant de 3 mois postopératoires pour cette dernière, le temps qu'il y ait endothélialisation de l'anneau et des fils de suture (33). Ce phénomène n'est pas qu'une simple hypothèse. Il y a bel et bien la formation d'une néo-intima composée de cellules endothéliales et de matrice extracellulaire qui vont recouvrir les régions de la valve métallique où le débit est moindre (268). Ces 3 mois correspondraient donc aux 90 jours auxquels nous faisons référence dans l'étude RE-ALIGN. Les travaux de Jaffer et al. font notamment référence au fait que l'anneau de suture de Dacron et Téflon serait plus thrombogénique que les feuillets-mêmes de la prothèse mécanique, et soulèvent également l'hypothèse que l'inhibition des facteurs XI et XII serait une possible solution (269). Ceci s'explique par le fait que la valve entraîne la production de thrombine en trop grande quantité, par la voie intrinsèque de coagulation, et la dose de dabigatran donnée serait insuffisante pour contrer cela (269). Leurs résultats démontrent que pour avoir la même efficacité que la warfarine, il faudrait donner des doses deux fois plus élevées que celles utilisées dans RE-ALIGN, et celles-ci étaient déjà le double de celles qu'on utilise chez les patients avec FA. Cette étude nous fait donc bien comprendre pourquoi le dabigatran n'a pas fonctionné, mais surtout pourquoi il ne fonctionnerait jamais, du moins jamais seul selon la posologie utilisée. Amio et al. soulèvent toutefois qu'il serait intéressant de voir les effets d'inhibiteurs de facteur X sur les patients avec valve mécanique (267). En effet, le facteur X se retrouve plus en amont de la cascade de coagulation, quoique pas autant que les facteurs XI et XII; ceci permet donc d'avoir un plus grand effet pour la même concentration. Une étude préclinique in vitro aurait déjà démontré un inhibiteur de facteur XIIa efficace pour éviter la thrombose d'une valve mécanique (269).

Actuellement, il y a 2 essais cliniques qui tentent de ré-examiner cette question: une étude brésilienne en phase de recrutement dont le but est de comparer le rivaroxaban à la warfarine

chez des patients avec mRVA (RIWAMP, NCT03566303) et l'étude PROACT-Xa qui a pour but de comparer la warfarine a un NACO chez les patients porteurs d'une prothèse On-X, uniquement >3 mois au minimum après l'implantation.

#### **2.9.4 Traitement antiplaquettaire**

La question de donner un antiplaquettaire comme l'aspirine (ASA) fut longtemps débattue (270), et ce débat n'est toujours pas clos. Les lignes directrices ACC/AHA recommandent l'ajout d'aspirine à faible dose (75 à 100 mg) pour les patients avec AVK (33). Ils soutiennent cela en citant des études qui démontrent une faible hausse du risque de saignement mineur, mais aucune hausse du risque de saignement majeur. Toutefois, plusieurs études démontrent des résultats différents (271-273), et les lignes directrices européennes diffèrent. Ces dernières rapportent le fait que l'ASA devrait être considéré seulement lorsque le patient présente un épisode de TE lors d'un RNI thérapeutique, et pourrait être considéré lorsque le patient présente aussi une maladie athérosclérotique concomitante (239). Étant donné le l'absence de consensus, il revient au clinicien d'utiliser son jugement et d'individualiser le traitement.

#### **2.9.5 Pharmacologie de la warfarine**

Le dicoumarol, qui provient de la fermentation de la coumarine, elle-même provenant d'une plante, a été isolé en 1940. On commence déjà à l'utiliser comme médicament anticoagulant. Or ce n'est qu'en 1948 qu'on développe la warfarine, utilisée comme poison à rat; son nom vient en fait de la Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) qui a financé les travaux sur la molécule (274). Ce n'est qu'après une tentative de suicide d'un soldat en 1951 qu'on a pensé utiliser la warfarine comme médicament, car on s'est rendu compte qu'elle était plus efficace que le dicoumarol (274). La commercialisation de la warfarine a donc débuté en 1952 aux États-Unis (275). Elle a ensuite été utilisée pendant plusieurs années, sans que l'on connaisse son mécanisme d'action, qui fut finalement élucidé en 1978 (276). Près de 70 ans plus tard, on utilise encore la même molécule, aucunement changée, pour certaines indications d'anticoagulation. La warfarine possède une excellente biodisponibilité. Or, sa fraction libre n'est que de 3%, limitée principalement par une liaison à l'albumine plasmatique (277) et ce n'est que la fraction libre qui est active. Ceci fait en sorte qu'une hypoalbuminémie se traduit par une clairance augmentée (278), mais la hausse de la fraction active est aussi contrebalancée par une baisse de la demi-vie (279). Au niveau de l'extraction hépatique, celle-ci est faible et indépendante du débit sanguin (280). Étant rapidement et presque entièrement

absorbée des intestins, la warfarine possède une longue demi-vie d'environ 42 heures (277), qui peut varier énormément dans le temps et entre les patients, ainsi qu'une concentration maximale atteinte en 0.3 à 4 heures (281, 282). Ceci fait en sorte que l'équilibre est atteint après environ une semaine, avec peu de fluctuations entre les doses (280). Au niveau des propriétés pharmacocinétiques, notons que la warfarine est en fait un mélange racémique, soit en portion égale, de deux isomères R et S: la forme S étant de 2.7 à 3.8 fois plus puissante que la forme R (283, 284), mais métabolisée 2 fois plus rapidement (280). Les 2 sont éliminés en grande partie par le foie. Il y a toutefois des particularités au niveau de leur métabolisme qui valent mention: la forme S est 90% oxydée, surtout par le CYP2C9 et un peu par le CYP3A4, tandis que la forme R l'est à 60%, principalement par CYP1A2 et un peu par CYP3A4 et CYP2C19 (280).

Les autres dérivés de la coumarine utilisés en cliniques sont l'acénocoumarol, qui possède une demi-vie d'environ 10 heures (285), et le phenprocoumon qui a une demi-vie d'environ 140 heures. Ils se différencient aussi en raison de l'affinité respective de leurs énantiomères, différente de la warfarine (286, 287). Bien que la warfarine soit l'AVK d'usage en Amérique du Nord, ces deux dernières molécules davantage utilisées en Europe. Notons toutefois que l'acénocoumarol est disponible et prescrit au Québec sous le nom de nicoumalone (Sintrom<sup>MC</sup>). L'utilisation de la warfarine est souvent préférée dûe à sa longue demi-vie qui permet en théorie une anticoagulation plus stable et moins de fluctuations dans les niveaux de facteur VII (285). Or, certaines études ne parviennent pas à démontrer sa supériorité en termes de TIT (285). De plus, sa faible fraction libre fait en sorte que de petites fluctuations de doses libres correspondent à de grandes fractions. Chez des patients anticoagulés et stables, la concentration libre de l'énantiomère S variait de 0.29 à 0.82%, et de 0.26 à 0.96% pour l'énantiomère R (288). En effet, la fraction libre varie beaucoup entre les patients et indépendamment des concentrations plasmatiques de warfarine. Il existe aussi des dérivés de l'indanédione, telle que la fluindione, qui constitue d'ailleurs 80% des prescriptions d'AVK en France (289). Bien qu'on pourrait trouver des avantages pour certaines molécules, il reste que la warfarine a démontré son efficacité avec le temps et qu'elle est comparable aux autres. Palareti et al. démontraient notamment une meilleure qualité de traitement et une anticoagulation plus stable avec les AVK à plus longue demi-vie, comme la warfarine (290). Même si certaines études venaient à démontrer une légère supériorité provenant des alternatives, ce ne serait probablement pas suffisant pour mettre des décennies d'expériences

de côté. Tous les AVK ne sont pas en fait des antagonistes de la vitamine K, ils inhibent en réalité une enzyme responsable du recyclage de la vitamine K sous sa forme active : la vitamine K epoxyde reductase, encodée par le gène VKORC1. L'effet est donc une baisse indirecte de l'activité de la vitamine K, qui a un rôle de cofacteur lors de la carboxylation des facteurs de coagulation II, VII, IX et X. L'effet net est une baisse de la disponibilité de ces 4 facteurs, et ainsi une coagulation moins efficace (280). On peut comprendre qu'en donnant la vitamine K on court-circuite l'inhibition des AVK. C'est d'ailleurs un grand avantage de ces molécules, car on peut renverser leur effet très rapidement, ce qui est indispensable lors de saignements majeurs urgents.

Notons que la warfarine n'inhibe pas non plus directement les facteurs de coagulation, seulement leur renouvellement. Donc pour que l'effet anticoagulant se manifeste, il faut attendre que leurs niveaux plasmatiques diminuent assez. Le facteur VII possède une demi-vie plus faible que les autres. Lorsque ses niveaux sont bas, le temps de prothrombine sera déjà plus long, même avec des niveaux normaux de II, IX et X. En effet, c'est surtout une concentration basse des facteurs II et X qui est responsable de l'anticoagulation. Ceci fait en sorte que le RNI mesuré en début de traitement n'est pas vraiment représentatif du niveau d'anticoagulation (291). Notons que de hautes doses initiales vont faire diminuer le facteur VII plus rapidement, sans raccourcir le temps pour atteindre l'équilibre. De plus, ces hautes doses risquent de diminuer encore plus la protéine C. Cette dernière est une protéine anticoagulante, dont les niveaux dépendent aussi de la vitamine K. Une baisse subite de la protéine C peut donc entraîner un état hypercoagulant à l'initiation d'un traitement avec un AVK (292).

### **2.9.6 Surveillance de l'anticoagulation**

Pour mieux contrôler le niveau d'anticoagulation, des chercheurs ont mis au point un système standardisé pour obtenir le même temps de prothrombine (TP), indépendamment du laboratoire et des réactifs utilisés. Le RNI est en fait le ratio du TP mesuré sur le TP contrôle obtenu avec la thromboplastine standard de l'OMS. Ce RNI est d'une importance cruciale pour le suivi d'un patient sous OAT.

On sait déjà depuis longtemps qu'une mauvaise anticoagulation est associée à un risque élevé de TE, soit de 2 à 6 fois le risque pour les patients qui ont un TP de plus de 25% plus bas que l'intervalle thérapeutique (293-297). Dans le même ordre d'idée, une anticoagulation excessive augmente le risque de saignement de 4 à 8 fois si le RNI est au-delà de 2.5, et plus le

temps de saignement est lent, plus ce risque augmente (298-300). Il est donc important de se tenir dans les marges, et l'on comprend qu'il existe un juste milieu pour le RNI où les courbes de TE et de saignement atteignent un risque minimal, ceci correspond au RNI cible que l'on demande au patient de viser, tel qu'originellement expliqué par Cannegieter et al. en 1995 (219). Ces derniers avaient d'ailleurs défini le RNI optimal comme étant entre 2.5 et 4.9, recommandant une cible spécifique de 3.0 à 4.0. Les recommandations ont changé depuis, d'abord en visant une cible ponctuelle et non une marge. Ceci a pour but de laisser entendre qu'être le plus près possible de la cible est supérieur au fait que d'être à la limite de l'intervalle. Les lignes directrices ACC/AHA recommandent une cible de 2.5 pour les valves mécaniques aortiques sauf si le patient a des facteurs de risque additionnels de TE ou une valve d'ancienne génération, on vise alors 3.0, à l'instar de la valve mitrale (33). Une modification fut toutefois apportée à la révision de 2017, permettant un intervalle cible de 1.5 à 2.0 seulement si la valve implantée est une On-X et si le patient n'a pas d'autre facteur de risque de TE (83). Les lignes directrices européennes séparent en fait les valves en 3 catégories de risque: 1) faible pour les bi-feuillets de deuxième génération incluant les Carbomedics, On-X et St-Jude, 2) modéré pour les valves à bi-feuillets avec moins de données, et 3) élevé composé de valves d'ancienne génération (239). Les RNI cibles suggérés sont de 2.5, 3.0 et 3.5, respectivement, soit les mêmes que celles américaines pour les bi-feuillets qui nous concernent, sauf pour l'On-X à laquelle ils ne permettent pas encore de diminuer la cible, décision justifiée par le manque de puissance statistique et par quelques défauts méthodologiques des études PROACT, ESCAT III et LOWERING-IT (239). L'étude ESCAT III a toutefois démontré qu'un intervalle cible de 2.6 à 3.1 n'entraînait pas de hausse du risque de TE par rapport à une cible de 2.8 à 3.8, mais permettait de diminuer significativement le risque de saignement, et ce pour une seule mesure par semaine (301). En effet, les patients étaient suivis à l'aide d'un programme de télémédecine, sur phenprocoumon, et avaient presque tous des valves St Jude. Le suivi était de type auto-gestion, avec un enseignement postopératoire. De façon générale, retenons que les patients avaient accès à beaucoup plus d'aide que dans la vraie vie. De plus, leur définition de saignement est très vague, ce qui est un grand défaut de l'étude.

### **2.9.7 Facteurs de risque d'hémorragie**

On comprend donc maintenant pourquoi la warfarine est si difficile à contrôler. Sa faible fraction libre implique une petite marge thérapeutique, et son métabolisme implique plusieurs cytochromes impliqués dans le métabolisme d'un très grand nombre de médicaments. Bref, tous les médicaments qui peuvent augmenter ou diminuer l'activité de ces CYP vont affecter le TP ou le RNI. De plus, la vitamine K, élément central du mécanisme d'action, se retrouve dans un grand nombre d'aliments. Tous les aliments qui contiennent de la vitamine K peuvent donc affecter l'anticoagulation. Il faut ensuite rajouter les médicaments qui ont un effet direct sur les cascades de l'anticoagulation ou de l'agrégation plaquettaire, ainsi que tout élément qui peut affecter le métabolisme des facteurs de coagulation, la production de vitamine K par le microbiote intestinal (302-306). Tout cela mis ensemble a comme effet que les AVK sont responsables de 10% des hospitalisations dues à des effets secondaires causés par les médicaments à Liverpool (307). Budnitz et al. rapportent qu'environ 2/3 des hospitalisations chez les patients de plus de 65 ans étaient causés par des surdoses accidentelles aux États-Unis, et 4 médicaments ou classes de médicaments étaient responsables de 67% de ces événements, notamment : 33,3% des cas étant dus à la warfarine, 13,9% à l'insuline et 13,3% aux antiplaquettaires oraux (308). Bien que notre population à l'étude soit les jeunes adultes, étant donné la grande durabilité de la valve mécanique il faut prendre en compte qu'en vieillissant leur risque d'avoir un saignement augmente considérablement. De plus, étant donné le vieillissement de la population, il faut s'attendre à observer de plus en plus d'hospitalisations dues aux effets secondaires des médicaments, non seulement pour le risque de saignement, mais aussi pour la polypharmacie qui augmente le risque d'interactions médicamenteuses. Budnitz et al. rapportaient justement que 40% des patients âgés de plus de 65 ans prenaient 5 à 9 médicaments et que 18% en prenaient plus que 10 (308). Ils estiment d'ailleurs les dépenses associées seulement aux hospitalisations dues à la warfarine à plusieurs centaines de millions de dollars annuellement, toujours aux États-Unis. Une bonne pratique implique donc d'assumer que tout médicament peut interagir, jusqu'à preuve du contraire, et d'augmenter l'intensité du suivi de l'anticoagulation lors de l'introduction ou de changements de médicaments, produits naturels ou de nourriture.

## **2.9.8 Facteurs qui influencent le RNI**

Au Québec, l'INESSS a publié un protocole médical d'anticoagulothérapie d'une ordonnance collective basée sur les lignes directrices et revues systématiques de littérature les plus récentes. Il soulève certains facteurs pouvant modifier l'anticoagulothérapie, ainsi que ses effets sur le RNI (309). On retrouve en plus des facteurs qui seront bientôt abordés comme l'activité physique, qui peut diminuer le RNI, le tabac qui peut augmenter ou diminuer le RNI selon qu'il s'agisse d'un arrêt ou d'une reprise, respectivement, ainsi que l'hypo- et l'hyperthyroïdie qui peuvent diminuer ou augmenter le RNI, respectivement. On retrouve aussi la fièvre, qui augmente le catabolisme des facteurs de coagulation à l'instar de l'hyperthyroïdie, augmentant le RNI, les désordres gastro-intestinaux qui peuvent diminuer l'absorption de la vitamine K et ainsi augmenter le RNI, ainsi que l'insuffisance hépatique, qui risque d'augmenter le RNI en diminuant la synthèse de facteurs de coagulation (309).

### **2.9.8.1 Contrôle de l'anticoagulation**

La qualité de l'anticoagulation est mesurée selon le TIT. Il est important de préciser qu'il y a différentes façons de mesurer ce temps: la fraction (ou %) du RNI dans la marge étant la méthode traditionnelle, la méthode «cross-section-of-the-files» et la méthode de l'interpolation linéaire de Rosendaal, cette dernière étant celle suggérée par les auteurs (310). Comme avantage, cette dernière ne serait pas affectée par l'augmentation de la fréquence des mesures de RNI (lors des périodes d'instabilité par exemple), contrairement à la méthode par fraction, car elle prend en compte le temps entre les résultats (311). Or, quel est l'impact du TIT sur la survenue de complications à long terme? En effet, l'impact du TIT sur la morbidité et la mortalité est indéniable, tel que démontré par plusieurs études avec une baisse des saignements, des événements TE et de la mortalité (15, 16, 312-314).

De façon intéressante, Butchart et al. ont notamment remarqué un risque 9 fois plus grand de PVE chez les patients avec haute variabilité d'anticoagulation suite à un RVM (15). Ils émettent alors comme hypothèse une déposition sous-clinique de thrombus sur l'anneau, créant ainsi un milieu de culture, ainsi que la possibilité que ces patients ne soient pas adhérents à la prophylaxie pour l'EI, et finalement que des antibiotiques pris par ces patients entraînent des interactions avec la warfarine. On comprend donc pourquoi la mesure du TIT est cruciale pour pouvoir comparer la warfarine entre les études. En effet, de faibles TITs seront associés à de mauvais résultats, indépendamment des autres facteurs présents dans

l'étude. C'est pourquoi les essais cliniques comme ceux qui ont comparé les NACO à la warfarine ont tous publié ces temps (17, 254).

Pour améliorer ce contrôle, l'utilisation de AVK à longue durée d'action est favorisée (warfarine ou phenprocoumon) (315). De plus, bien que peu d'attention semble portée à ce sujet, l'éducation et l'information que le patient reçoit lors de sa chirurgie ont des conséquences sur son contrôle futur de l'anticoagulation, association corroborée par plusieurs études (220, 316, 317). Il faut toutefois considérer le fait que l'adhérence fut mesurée de différentes façons dans ces études. Finalement, la méthode de surveillance fait une grande différence, sujet abordé en détail un peu plus loin.

### **2.9.8.2 Produits naturels**

En plus d'un nombre impressionnant de médicaments qui ont le potentiel de compliquer l'anticoagulation, les produits naturels sont aussi un fardeau. Leur usage est en hausse, au point que 50% des gens d'un sondage disaient avoir utilisé un produit naturel, et jusqu'à 20% de façon régulière (318). Un fait fort troublant est que jusqu'à 60% des patients ne vont pas faire part de cette utilisation à leur clinicien (319). Étant donné le peu de régulations concernant ces produits, et le manque d'information disponible, il est d'autant plus important de bien questionner les patients sur tout ce qu'ils prennent et de limiter autant que possible l'utilisation de produits naturels en concomitance avec un AVK. De plus, certaines substances qui ont démontré pouvoir diminuer la concentration de warfarine se retrouvent dans certains produits naturels, tels que le ginseng, l'ail ou le millepertuis commun (320).

L'INESSS suggère d'ailleurs une liste de ces produits dans son protocole d'anticoagulation avec la warfarine (309). On y retrouve justement certains produits peu discutés, mais communs, tels que la vitamine E, le gingembre, et le jus de canneberge. Une revue de littérature liste d'ailleurs la vitamine E comme ayant des rapports documentés d'une possible augmentation de l'effet de la warfarine (321). Il est important de cesser toute utilisation de produits naturels en concomitance avec un AVK, étant donné la longue liste de produits ayant des interactions documentées ou possibles.

### **2.9.8.3 Comédication**

Tout médicament qui peut inhiber ou potentialiser les enzymes impliquées dans le métabolisme de la warfarine va avoir un impact sur le RNI, la liste est en effet très longue. De plus, tel qu'on l'a vu, les personnes âgées sont particulièrement à risque vu la polymédication.

En additionnant le fait que ceux-ci sont plus à risque de saignement, une bonne gestion des interactions médicamenteuses avec la warfarine est cruciale pour ces patients. De plus, l'utilisation concomitante d'AINS ou de coxibs, très utilisés chez cette sous-population, accroît le risque de saignement, surtout les hémorragies digestives hautes (322). Wells et al. ont d'ailleurs dressé une liste de plusieurs médicaments selon qu'ils inhibent, potentialisent, ou n'ayant pas d'interaction avec la warfarine (304).

Au niveau de l'alimentation, comme nous l'avons vu, la vitamine K est au centre du mécanisme d'action de la warfarine. Les patients doivent donc éviter d'avoir des fluctuations dans leur alimentation riche en vitamine K, soit les légumes verts et les avocats en grande quantité (304). On recommande d'ailleurs une consommation régulière d'une quantité suffisante de vitamine K, et non l'abstention (225). Il est aussi possible de prescrire de la vitamine K en faible dose, en particulier pour les patients qui ont de la difficulté avec leur RNI ou qui ne prennent pas assez de vitamine K (323). De plus, Kim et al. démontrent qu'une plus grande consommation de vitamine K permet un meilleur contrôle de l'anticoagulation (324). Il serait donc important d'instruire les patients à avoir une consommation stable et suffisante d'aliments riches en vitamine K, et de leur donner une liste de ces aliments. Concernant l'alcool, certaines études n'observent pas d'interaction de l'alcool avec la warfarine (304), et l'on ne recommande pas en général l'abstention d'alcool chez ces patients, bien qu'on devrait surtout leur dire d'éviter les excès (225). L'American Heart Association suggère quand même de limiter la consommation (325). De plus, Roth et al. font état d'un risque deux fois plus élevé de saignement majeur pour les patients avec une surconsommation sévère ou modéré d'alcool ou prenant part à des excès épisodiques. Étonnamment, la warfarine a eu un « black box warning » en 2007 pour l'usage concomitant d'alcool; cet avertissement est retiré depuis pour manque de preuve.

#### **2.9.8.4 RNI cible et intensité de l'anticoagulation**

Ce sujet fut abordé précédemment, néanmoins il faut aussi comprendre que des saignements ou des TEs peuvent survenir même en RNI thérapeutique, c'est seulement une zone où le risque est moindre. D'ailleurs, une étude rapportait que seulement 44% des saignements avaient lieu à des RNI supra-thérapeutiques (326). Ce concept peut mettre en doute la validité de l'utilisation du RNI pour mesurer l'anticoagulation. En effet, le PT n'est pas influencé par les niveaux de plaquettes, de globules rouges et de facteurs IX, VIII et XI (327).

### **2.9.8.5 Adhérence au traitement**

Castellucci et al. ont justement étudié l'adhérence, mesurée avec le questionnaire de Morisky, de 500 patients sous ACO, dont 74% sous AVK. Leur analyse révèle que l'adhérence des patients sous AVK était de 56.2% et que les facteurs associés à une bonne adhérence sont l'âge, le sexe féminin, l'utilisation d'autre médicament, et le fait d'être retraité. Deux autres études avaient corroboré les facteurs du jeune âge et du sexe masculin associés à une moins bonne adhérence, en plus de rajouter le facteur de ceux qui n'avaient pas encore eu d'évènement TE (221, 290). En effet, Van Damme et al. ont étudié les connaissances et l'adhérence de 57 patients après un remplacement valvulaire mécanique (328). Au niveau des connaissances, ils rapportent que 44% des patients savaient que des selles noires indiquaient un possible problème, que 44% d'entre eux savaient que plus de 2 consommations d'alcool pouvaient potentialiser l'anticoagulation et que seulement 21% savaient que certaines vitamines pouvaient influencer la médication (328). Ce dernier constat est alarmant, étant donné l'impact important démontré de la consommation de vitamine K sur le contrôle du RNI. Les participants avaient plus de connaissances par rapport aux effets de l'anticoagulation, comme le fait que de manquer une dose augmentait le risque de TE, qu'il est mieux de prendre de l'acétaminophène lors de maux de tête et qu'il fallait éviter les sports de contact. De plus, ils n'ont pas trouvé de lien significatif entre l'adhérence et les connaissances. Nous avons déjà vu que certaines études démontraient un lien entre les connaissances et le TIT. Or la question serait de savoir si l'adhérence a un lien avec le TIT, puisque ce dernier a démontré être très important. Une étude a d'ailleurs répondu à cette question, démontrant qu'une mauvaise compliance était un facteur majeur d'instabilité de l'anticoagulation (208). Or, 73% de leurs patients qui étaient observants avaient un mauvais contrôle de leur anticoagulation. En d'autres termes, être adhérent n'est pas suffisant pour obtenir un bon contrôle de l'anticoagulation, mais ne pas l'être risque d'y nuire. Notons qu'une autre étude n'a pas observé d'effet entre l'adhérence et le TIT (329), ne nous permettant pas de tirer une conclusion définitive.

### **2.9.8.6 Temps depuis l'initiation du traitement**

Ce facteur a déjà été abordé lors de la discussion des NACO, retenons que les 90 premiers jours sont aussi associés à un risque plus élevé de saignement (330).

### **2.9.8.7 Fréquence des mesures**

Philips et al. suggéraient une fréquence d'au moins une fois par 4 semaines pour les patients stables, et d'au moins une fois par 2 semaines pour ceux qui étaient instables (331). En outre, on recommande d'augmenter la fréquence à plus d'une fois par semaine si le RNI est en dehors de la marge thérapeutique, lors d'un changement de dose ou d'état clinique, tandis que ceux qui sont hospitalisés devraient être suivis quotidiennement (225). De plus, lorsque les patients présentent des RNI thérapeutiques successivement, la fréquence peut être diminuée aux 12 semaines selon les lignes directrices 2018 de la Société Américaine d'Hématologie (332). Il n'y a donc pas de règles spécifiques, mais plus souvent semble mieux pour viser un bon contrôle de l'anticoagulation. En effet, lorsque mesuré chaque mois, 50% des patients sont dans le TIT, mais lorsque mesuré chaque semaine, 85% des patients le sont (333). Étant donné l'impact important sur la QDV d'une fréquence de suivi aussi élevée, la solution se trouve dans les prises de sang à domicile, sujet discuté ultérieurement.

Au Québec, l'INESSS propose notamment dans son protocole médical d'anticoagulothérapie avec la warfarine des suggestions de conduites à tenir lors de fluctuations de RNI selon le RNI cible, ainsi qu'une fréquence suggérée de 4 à 6 semaines selon la condition clinique lorsque le RNI est stable (309).

### **2.9.8.8 Génétique**

Malgré les conséquences importantes que peuvent entraîner des mutations dans certaines enzymes associées aux AVK, les lignes directrices ne recommandent pas de génétique lors de l'initiation d'un traitement avec warfarine (33). Ceci est vrai même pour le CYP2C9, le plus cliniquement pertinent vu son rôle de métaboliseur principal du plus puissant énantiomère (334).

Shaw et al. recommandent d'ailleurs de vérifier pour certaines mutations de VKORC1 ou de CYP2C9 pour tous les patients qui débuteraient un traitement à la warfarine, au cours des 2 premières semaines de thérapie ou suite à un saignement (335). L'indication du test génétique inclut tous les patients à risque augmenté de saignement, ceux qui présentent souvent des variations du RNI en dehors de la fenêtre thérapeutique ou ceux qui ont des événements indésirables sous la warfarine. Cette recommandation prend en compte les résultats de 2 études randomisées, EU-PACT qui a démontré qu'un dosage basé sur le génotype améliorerait le TIT (336), et COAG qui n'a pas montré de différence entre l'algorithme clinique

conventionnel et le génotypage (337). Il y avait en effet des différences importantes entre les deux études, mais c'est un sujet qui va au-delà des besoins du texte.

#### **2.9.8.9 Comorbidités**

Plusieurs maladies sont associées à un risque accru d'évènement TE, telles que l'insuffisance cardiaque, la fibrillation auriculaire, l'âge avancé, l'usage de tabac, la maladie coronarienne athérosclérotique, le diabète, l'hypertension artérielle et la présence d'antécédents d'AVC ou d'ICT (338, 339). Il va de soi que la présence concomitante d'une de ces maladies à la valve mécanique augmente le risque thrombogénique. D'autres maladies qui risquent d'entraîner des complications dans le contrôle du RNI sont les maladies hépatiques, le contrôle de la tension artérielle et les cancers (290).

#### **2.9.8.10 Âge**

Un bon nombre d'études ont en fait observé que l'âge est associé à un risque plus élevé de saignement (340). En effet, autant le risque de saignement que celui de TE tend à augmenter avec l'âge (242). Notons toutefois qu'il n'y a pas d'âge limite pour l'utilisation d'anticoagulant, bien que plusieurs études démontrent une sous-prescription de ce traitement pour les personnes âgées (243). Aussi, l'âge >65 ans lors de l'opération serait associé à une plus grande variabilité dans l'anticoagulation (15). Il est possible que cela soit expliqué par le fait que l'on doit donner une dose plus faible à ces patients qui ont un métabolisme plus lent.

#### **2.9.8.11 Sexe féminin**

L'effet du sexe sur la survenue de saignement varie entre les études de FA sous AVK, allant de pas de différences à une hausse du risque significative (290).

#### **2.9.9 Femmes enceintes**

La gestion d'une femme enceinte avec une valve mécanique est très complexe, il n'y a pas de traitement idéal. En effet, la warfarine est associée à des effets tératogènes potentiellement fatals au premier trimestre (principalement lorsque la dose quotidienne est supérieure à 5mg/jour), mais beaucoup moins durant les deux autres trimestres. Or, c'est l'ACO le plus efficace pour prévenir les évènements TEs chez la mère. Le compromis proposé par les lignes directrices américaines est de donner de l'héparine pendant le premier trimestre, pour minimiser les conséquences pour le futur, et de passer à la warfarine ensuite, pour diminuer les

risques chez la mère, et de retourner à l'héparine près du moment de l'accouchement (33). Ces dernières proposent d'ailleurs un algorithme de traitement. De plus, certains patients sont associés à un risque élevé de mauvais contrôle d'anticoagulation, par exemple les toxicomanes ou ceux avec des troubles psychiatriques. Il est donc important de considérer d'autres alternatives que la valve mécanique pour ceux-là, quitte à devoir réopérer le patient plus tôt.

#### **2.9.10 Méthodes de surveillance pour améliorer le contrôle de l'anticoagulation**

Il existe heureusement des techniques de gestion de l'anticoagulation permettant un meilleur contrôle de celle-ci et ainsi atteindre un meilleur TIT. Il y a en effet beaucoup de place à l'amélioration chez la plupart des patients, avec des TITs rapportés de 48 à 70% (16, 33, 341). White et al. suggèrent d'ailleurs de viser un TIT de 65 à 70%, une cible réaliste et accessible (16). Horstkotte et al. ont d'ailleurs observé une hausse du TIT de 48% à 89% en changeant la fréquence de la surveillance de 24 jours à tous les 4 jours à l'aide de l'automesure (341).

##### **2.9.10.1 Clinique d'anticoagulation**

Ce concept existe en fait depuis assez longtemps, avant même l'arrivée des dispositifs point de service (point-of-care, POC) d'anticoagulation. Ce sont en fait des cliniques, se situant dans des pharmacies, hôpitaux ou cliniques médicales, qui permettent un suivi de meilleure qualité que de simples prises de sang et une consultation de 5 minutes avec un médecin ou une infirmière (342). Ayant un plus gros volume de patients, ils acquièrent ainsi une plus grande expertise et sont donc plus aptes à gérer un patient sous warfarine, par exemple. C'est pourquoi ils ont démontré pouvoir augmenter le TIT par rapport au suivi usuel avec le clinicien (343, 344).

##### **2.9.10.2 Service d'anticoagulation par le pharmacien**

Ceci est un service propre au Québec. En fait, ce sont le Collège des Médecins du Québec (CMQ) et l'Ordre des Pharmaciens du Québec qui ont pris l'initiative de former des pharmaciens en anticoagulothérapie de 2005 à 2008: 3 150 pharmaciens ont suivi la formation (345). Notons l'importance du domaine législatif dans ce cas, car les pharmaciens doivent pouvoir faire des ajustements de posologie ainsi que prolonger ou ajuster l'ordonnance, ce qui est seulement possible pour eux depuis que la loi 41 fut entrée en vigueur en 2015. Avant cela, ils pouvaient amorcer, ajuster et surveiller un traitement, mais seulement à l'intérieur d'une ordonnance individuelle ou collective, et ce depuis 2002 (346). Autrement dit, depuis 2002,

les patients sous warfarine pouvaient aller chez un pharmacien pour prendre leur mesure de RNI si ce dernier s'était procuré le CoaguCheck ou un autre dispositif point de service de mesure du RNI (347). Depuis 2015, la gestion n'a plus besoin de sortir de la pharmacie, car le pharmacien lui-même peut faire les ajustements de posologie nécessaire. Cette méthode a d'ailleurs démontré être plus efficace que le suivi usuel avec le clinicien, notamment avec une amélioration significative du risque de saignement et de TE ainsi que du TIT (348). Selon des données récentes, 45% des pharmacies du Québec offriraient des services d'anticoagulation (349).

### **2.9.10.3 Dosages assistés par ordinateur**

Une étude récente a démontré que l'utilisation de programmes informatiques pour gérer les doses d'ACO permettait d'améliorer le TIT par rapport au dosage fait par le personnel médical expérimenté dans des cliniques d'anticoagulation et permettait aussi de prévenir certains événements cliniques dans certains sous-groupes de patients (350). Une autre étude démontre des résultats similaires chez des patients avec TVP, avec une baisse du nombre d'évènements cliniques de 24% et une amélioration du TIT.

Figure 3. Appareil point de service de mesure du RNI CoaguCheck®<sup>3</sup>

**Quatre étapes simples**

1. Introduire une bandelette réactive dans le lecteur (le système CoaguChek® INRange se met alors automatiquement en marche)
2. Obtenir une gouttelette de sang au bout du doigt à l'aide de l'autopiqueur CoaguChek® Softclic®
3. En l'espace de 15 secondes, appliquer la gouttelette de sang sur la bandelette (sur le côté ou sur le dessus)
4. Au bout d'une minute, la valeur INR est affichée à l'écran du dispositif



#### 2.9.10.4 Automesures

Tout d'abord, définissons les termes. Un patient est sous auto-contrôle (« self-management ») lorsqu'il prend ses propres mesures de RNI à la maison à l'aide d'un dispositif tel que le

---

<sup>3</sup> <https://diagnostics.roche.com/content/dam/diagnostics/ch/de/poc-point-of-care/ch-fr-CoaguChek%20INRange%20broschuere-08157588001.pdf>

CoaguCheck et interprète lui-même les résultats et fait ensuite ses propres ajustements de doses au besoin. L'auto-surveillance (« self-testing »), quant à elle, n'implique que la mesure du RNI par le patient qui communique ensuite les résultats à un professionnel de la santé d'une clinique ou d'une pharmacie. De plus, pour simplifier la discussion, le terme auto-mesure désigne les deux méthodes combinées. Une méta-analyse de Heneghan et al. fait le point sur l'automesure avec la warfarine, incluant l'auto-contrôle et l'auto-surveillance (333). Leur analyse démontre une baisse significative de la mortalité toute cause (OR=0.61) ainsi qu'une baisse significative des événements TE (OR=0.45) et des saignements majeurs (OR=0.65) pour l'auto-surveillance. Toutefois, pour l'auto-mesure combinée, ils obtiennent une plus grande réduction significative de TE (OR=0.27) et de décès (OR=0.37), mais pas de différence significative quant aux saignements majeurs. Ces résultats sont d'ailleurs corroborés par deux autres revues de littérature (351, 352). Il existe toutefois une difficulté lors de la comparaison de ces études. Premièrement, le groupe contrôle du suivi usuel peut varier énormément d'un groupe à l'autre, entre autres selon la fréquence du suivi, l'information donnée aux patients ou encore les patients eux-mêmes. Ensuite, les groupes d'autocontrôle aussi peuvent varier beaucoup selon la façon dont ils sont éduqués et suivis par la suite. Certaines stratégies, comme la Bad Oeynhausen abordée plus tôt, impliquent de nombreux mécanismes pour assurer le meilleur contrôle de l'anticoagulation possible. Malheureusement, ce n'est qu'une minorité des patients qui ont la volonté et la capacité de suivre de telles méthodes. Des études plus récentes démontrent des résultats qui vont toutefois dans le même sens que celle de Heneghan et al. avec une baisse significative de la mortalité toute cause à 5 ans pour l'auto-contrôle comparativement à la méthode usuelle (HR=0.49) pour des patients avec une valve mécanique, mais une baisse non significative du risque de TE et de saignement majeur (353). En 2015, Koertke et al publient des résultats provenant d'un groupe de patient suivis par télémédecine et comparant différentes cibles de RNI, soit un premier groupe visant une cible de 1.6 à 2.1 avec un seul suivi par semaine, un autre avec la même cible, mais 2 suivis par semaine et finalement un groupe ayant comme cible un RNI de 1.8 à 2.8 ; l'essai randomisé ESCAT III (301). Leurs analyses démontrent une différence significative entre les groupes sur le plan des saignements majeurs, soit une probabilité de ne pas avoir de saignements majeurs à 2 ans de 98.6% 99.1% et 96.3%, respectivement. Il n'y avait néanmoins pas de différences significatives en matière de TE. Ceci démontre qu'un suivi rigoureux de l'anticoagulation permet de réduire le risque de saignement, et corrobore les faits

qu'une cible plus basse peut être suivie sans pour autant augmenter le risque de TE. Notons toutefois que ces résultats incluent des patients avec remplacement de valve mitrale et mitro-aortique, quoique la majorité des cas dans chaque groupe était des RVA (environ 80%) (301). Une autre étude randomisée a démontré un TIT significativement plus élevé pour l'auto-contrôle par rapport au suivi usuel ; en termes de qualité de vie, l'auto-contrôle affichait de meilleurs scores pour la composante physique seulement (354). Une autre étude corrobore d'ailleurs ses résultats de QDV améliorée avec l'auto-contrôle (351). Mair et al. obtinrent une survie significativement supérieure pour l'auto-contrôle jusqu'à 10 ans, une satisfaction et une qualité significativement meilleure, mais pas de différence significative en termes de saignements majeurs ou de TE (355). Ces conclusions sont à l'instar d'une revue de plusieurs revues systématiques, qui concluent, pour l'auto-contrôle uniquement et non pour l'auto-surveillance, en une baisse de TE de l'ordre de 40 à 50% ainsi qu'une amélioration de la survie de 30 à 50% (356). Les travaux de Matchar et al. supportent la notion que l'auto-surveillance simple ne se traduit pas en une amélioration du risque de saignements, d'AVCs ou de la survie (357). Notons que ces études ne sont pas toutes constituées de cohortes de patients avec valves mécaniques, limitant la comparaison. Le grand problème dans tout cela, c'est d'abord la formation pour les patients qui désirent entamer un problème d'auto-contrôle. Il faut en effet que les centres trouvent le temps pour les former. Il y a également une barrière de coût. L'appareil le plus utilisé, le CoaguCheck, coûte environ 500\$, et chaque bandelette coûte 8,33\$ chacune, montant que les patients doivent déboursier à chaque mesure de RNI (358). Dans un monde idéal, la RAMQ aurait remboursé les machines ainsi que les bandelettes à ceux qui le désireraient, étant donné que l'auto-contrôle a démontré être supérieur en termes de qualité de vie, de mortalité, et peut-être en termes d'une baisse du risque de saignements et de TE. Les conséquences indirectes d'une qualité de vie améliorée sont tangibles, la diminution du risque d'hospitalisation pour des événements majeurs peut faire sauver beaucoup d'argent au système, et le temps passé à gérer ces patients peut être utilisé ailleurs. Malheureusement, les ressources sont très limitées dans le système de santé. C'est donc dans cet esprit de prix-efficacité, et non de simple bénéfice-risque, que le gouvernement a évalué les options. Ceci est le mandat de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) pour le Canada, à l'exception du Québec où le rôle en tient à l'Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux (INESSS). Malheureusement, l'usage de coagulomètres portables n'a pas démontré être coût-effectif, c'est pourquoi la RAMQ ne

rembourse maintenant que les bandelettes de mesure (347). Il faut toutefois se questionner à savoir à quel point ces agences prennent en compte certains critères. Premièrement, il y a la composante sociétale, soit le temps perdu par les patients pour le déplacement et par les professionnels de la santé pour le suivi. Il y a ensuite l'impact non négligeable du suivi usuel sur la qualité de vie ainsi que la baisse démontrée du risque de TE pour l'autocontrôle, qui entraîne conséquemment une baisse du nombre d'hospitalisations. Tout de même, de nombreux pays ont pris une décision différente en autorisant le remboursement des appareils et des bandelettes, tels que le Danemark, les Pays-Bas, l'Allemagne, pour certains patients en Grèce, pour ceux de moins de 18 ans en France ainsi que la Suisse (359).

Il y a donc plusieurs façons de faire le suivi, or, laquelle choisir ? Tel que rapporté par le Rapport d'évaluation sur l'utilisation des coagulomètres portables pour le suivi de l'anticoagulothérapie orale du CHUQ : « Une diversité de modèles d'organisation du suivi du RNI pourrait ainsi coexister au sein d'une même région en vue d'optimiser l'usage des ressources d'analyse de laboratoire et celles des appareils portables [...] Le choix d'un ou plusieurs modèles d'organisation implique également la prise en considération des ressources humaines et matérielles disponibles de même que des préférences des patients et de leurs proches » (360). En effet, certains patients pourraient préférer un suivi en pharmacie, d'autres l'auto-contrôle, et certains vont préférer l'option gratuite d'aller à l'hôpital.

Il existe aussi d'autres méthodes de surveillance utilisant les technologies. Christensen et al. ont utilisé internet, où les patients publiaient leurs résultats de RNI en ligne, permettant aux cliniciens de leur répondre en quelques heures avec le dosage recommandé (361). Ce système, aussi appelé télémédecine, s'est soldé par une hausse du TIT de 72 à 79%, ainsi qu'une meilleure compréhension de l'anticoagulation et de ce qui l'influence.

Une récente étude randomisée contrôlée du Danemark compare justement l'auto-contrôle à l'auto-surveillance après une période de 10 mois (362). Une particularité de l'étude est que le groupe autocontrôle est composé de patients qui étaient sous autosurveillance auparavant et que ce groupe avait 1.1 interaction par mois par télémédecine, comparativement à 4.2 interactions par mois pour le groupe auto-surveillance. Par conséquent, ils ont démontré qu'il est sécuritaire de passer d'une méthode vers l'autre, avec l'absence de différence significative entre les groupes sur le plan du RNI moyen ou de la fraction du temps passé dans l'intervalle thérapeutique, malgré la baisse importante de fréquence d'interactions avec le patient.

### **2.9.11 Évaluation du risque de saignements et d'autres évènements**

Il peut être pratique d'évaluer le risque de saignement et de TE du patient lors de l'initiation d'un traitement avec un AVK, étant donné le grand nombre de facteurs qui les influencent et pour lesquels on a peu de contrôle. À cette fin, il existe certaines échelles de prédiction de leur risque à long terme. Malheureusement, celles-ci ont surtout été conçues pour les patients en FA, les facteurs qui s'y trouvent sont donc ceux qui ont prouvé être significativement associés à un plus grand risque de morbidité chez ces patients. Ils incluent notamment le CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc pour le risque d'AVC, et le HAS-BLED ou l'HEMORR<sub>2</sub>AGHES pour le risque d'hémorragies. De plus, certains chercheurs ont tenté de faire des échelles spécifiquement pour les patients traités avec la warfarine. En effet, Beyth et al. ont développé l'Outpatient Bleeding Risk Index, qui était supérieur aux cliniciens pour prédire le risque de saignement majeur (363). Les auteurs soulignent d'ailleurs le fait que les prédictions des cliniciens étaient souvent erronées par rapport au risque prédit. De façon intéressante, le groupe utilisé pour dériver leur échelle comportait 57% de prothèses mécaniques comme indication de traitement. Il serait donc possible en théorie d'utiliser leur outil pour les patients à la suite d'un mRVA. Ceci étant dit, le besoin est évidemment plus grand de stratifier le risque de saignement chez les patients avec FA, car le traitement avec ACO n'est pas obligatoire d'emblée, contrairement aux patients avec une valve mécanique. L'utilité d'identifier des facteurs de risque chez ces patients est donc dans un but d'ajustement au niveau de la gestion de l'anticoagulation, l'intervalle cible du RNI par exemple, ou d'éviter l'utilisation concomitante d'aspirine, et non du besoin ou non d'anticoaguler.

D'un autre côté, Butchart et al. ont aussi mis au point une échelle pour évaluer le risque thromboembolique à la suite d'un remplacement de valve cardiaque (364). Ces derniers soulignent notamment le fait que les facteurs liés au patient font une grande différence sur le plan du risque de TE, et qu'il est donc important de faire attention lors de la comparaison des risques de TE à long terme entre différentes séries de patients, limitant ainsi la pertinence des méta-analyses.

Au niveau de la survie, plusieurs échelles de score sont utilisées, telles que l'Euroscore, le score STS et le score Aus-AVR (365), sujet qui va au-delà des besoins du texte. Au Québec, dans son protocole médical de la warfarine, l'INESSS dresse une longue liste de facteurs de risque de thromboembolies et de saignements (309).

## **3. Problématique, objectifs et hypothèses**

### **3.1 Problématique**

Pour le remplacement de valve aortique, l'utilisation des valves mécaniques est en baisse, même chez les jeunes adultes, au profit des prothèses biologiques et de la procédure de Ross. Ceci semblerait justifié par la publication de risque augmenté de saignement majeur et de thromboembolie ainsi qu'un certain impact sur la qualité de vie, surtout en conséquence du traitement anticoagulant que les patients doivent prendre à vie. Il y a toutefois peu de données adressant ces éléments de façon spécifique chez les jeunes adultes ayant subi un RVA mécanique à l'aide d'un suivi à long terme. De plus, il existe peu d'information sur l'impact à très long terme sur la qualité de vie suite à cette opération.

### **3.2 Objectifs**

À l'aide d'un suivi rétrospectif à long terme, le but de l'étude était d'évaluer les conséquences en matière de morbidité et mortalité suite à un RVA mécanique chez des jeunes adultes. Ceci fut réalisé entre autres en mesurant l'incidence, la sévérité et l'impact de saignement majeur ainsi que la qualité de vie suite à un remplacement de valve aortique mécanique. Ces informations permettront de mieux informer les patients pour leur permettre de faire un choix de prothèse mieux éclairé.

### **3.3 Hypothèse**

La valve mécanique serait associée à un risque augmenté de saignement et de thromboembolie majeurs, mettant la vie en danger, et elle aurait un impact significatif sur la qualité de vie pour toute la vie du patient. Ceci fait en sorte que des alternatives comme la procédure de Ross ou une bioprothèse -même en bas âge- pourraient être mieux adaptées pour les jeunes adultes en santé ayant besoin d'un remplacement de valve aortique.

## **4. Méthodologie**

### **4.1 Population de patients**

Les patients de l'étude consistent en tous les remplacements de valve aortique (RVA) mécaniques, isolés, électifs à l'Institut de Cardiologie de Montréal (ICM) de 2000 à 2015, chez les jeunes adultes (définis comme étant de 18 à 65 ans). Les patients suivants ont été exclus car chacun de ces facteurs était considéré avoir un impact potentiellement direct sur le pronostic vital, sur l'anticoagulation et sur la qualité de vie du patient à long terme:

Ceux dont la chirurgie était urgente

Ceux avec toute procédure associée, incluant un élargissement de l'anneau, un pontage coronarien, un remplacement ou une réparation d'une autre valve, une opération de l'aorte, la fermeture d'un défaut auriculaire ou ventriculaire et une procédure de Maze

Ceux avec un antécédent de chirurgie cardiaque

Ceux dont l'étiologie de la lésion valvulaire était l'endocardite infectieuse.

Le nombre final de patient de la population à l'étude était de 540 patients consécutifs. Durant la période de l'étude, il y a eu 583 RVA avec prothèses mécaniques et 1212 avec prothèses biologiques effectués à l'ICM. La valve mécanique était le remplacement de choix pour les jeunes patients en santé jusqu'à environ 2012, où son utilisation a diminué au profit de la procédure de Ross.

### **4.2 Opération**

Les patients ont tous reçu une valve mécanique de type bi-feuillets, et le modèle était laissé au choix du chirurgien. La prothèse en question était soit une Carbomedics (84%), une St-Jude Regents (10%), une Medtronic advantage (2%) ou une valve On-X (4%). Durant la période de l'étude, un total de 12 chirurgiens ont effectué l'opération, mais 6 d'entre eux ont réalisé environ 75% d'entre elles.

### **4.3 Anticoagulation**

À partir du 2<sup>e</sup> jour postopératoire, le traitement à la warfarine fut débuté selon le calendrier proposé. Le patient recevait son congé lorsque le RNI devenait stable à l'intérieur de l'intervalle cible (INR entre 2-3, cependant avant 1999 on visait 2,5-3,5). Il n'y avait donc pas

de pont avec l'héparine. Au moment du dernier suivi, le RNI cible était entre 2.5 et 3.5 pour 89% des patients et 75% d'entre eux ne prenaient pas d'aspirine faible dose. Ceux recevant une valve On-X avait toutefois une cible de 2.0 à 3.0 pour les 3 premiers mois et 1.5 à 2.0 par la suite. Suite au congé, le suivi du traitement était confié au médecin de famille et/ou au cardiologue du patient. La méthode de surveillance de l'anticoagulation variait selon les choix du patient. Seulement 5.5% d'entre eux étaient sous autocontrôle et 5.0% sous auto-surveillance, 29% allaient en pharmacie communautaire pour la mesure du RNI et communiquaient ensuite avec le pharmacien ou leur médecin de famille, 37% avaient un suivi et une prise de sang à l'hôpital et 21% à une clinique médicale et enfin 2.5% d'entre eux avaient des visites à domiciles.

## **4.4 Suivi**

### **4.4.1 Données**

Les données de suivi à long terme proviennent en grande partie de dossiers patients archivés de l'Institut de Cardiologie de Montréal. Ceux-ci représentaient des visites en clinique externe ou des entrevues téléphoniques, ou encore des dossiers d'hospitalisations pour les événements majeurs. À la fin de la période de collecte de l'étude, tous les patients furent systématiquement contactés directement pour un dernier suivi téléphonique. Lors de cette entrevue, un investigateur unique (MOC) a passé un questionnaire spécifique relié aux valves comprenant 7 questions tel que proposé par Perchinsky et al. (192) dans le but d'évaluer l'impact sur la qualité de vie ainsi que la satisfaction générale du patient par rapport à l'anticoagulation et la valve mécanique. Si une des questions était mal comprise, la même explication fut fournie à tous les patients. Les issus primaires étaient la survenue de saignement majeur ainsi que la qualité de vie telle que rapporté par le questionnaire spécifique aux valves. Les issus secondaires étaient la survie à long terme ainsi que tous les événements indésirables majeurs reliés aux valves. Les causes de décès furent obtenues dans le dossier des patients, si disponibles. Le cas échéant, la famille a également été contactée. Les patients furent censurés lors de la survenue de l'évènement s'il y avait lieu ou lors du dernier suivi, le cas échéant.

### **4.4.2 Définition des variables**

#### Thrombose

Tel que rapporté par les lignes directrices, la thrombose a lieu lorsqu'un thrombus qui n'est pas causé par une infection est attaché près ou à la valve implantée et occlut une partie du flot sanguin, interfère avec la fonction de la valve, ou est suffisamment large pour nécessiter un traitement (235).

### Saignement

Cette définition est plus complexe, car il y en a plusieurs. Les lignes directrices de 2008 de la STS/AATS/EACTS pour les interventions valvulaires cardiaques suggèrent de classer comme étant majeur tout saignement qui entraîne un décès, une hospitalisation, une lésion permanente, ou l'utilisation de transfusion. Ils recommandent aussi de ne pas tenir compte des saignements qui ont lieu lors d'opérations ou de traumatismes majeurs, mais d'inclure ceux de traumatismes mineurs. La distinction entre ces grades de traumatismes n'est toutefois pas spécifiée. D'un autre côté, l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) suggère la définition suivante : tout saignement qui entraîne une perte d'hémoglobine de  $>2$  g/L, le besoin de  $\geq 2$  transfusions, un décès, ou une hémorragie symptomatique dans un lieu critique. Ils jugent en effet qu'utiliser le critère du saignement qui entraîne une hospitalisation est inutile et peut entraîner un biais, car l'admission à un hôpital dépend de plusieurs critères indépendants de l'hémorragie, comme le support de la communauté, la disponibilité des lits et la présence d'autres comorbidités (183). Ils expliquent aussi que si le saignement est assez important pour nécessiter une hospitalisation, cela se reflètera dans leurs critères. De plus, certaines études, surtout les plus anciennes et précédant les lignes directrices abordées plus tôt, utilisent un système de gradation. Il faut donc prendre cela en compte lorsqu'on compare les risques d'hémorragies à long terme avec ces études.

### Dysfonction structurelle valvulaire (« structural valve deterioration », SVD)

Ce terme réfère à tout changement intrinsèque à la valve, incluant l'usure, une fracture, la calcification, un débarquement des pivots, une déchirure des feuillets, un défaut dans les lignes de sutures des composantes de la valve. Il inclut aussi tout défaut au niveau des feuillets d'une valve réparée (235).

### Dysfonction non structurelle

Ce terme réfère ici aux anomalies extrinsèques à la valve, mais qui entraînent une sténose ou une régurgitation de celle-ci, ou encore de l'hémolyse, excluant les causes infectieuses et les thrombi. Les causes peuvent être une obstruction par pannus, par du tissu ou par des sutures, par une fuite paravalvulaire, par une disproportion patient-prothèse (patient-prosthesis

mismatch, PPM), par une fuite résiduelle ou encore par une obstruction après l'implantation d'une valve ou une réparation, ou encore une anémie hémolytique intravasculaire cliniquement importante (235).

#### Évènements thromboemboliques

C'est en effet sous ce terme qu'on désigne la formation de thrombus dans plusieurs études, néanmoins certaines incluent les thromboses valvulaires, indépendamment du fait qu'ils entraînent une embolie subséquente ou non. Pour nous, ce terme signifie donc toute embolie, excluant les thromboses valvulaires. Le terme embolie est défini dans les lignes directrices comme incluant les évènements neurologiques et ceux non neurologiques (235). Les évènements neurologiques comprennent les AVC, soit un déficit prolongé de plus de 72 heures ou permanent, ainsi que les ICT, soit des symptômes complètement réversibles de courte durée. S'il y a toutefois preuve de lésion cérébrale à l'imagerie, on classera l'évènement comme un AVC. Si plusieurs évènements neurologiques surviennent dans un court laps de temps, ceux-ci sont rapportés séparément. Pour les embolies non-neurologiques, soit périphériques, on précise les sources non-thrombotiques soient exclues (provenant de plaques athéromateuses par exemple), ainsi que les infarctus du myocarde à moins qu'il y ait une preuve d'embolie coronarienne (235).

#### Évènements précoces

Tous les évènements précoces, soit survenant en dedans de 30 jours suivant l'opération, furent définis selon les lignes directrices valvulaires (235), sauf pour les saignements majeurs. Ceux-ci furent définis selon les critères chirurgicaux de l'ISTH pour rester conséquent avec la définition utilisée pour les saignements majeurs à long terme.

### **4.5 Présentation des résultats de morbidité et mortalité**

En ce qui concerne l'aspect méthodologique de la présentation des mesures de suivis à long terme, il y a plusieurs façons de les présenter. Il est donc important d'en connaître les différences, pour choisir celles qui sont les plus pertinentes, et faire des comparaisons valables.

## **4.5.1 Mesures de risque**

### **4.5.1.1 Le risque par rapport au taux incident**

Tel qu'expliqué par Edmunds et al. (270), les taux incidents (TI) (linéarisés) impliquent que le risque est constant tout au long du suivi des sujets à risque du dénominateur. C'est simplement le nombre d'évènements observés sur le nombre de patients-années total (235). On l'exprime d'ailleurs en « x/100 patients-années » ou en « % par patients-années » (ppa). Or, nous avons vu que certaines études démontrent que le risque de saignement pourrait varier selon le temps postopératoire, mais il en est de même pour le risque de thromboembolie, plus élevé dans les premiers mois suivants la chirurgie. Ceci démontre donc l'importance d'avoir de longs suivis lors de l'utilisation de ces risques incidents pour mitiger les différences de risque, ou encore mieux d'analyser si ce dernier change avec le temps.

Le risque global, quant à lui, correspond seulement au nombre d'évènements observés sur le nombre de sujets à risque au début de la période d'observation. Il ne prend seulement en compte que le temps entre l'opération et la survenue du premier évènement. La survie lui fait donc compétition et la mesure ne prend pas en compte les évènements subséquents. De plus, on assume que tous les patients ont un suivi complet tout le long de l'intervalle, ne prenant pas en compte les pertes au suivi. En analyse de survie, l'utilisation du complément est préférée, soit la probabilité de ne pas avoir l'évènement après tant d'années (366).

### **4.5.1.2 Survie sans l'évènement « Survival free from » par rapport à la probabilité de ne pas avoir l'évènement « freedom from »**

Le risque, ici présenté sous forme de complément, peut en effet être analysé de deux façons différentes. Plus rarement utilisé, la « survie sans l'évènement » fait référence au concept que la mort et la survenue d'un évènement sont des évènements compétitifs, donc plus un patient survit longtemps, plus il a de chance que l'évènement survienne, et vice-versa. Par exemple, si le risque de ne pas avoir de ré-opération est de 80% à 10 ans, cela signifie que le patient a 20% de chance d'avoir une ré-opération après 10 ans faisant suite à son opération initiale. Tandis que pour la survie sans ré-opération, cela signifierait que 20% des patients sont soit morts ou réopérés après 10 ans. Cette statistique prend donc en compte la survie. Étant donné que la mort empêche réellement la survenue de l'évènement, on pourrait croire que la survie sans évènements est plus appropriée. Or, les objectifs des études sont souvent de caractériser les

valves elles-mêmes et moins les patients, ce qui en fait en sorte que le risque de ne pas avoir l'évènement est utilisé plus souvent.

#### **4.5.1.3 Le risque actuel par rapport à celui actuariel**

Les risques peuvent être calculés de deux façons différentes, soient incidents ou prévalents. Le risque actuariel indique un nombre de patients, et non d'évènements (367). On ne compte donc qu'un seul évènement par patient, soit le premier qui arrive. Le risque actuel, aussi appelé incidence cumulative, correspond à la probabilité que le patient ait l'évènement (235). C'est donc un risque centré sur le patient, donc plus approprié pour décrire des risques liés au patient (366). En effet, ce dernier veut savoir son risque de développer l'évènement au cours de sa vie, et moins la probabilité que sa valve soit correcte dans 10 ans.

Le risque actuariel quant à lui assume que les patients sont immortels (366). Il nous donne donc plus le risque qu'il arrive quelque chose à la valve. Une version alternative de voir la situation est de dire qu'on assume que tout patient qui meurt avant l'évènement avait autant de chance de le développer lorsqu'il était en vie que ceux qui ont eu l'évènement (368). Le problème associé à cette assumption est que la mortalité doit être indépendante du risque de l'évènement mesuré, ce qui est rarement le cas dans le domaine cardiovasculaire, notamment pour le risque de ré-opération ou de SVD. Il existe toutefois des techniques pour corriger le risque mesuré pour prendre compte de cette dépendance, telle que l'Inverse probability weighting (IPW). De plus, cela fait en sorte que le risque actuel peut être surestimé, estimant plus d'évènements qu'il ne va en réalité survenir.

En résumé, selon certains, il serait mieux d'utiliser la méthode actuelle pour présenter un risque associé à une valve, et la méthode actuarielle pour un risque associé au patient (235). Toutefois, il faut avoir en tête le but de l'étude. Si l'on veut analyser les performances à long terme de la valve, on veut le plus possible éviter les biais de confusions causés par des facteurs de risque différents des patients composant les échantillons des différentes études. En effet, plus il y a de facteurs de risques, plus il sera difficile de les contrôler, et plus la conclusion peut être biaisée. Dans un monde idéal, on éliminerait toutes les variables différentes entre les cohortes autres que la valve. L'approche actuelle peut donc risquer de diminuer la validité externe de l'étude, et ainsi la comparabilité, en analysant le risque que les patients de l'étude ont, et non les performances de la valve elle-même (368). Elle est mieux appropriée pour indiquer le risque par rapport au patient, néanmoins les patients diffèrent trop entre eux pour

qu'on puisse appliquer les résultats associés aux patients d'une étude à un patient différent. C'est pourquoi on retrouve dans la grande majorité des études des résultats présentés sous forme actuarielle. Il est aussi possible de présenter systématiquement les deux valeurs, pour maximiser les comparaisons.

#### **4.5.1.4 Évènements enregistrés lors de suivi ponctuel**

Il faut préciser que ce type d'évènement est difficile à analyser. C'est le cas par exemple de l'incidence de développer une insuffisance aortique ou une disproportion patient-prothèse. En effet, ces évènements sont silencieux pour la plupart, et nécessitent une échocardiographie pour les détecter. Malheureusement, il peut y avoir un grand laps de temps entre le moment où l'évènement s'est réellement manifesté et le moment où le diagnostic a été posé, également appelé « aliasing » (235).

#### **4.5.2 Mesure de la qualité de vie**

Le concept de qualité de vie est assez récent, sa mesure était quelque chose de quasi-inexistante aux débuts des années 1980. Le groupe de Qualité de vie de l'Organisation Mondiale de la Santé l'a d'ailleurs défini comme suit: « La qualité de vie est un concept large multidimensionnel qui inclut plusieurs évaluations subjectives autant positives que négatives d'aspects de la vie » (traduction libre) (369). On se rend compte que c'est une définition assez générale, mais c'est exactement ce qu'est la QDV. Or, ceci n'est qu'un exemple des nombreuses définitions qu'on peut lui donner et qu'on retrouve dans la littérature. Une fort intéressante est celle de Calman (370): « l'étendue à laquelle nos attentes et ambitions sont reliées à l'expérience » (traduction libre), qui suggère d'ailleurs que les buts des soins médicaux devraient être de réduire cet écart entre les attentes et les réalisations. La QDV est en effet beaucoup plus complexe à définir que la morbidité et mortalité, mais lorsqu'on parle de santé à un patient, ce dernier ne va pas spécifiquement penser à sa survie sans ré-opération à 15 ans. En fait, chaque personne risque d'avoir une perception particulière de l'impact de sa maladie et de ses traitements sur sa vie. Paul a d'ailleurs utilisé un questionnaire centré sur le patient et une des questions était de savoir ce que les termes qualité de vie représentaient pour eux (371). En fait, 73% des patients ont répondu autour du thème du fonctionnement physique, organisé autour du fait de pouvoir faire quelque chose de particulier. Seulement 20% des répondants ont associé la QDV à la santé mentale ou spirituelle. Le nombre de patients était toutefois très faible, on ne peut donc en retirer de conclusion claire, mais une

réflexion intéressante néanmoins. D'ailleurs, la définition de la QDV était plutôt négative aux États-Unis jusqu'à récemment, se concentrant sur ce qui affecte négativement la santé des gens en termes de morbidité et ainsi négligeant les impacts plus personnels en termes d'handicaps ou de manque d'accès à des ressources par exemple (372). Il existe aussi le concept de QDV liée à la santé (QDVLS), dont la définition a changé avec le temps. Elle inclut maintenant les aspects de la QDV qui affectent la santé physique ou mentale. Elle peut être décrite au niveau individuel et au niveau communautaire; le CDC décrit d'ailleurs la QDVLS comme étant « la perception individuelle ou d'un groupe de sa santé physique ou mentale avec le temps » (372). Au niveau individuel, elle inclut la perception physique et mentale de sa santé et de ses corrélats, incluant sa condition et le risque de santé, son statut fonctionnel, le support social ainsi que le statut socio-économique. Au niveau communautaire, elle inclurait les ressources, les conditions, la réglementation et les pratiques qui influencent la perception de la santé populationnelle et le statut fonctionnel (373). La santé n'est en fait qu'une partie de la QDV, excluant donc des éléments comme le travail, la famille, l'environnement, l'éducation, etc. C'est pourquoi certains auteurs vont aussi mesurer ces éléments à l'aide de questionnaires séparés, tel que Ruel et associés lorsqu'ils analysaient le statut d'emploi et l'état matrimonial (230). La QDVLS est un concept important, car c'est ce qu'on mesure en grande majorité avec les tests génériques étant donné qu'il englobe mieux les éléments qui sont affectés par la maladie et les soins apportés. Une définition aussi large implique nécessairement qu'il soit difficile de la mesurer.

Nous allons bientôt passer en revue les différents tests. Or avant cela, soulignons l'importance d'évaluer la QDV. Idler et al. rapportaient que le statut de santé auto-rapporté a prouvé être un plus puissant prédicteur de mortalité que plusieurs mesures objectives de santé (374). L'hypothèse expliquant ceci est que les gens risquent de consulter surtout lorsqu'ils ne se sentent plus en santé, soit quand leur QDVLS est atteinte. De plus, la QDV est autant reliée aux maladies chroniques auto-rapportées qu'à leurs facteurs de risques. Elle permet aussi d'apporter un point de vue différent à la maladie, d'identifier des sous-groupes plus affectés que d'autres, de guider des interventions pour justement améliorer la situation de ceux plus à risque ou plus atteints. Puis, d'après la définition, elle permet de mesurer des concepts impossibles à mesurer avec les techniques habituelles. Il faut en effet avoir des questionnaires spécifiquement conçus pour mesurer la QDV ou la QDVLS. Finalement, le point central de tout cela consiste au fait que les patients n'ont pas les mêmes priorités que l'équipe soignante.

C'est d'ailleurs la raison pour laquelle la médecine moderne implique de plus en plus le patient au centre des décisions, car on s'est rendu compte que c'était primordial pour assurer à ce dernier un soin dont il sera satisfait ; pour connaître ses préférences, il faut le lui demander. Bien que peu de chercheurs remettent en doute la validité de mesurer la QDV, plusieurs se questionnent quant à la méthode de la mesurer, remettant même en question les résultats qu'on obtient avec les tests actuels. Il faut en effet particulièrement faire attention à la définition de ce que chaque outil mesure, car lors de leur publication, les termes statut fonctionnel, statut de santé et qualité de vie étaient souvent interchangeables, comme rapporté par Gill et al. (375). Ces derniers soulignent d'ailleurs un enjeu important lors de la mesure subjective du bien-être, soit que son interprétation par le patient serait influencée par des facteurs psychologiques non reliés à la santé, et qu'elle peut donc changer avec le temps. Ils distinguent d'ailleurs l'évaluation subjective de celle qui est objective. Les mesures objectives vont faire référence à la possibilité de mesurer des réalisations concrètes, telles que donner un cours à l'université pour l'aspect mental ou construire un mur pour la composante physique. Au niveau subjectif, c'est comment le patient perçoit ou réagit face à leur santé et d'autres aspects non médicaux de leur vie (375). C'est plus ce qu'on appelle le bien-être, et inclut au niveau physique les inconforts occasionnés par les symptômes, ou l'absence de ceux-ci ainsi que la satisfaction générale de la santé physique (376). Le bien-être mental, quant à lui, correspondrait à l'absence de détresse psychologique et peut inclure le support social et les attaches émotionnelles (376). Bref, les questionnaires de QDV peuvent tenter de mesurer chacune de ces composantes, physiques ou mentales, subjectives ou objectives.

De plus, étant donné la difficulté inhérente à mesurer ces concepts, il est très important de se baser sur des tests qui ont fait leurs preuves, donc qui ont pu être validés, et ce dans la langue et le contexte médical dans lequel le test sera utilisé, si possible. Pour la validation, la comparaison est le meilleur outil, et l'objet de la comparaison dépend évidemment de la modalité de la QDV. Par exemple, pour valider le fonctionnement physique on peut voir s'il y a une corrélation avec une mesure objective, telle que l'échocardiographie à l'effort (377). Notons toutefois que peu de tests ont le mérite d'avoir eu de telles validations (378).

Or, comment déterminer quelle mesure est la plus appropriée pour notre situation ? Certains affirment qu'il faut mesurer le bien-être subjectif, car la QDV est subjective de façon inhérente (375, 379). Gill et al. affirment d'ailleurs que la QDV ne peut qu'être déterminée par l'opinion des patients et en remplaçant ou en ajoutant les résultats des instruments offerts par les

experts (375). Heureusement, les résultats de tests comme ceux du SF-36 ont une corrélation avec des tests psychiatriques communs, rendant ceux-ci valides (380). Une particularité des mesures subjectives est qu'il faut savoir que le profil de réponses varie selon l'état matrimonial, le niveau d'éducation, le revenu, la race et même le milieu géographique, en plus des facteurs psychologiques du patient (377). En effet, il faut s'attendre à ce que le patient modifie sa réponse pour mieux paraître (381). Un autre concept particulièrement intéressant est le changement avec le temps. Des études démontrent effectivement que les patients atteints de cancer peuvent ressortir avec une QDV supérieure au groupe contrôle avec le temps, entre autres parce qu'ils apprécient mieux chaque journée, sentent une plus grande force de caractère et ont une meilleure estime d'eux-mêmes (382), soit un phénomène d'adaptation psychologique qui est associé à plusieurs maladies chroniques (383).

Au niveau des questionnaires génériques qui mesurent la QDVLS, le plus utilisé est le SF-36. Or, dans les études qui seront discutées, on retrouve aussi le SF-12 et le EQ-5D/EQ-VAS. Leurs avantages découlent du fait qu'ils permettent une comparaison facile entre différentes populations ou maladies, justement en raison de leur importante utilisation, mais aussi à cause du fait qu'ils sont souvent validés dans un très grand nombre de langues et de pays (384). Leurs désavantages sont surtout causés par le fait qu'ils ont plus de difficulté à observer des variations de score avec le temps, soit un problème de sensibilité (385). Des exemples de ces tests sont le SF-36, soit le plus utilisé et le SF-12, une version raccourcie du SF-36 rapportant seulement le score physique et mental sans les sous-échelles.

Viennent ensuite les questionnaires spécifiques. La force de ceux-ci correspond à la faiblesse des tests génériques : ils sont mieux adaptés pour détecter des différences plus subtiles dans le temps, entre des sous-groupes de la même maladie ou entre différents niveaux d'interventions. Étant donné qu'ils sont très spécifiques, la comparaison entre différentes maladies est impossible. Ils répondent donc à des questions complètement différentes des tests génériques, et c'est pourquoi on observe parfois une utilisation concomitante des deux types de tests. Voici quelques exemples : le questionnaire spécifique aux valves de 7 questions, le « Cardiac Anxiety Questionnaire », le questionnaire pour mesurer l'adhérence de Morinsky, etc. Il existe aussi le « Duke Anticoagulation Satisfaction Scale (DASS) ». Samsa et al. ont en effet élaboré un outil pour mesurer la qualité de vie associée à un traitement anticoagulant (386). Il comporte plusieurs avantages, dont la possibilité d'identifier les difficultés qui se présentent aux patients quant au maintien du RNI dans la fenêtre thérapeutique. Il partage toutefois les désavantages

d'un test spécifique, soit rendant les comparaisons avec d'autres maladies difficiles. Enfin, il existe aussi les tests mesurant un domaine ou une dimension spécifique, tels que les échelles visuelles, dont la « Lamy Smiley Faces form ». Ces derniers sont une version encore plus réduite des tests spécifiques.

Or il existe aussi les questionnaires centrés sur le patient, tel que celui utilisé par Sara Paul plutôt. Ceux-ci sont apparus plus récemment, représentant un style complètement différent des deux autres, et en réponse aux limitations imposées par les modèles à réponses fixes. Ils permettent donc de mesurer à peu près n'importe quoi chez un patient, car ce sont ces derniers qui choisissent ce qui est le plus important pour eux (387). Par exemple, Tugwell et al. rapportent que 30% des activités identifiées par des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde comme étant difficiles ne se retrouvaient pas dans les deux tests souvent utilisés (388). Le seul moyen de ne rien manquer n'est donc d'utiliser ce type de test. Gill et al. avaient notamment rapporté que seulement 13% des études incluaient des informations supplémentaires à propos des patients (375).

#### **4.6 Analyse statistique**

Lorsqu'elles respectaient une loi normale, les variables continues sont présentées sous forme de moyenne  $\pm$  écart-type et sous forme de médiane  $\pm$  intervalle interquartile dans le cas échéant. Les variables catégoriques sont présentées sous la forme de fréquence (pourcentage). Les courbes de survie ont été réalisées à l'aide de méthode de Kaplan-Meier et comparées avec le test Log-Rank. La survie attendue de la population générale québécoise appariée avec l'âge et le sexe a été obtenue avec la méthode d'Hakulinen (389). Les probabilités de ne pas développer d'évènements reliés aux valves sont présentées et calculées selon la méthode actuarielle.

Pour identifier les variables indépendantes prédictives de saignement majeur à long terme, l'intégralité des caractéristiques de base des patients fut analysée, ainsi que certaines variables opératoires et postopératoires. Celles ayant une valeur  $p < 0,05$  à l'analyse univariée furent sélectionnées pour l'analyse multivariée, cette dernière réalisée par le modèle de régression Cox. Les prédicteurs de saignement majeur identifiés sont présentés sous forme de « Hazard ratio » et d'un intervalle de confiance à 95%. Les données ont été analysées à l'aide de SPSS 25 (IBM corp, Armonk, NY, USA).

## **4.7 Contribution à l'étude**

Cette pause d'un an offerte par le programme MD-MSc m'a permis de m'impliquer dans toutes les étapes du projet de recherche. De la mise en place du protocole de recherche, jusqu'à l'écriture de l'article et la soumission aux congrès et journaux scientifiques, j'ai ainsi eu la chance de voir tous les rouages de la recherche médicale.

Précisément, j'ai participé à la majorité de :

- L'élaboration du protocole de recherche
- La collecte de données des dossiers archivés (participation limitée)
- Le suivi téléphonique des patients
- L'analyse statistique et la création de graphiques et tableaux
- La rédaction de l'article

## 5. Résultats

Les résultats des études réalisées dans le cadre de ce mémoire sont présentés sous forme de l'article suivant, qui fut présenté en présentation orale lors du CCC 2019 :

Joly-Comtois M, Chauvette V, Bouhout I, Bouchard D, Demers P, Perrault L, El-Hamamsy I. Long-term Incidence, Severity and Impact of Bleeding Events and Quality of Life after Mechanical Aortic Valve Replacement in Non-Elderly Adults

### 5.1 Long-term Incidence, Severity and Impact of Bleeding Events and Quality of Life after Mechanical Aortic Valve Replacement in Non-Elderly Adults

#### Abstract

**Background :** The declining use of mechanical valves is in large part due to the risk associated with lifelong anticoagulation. However, there is a paucity of data specifically addressing this risk in non-elderly adults. The aim of this study was to examine the long-term incidence, severity and impact of bleeding events after mechanical aortic valve replacement (AVR) in these patients.

**Methods :** From 2000 to 2015, 540 consecutive adults <65 years (mean age  $53 \pm 8$  years, 67% male) underwent elective isolated mechanical AVR. Patients with infective endocarditis, associated procedures and previous cardiac surgeries were excluded. At the time of last follow-up, 89% had a target INR of 2.5-3.5 and 25% were also taking aspirin. Only 10.5% of patients used home anticoagulation management. Primary outcomes of interest were hemorrhagic events during follow-up and quality of life (QoL) using a valve-specific questionnaire. Secondary outcomes were survival and freedom from major adverse prosthetic events (MAPE). Bleeding events were reported using the International Society of Thrombosis and Hemostasis definitions. Mean follow-up was  $11.3 \pm 4.5$  years and was 96% complete.

**Results :** Early mortality was 2% (n=11). A total of 48 patients experiencing major bleeding events were reported (8.9%), of which 17% (n=8) had recurrences. Freedom from major bleeding events at 5, 10 and 15 years was  $96 \pm 2\%$ ,  $92 \pm 2\%$  and  $88 \pm 4\%$ , respectively (Figure 1).

Overall, 40% of major bleeding events were digestive (n=19), 29% were intracranial (n=14), 8% were genital (n=4) and 6% were pericardial (n=3). Major bleeding-associated mortality was 3.3% (n=2), all of which were intracranial hemorrhages. Overall QoL outcomes were satisfactory late after mechanical AVR (Table 1): 92% of patients said that the valve sound never/rarely bothered them and 86% would make the same decision to have surgery with a mechanical valve. Late actuarial survival at 5, 10 and 15 years was 93±2%, 89±3% and 79±5%, respectively. Actuarial freedom from thromboembolic events at 15 years was 82±5% and actuarial freedom from reoperation at 15 years was 93±3%. Reoperation associated mortality was 11% (n=3).

**Conclusion :** These findings suggest that the linearized rate of major bleeding events in non-elderly adults after mechanical is in the 1%/patient-year range. Nevertheless, mortality associated with major bleeding is low. Overall quality of life later after mechanical AVR is satisfactory despite lifelong oral anticoagulation. This study helps better define long-term outcomes in this patient population in order to better inform patients about surgical options.

## **Introduction:**

Aortic valve surgery now offers a great variety of prosthesis for the surgical team and the patient to choose from. There are many criteria to take into consideration when making that choice, especially age. Not a long time ago, this choice was simple for younger patients because of the very high rate of valve failure in porcine valves (1, 2).

However, the use of mechanical valves is in decline. On one hand, its alternatives now show favorable outcomes in this subpopulation. For instance, some studies show comparable long-term survival for mechanical in comparison with biological valves in non-elderly adults (3-6). Therefore, surgeons are starting to recommend them in younger patients. Also, with very low perioperative mortality published(6), risk of reoperation has a lesser direct impact, or even none at all, on survival. This is without taking into account the valve-in-valve (ViV) strategy of replacing a defective bioprosthetic valve by TAVR; even though we are lacking long-term data in its regards (123). Also, the use of the Ross procedure is increasing with very good outcomes in some centers, and many are reporting comparable survival in the age- and sex-matched general population (9-13); which will also benefit from the ViV strategy.

On the other hand, the mechanical valve still mandates a lifelong anticoagulation treatment with a vitamin K antagonist (VKA), which increases the risk of major bleeding events and has an impact on quality of life (230). Indeed, the few studies that found a survival comparable with the general population had exceptional quality of anticoagulation with rigorous monitoring(14, 15). In a more realistic environment, most patients have poor to moderate quality of anticoagulation and high variability (390).

Consequently, we are now facing with 3 alternatives for AVR in non-elderly adults, and there is no perfect candidate. To help find the better option and better inform patients about the surgical options, we ideally need randomized controlled trials or even prospective longitudinal studies that describe the MAPE over the very long term with an appropriate study population in a real-world environment. However, most surgeons have a definite preference for which valve to choose. Indeed, the mechanical valve used to be the clear choice for these patients in our center. Since then, the Montreal Heart Institute has now gathered an experienced surgical team with very good expertise in the Ross procedure and is now the preferred prosthesis for low risk non-elderly adults.

Short of these kinds of studies, we still can get much input from a retrospective analysis. Very few papers have described long term risk of major bleeding events, even less with the use of a definition from regulatory authorities, nor the impact on QoL in this younger population with a valve-specific questionnaire. The aim of this study was to examine the long-term incidence, severity and impact of bleeding events and quality of life after mechanical aortic valve replacement (AVR) in these patients.

## **Methods**

### **Patient population**

The patient population consists of every consecutive aortic valve replacements that occurred between January 2000 and December 2015 at the Montreal Heart Institute. Only those that were between 18 and 65 years of age and had an elective surgery for an isolated AVR were included. Patients undergoing emergency surgery, any associated procedure (including annular enlargements, coronary artery bypass graft, any other valve repair or replacement, any aorta procedure, atrial or ventricular septal defect closure, and Maze ablation), those with a history

of cardiac surgery and patients with infective endocarditis as the etiology of the aortic valve defect were excluded.

Total number of patients selected was 540 (median age 55 years, range 22-65).

During our study period, there were 583 mechanical AVR performed at the MHI in total, and 1212 with biological valves. The mechanical valve was the prosthesis of choice for healthy non-elderly adults, but from around 2012, its use was decreased in favor of the Ross procedure.

## **Operation**

Each selected valve was a bi-leaflet prosthesis; however, the specific model was left for the surgeon's preference. It was either a Carbomedics (84%), the St-Jude Regents (10%), the Medtronic advantage (2%), or the On-X valve (4%). Cardioplegia was either antegrade (4%), retrograde (15%), or both (80%). Mean bypass time was  $84 \pm 21$  min, and mean ischemia time was  $65 \pm 16$  min.

Although 13 different surgeons performed the operation over the study period, 6 of them carried out about 75% of the AVR. Median length of stay was 7 days (6-10).

Every valve-related events were defined per the valvular guidelines (235), except for major bleedings. Early events include any complications during the hospital stay or within 30 days of valve replacement. Early postoperative major bleeding events were defined per the International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) surgical criteria (391).

## **Anticoagulation**

Starting the second postoperative day, patients were given warfarin therapy as per a proposed calendar and were then discharge when INR was stable. There was no bridge with heparin. The target INR was 2.5 to 3.5 for 89% of the patients, and 75 % were not taking low-dose aspirin at the time of last follow-up. Those with the On-X valves had a target INR of 2.0 to 3.0 for 3 months and were then lowered to 1.5 to 2.0. After discharge, the follow-up was referred to the patient's primary care doctor and cardiologist. At the time of last follow-up, only 5.5% used self-management for anticoagulation monitoring, 5% self-medication, 29% had INR measurements at the pharmacy with communication directly with the pharmacist of primary

care doctor, 37% had complete surveillance at the hospital and 21% at a medical clinic and 2.5% had home care visits.

## **Follow-up**

Most of the data were collected retrospectively from our institution's database. These consisted of direct outpatient visits or phone interviews. At the end of the study, every patient was contacted directly for a telephone interview, where major adverse prosthetic events (MAPE) were discussed. During this last follow-up, a single investigator went through a 7 questions valve-specific questionnaire, as proposed by Perchinsky et al (192), to assess the impact on the quality of life and overall satisfaction with the treatment, anticoagulation and mechanical valve. If the question was not understood the first time, the same explanation was given to each patient.

Primary outcomes of interest were hemorrhagic events during follow-up and quality of life (QoL) using a valve-specific questionnaire. Secondary outcomes were survival and freedom from MAPE. The guidelines for reporting valve mortality and morbidity after valve intervention was used to define those outcomes (235).

Long term bleeding events were reported using the International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) non-surgical definition(183). Causes of death were obtained in the hospital record or autopsy report, if available. Elseways, the deceased patient's family were inquired.

Patients were censored on the time the last contact with the patient was made, or at the time of event. Follow-up was 95.7% complete, with a mean follow-up time of  $11.4 \pm 4.5$  years and a total time of 5985 patient-years for survival. It extended from 0 to 19 years.

## **Statistical analysis**

Under a normal distribution, continuous variables are expressed as mean  $\pm$  standard deviation, elseways as median (interquartile range). Categorical variables are presented as frequency (percentage). Survival curves were produced using the Kaplan-Meier method and compared with the log-rank test. Expected survival of an age- and gender-matched population of Quebec was obtained using the Hakulinen method (389).

Freedom from valve-related events was reported per the actuarial analysis. Baseline patients' characteristics were screened for potential confounding effects. Selected variables with a P

value  $<0.05$  were then analyzed with a multivariate Cox regression model. The predictors of mortality are presented as hazard ratio with 95% confidence interval. Data were analyzed with SPSS 25 (IBM corp, Armonk, NY, USA).

## **Results**

### **Preoperative data**

Patients' characteristics are listed in Table 1.

Sixty-seven percent were male, with a median age of 55 (range 22-65). Median preoperative left ventricular ejection fraction was 60 % (55%-65%). The vast majority of our patients were in New-York Heart Association class 2 and 3, with 49% and 36% of them, respectively. Aortic stenosis was the main indication for surgery for 77% of the patients, with an overall mean gradient of  $52 \pm 19$  mmHg and median AVA of 0.76 (0.6-0.9). Forty-one percent were obese, defined as BMI  $\geq 30$ . The etiology of aortic valve disease was congenital in 63% of the AVR (n=339), calcific in 29% (n=158), and rheumatic in only 2% (n=10). Seven percent had a creatinine clearance  $<60$   $\mu\text{mol/L}$  (n=37).

### **Operative outcomes**

Early mortality is 2% (n=11). The majority of deaths were of cardiac cause and 18% were hemorrhagic (n=2). Five (1%) patients had a predicted theoretical severe ( $<0.65$   $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) patient-prostheses mismatch, based on body-surface area and prosthesis size. Three had a 19mm valve and two a 21mm one. None of these patients had a need for reoperation during the study period. There was a total of 66 major bleeding events defined per the ISTH surgical criteria (12%). This definition of major bleedings include fatal ones, symptomatic bleeding in a critical organ/area, extrasurgical site bleeding causing a fall in hemoglobin of 20 g/L or more, or leading to transfusion of two or more units of whole blood or red cells, surgical site bleeding resulting in re-intervention resulting in prolonged hospitalization or a deep wound infection, and also surgical site bleeding causing hemodynamic instability with a fall in hemoglobin level of at least 20 g/L or transfusion of at least two units of whole blood or red cells.

Of those 66 events, 29% had an INR  $>3.0$  during the 5 days leading to the reintervention (n=19), and 21% had an INR  $>3.5$  (n=14). Only 13 of those major bleeding events were before

oral anticoagulation with a vitamin K antagonist was started on postoperative day 2 (20%). For those patients that were on warfarin at the time of major hemorrhage, mean time to reintervention for bleeding was  $14 \pm 8$  days after AVR. See Table 2 for more details.

### **Long term major bleeding events**

There was a total of 48 (9%) patients that experienced a major bleeding event. Of those, 7 had recurrent episodes : one patient had 6 events, another one had 4 and the other 5 patients had only a single recurrence, for a grand total of 61 major bleedings. We had INR data for 32 patients: 50% were supratherapeutic (n=16) up to 2 days before the event, 25% were subtherapeutic (n=8). Only 2 of all major bleeding events were fatal, resulting in a major bleeding-associated mortality of 3.3%. Both were cerebral hemorrhage, one of them originating in the left occipital brain region at an INR of 2.39, the other one had an INR of 3.52 at the time of bleed. First bleeding events were 40% of digestive origin (n=19), 29% intracranial (n=14), 8% genital (n=4), 6% pericardial, 4% musculoskeletal, 4% urologic, 4% retroperitoneal, 2% thoracic and 2% unknown (Table 3). Linearized rate of long-term major bleeding was 1.06%/patient-year including recurrences and 0.84%/patient-year excluding them. Actuarial freedom from major bleeding events at 5, 10 and 15 years was  $96 \pm 2\%$ ,  $92 \pm 2\%$  and  $88 \pm 4\%$ , respectively (Figure 2). On univariate analysis, predictors of major bleedings were BMI  $\geq 30$  (p=0.002), gastroesophageal reflux disease (p=0.016), history of prior hemorrhage (p=0.048), hysterectomy (p=0.028), smoking ended <1year (p=0.030), surgical indication (p=0.047), NYHA class (p=0.015) and pulmonary hypertension (p=0.023). Median time to hemorrhage was 6.3 years (range 0.1-17.8). Predictors of major bleeding events on multivariate analysis were BMI  $\geq 30$  (HR=2.192, CI95 1.191-4.037) and surgical indication defined as aortic insufficiency or mixed relative to aortic stenosis (HR=1.893, CI95 1.003-3.574). Although history of prior hemorrhage was not statistically significant, there was a clinically significant tendency for increased risk (HR=3.328, CI95 0.991-11.183). Patient age was not associated with an increased risk, nor was age >60 years old at the time of surgery.

### **Long term survival**

There was a total of 88 deaths (16.3%), including early deaths. Late deaths causes were mostly noncardiac (36%), sudden unexplained death (26%), and heart failure (10%) (Table 4). Late

actuarial survival at 5,10 and 15 years was  $93\pm 2\%$ ,  $89\pm 3\%$  and  $79\pm 5\%$ , respectively (Figure 3).

### **Quality of life**

Eighty-six percent of the patients interviewed (n=418) said that they would make the same decision to have surgery with a mechanical valve. Also, 92% of them said that the valve sound never or rarely bothered them. In regard to the frequency of doctor visits and blood tests bothering them, 78.9% said that it never or rarely did. As for the anxiety that may be have arisen, 79% were never/rarely bothered by valve complications, 76% were never/rarely concerned by bleeding, 78% were never/rarely afraid that their valve may fail and 82% were never/rarely afraid that they may need another valve operation (Table 4).

### **Long term outcomes**

There were 28 patients experiencing aortic valve re-intervention. Two of them had one recurrence of re-intervention, both of which were the result of failed aortic valve repairs that were done as the first re-intervention. Fourteen re-interventions were for valve dehiscence or paravalvular leak (50%), 10 were infective endocarditis leading to dehiscence (36%), one was from an incapacity to pursue oral anticoagulation, one for entrapment by pannus, one for patient-prosthesis mismatch and only one for thrombosis. Three of those had a fatal outcome (10%): one had infective endocarditis, which was medically treated for a month but eventually needed a redo but died on the day of surgery from a mediastinal bleeding. Another one had multiple complications on the day of the redo for a severe PVL (paravalvular leak) that lead to death from multiple organs failure. The last one died from heart failure on atrial fibrillation, two days after an AVR for PVL caused by IE. Freedom from reoperation was  $95\pm 2\%$  at 10 years and  $93\pm 3\%$  at 15 years (Figure 4). There was a total of 67 patients with thromboembolisms, with 4 having recurrences. Freedom from TE was  $91\pm 3\%$  at 10 years and  $82 \pm 5\%$  at 15 years (Figure 5). Twenty-five patients had a stroke over the study period (5%), for a linearized rate of 0.43%/patient-year. Freedom from stroke was  $97\pm 2\%$  at 10 years, and  $92\pm 4\%$  at 15 years (Figure 6). See Table 4 and 5 for more detail.

## **Discussion**

The frequency of postoperative bleeding complications reported is quite high at 12%. This is partly explained by the use of the ISTH definition, which includes any bleeding that requires a second intervention resulting in an undefined prolonged hospitalization. Almost all of these events were pericardial effusion that needed drainage, being by minithoracotomy, resternotomy or simply with a catheter inserted with echographic guidance, all under general anesthesia. However, considering the high INR observed with many events, it is reasonable to assume that warfarin initiation on day 2 does increase the risk of major bleeding events for patients receiving a mechanical valve.

The linearized risk of major bleeding events that we obtained (0.84%/pt-yr) is in the range of what is reported in the literature, albeit on the lower side. However, that range is wide. Reports go from 0.4%/pt-yr up to 3.9%/pt-yr, mostly affected by the patient population of the study, especially the age group. Keeling et al reported as low as 0.6%/p-y for those <40 years of age, but 3.2%/p-y for those >69 years old; over 5 times the risk (180). This is in accord with our study population, which is under 65 years old, mostly between 49 and 60. However, one big reason explaining the wide discrepancy of the rate of major bleeding events is in the definition used. This is why we decided to use the one proposed by the International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH), which its criteria were chosen to describe hemorrhage in major trials (253, 255). Their definition includes any fatal bleedings, symptomatic bleeding in a critical area or organ, and bleeding causing a fall in hemoglobin level of 20 g/L or more, or leading to transfusion of two or more units of whole blood or red cells.

For our study, we found that it mostly eliminated bleeding events that lead to hospitalisation but without being serious, with many to investigate a possible gastrointestinal hemorrhage. Nonetheless, it's still much higher than the 0.36% per patient-year reported in a study from Mokhles et al, even while they used a more inclusive definition (14). In regard to the freedom of major bleeding at 10 and 15 years, our risks reported are again similar to what is in the literature, a little on the low side (4, 160, 169).

Surprisingly, age and other known risk factors for increased rate of major bleedings, such as those from the HAS-BLED score, were not predictors of major hemorrhage. Although, there was a tendency for increased risk for those with a bleeding history, it was not statistically significant, maybe for lack of statistical power. However, considering an CI95 upper margin of 11.183 and an HR of 3.328, we suggest taking specific considerations to these patients and

consider them at increased risk. The only independent predictors of major bleeding found were obesity defined as BMI  $\geq 30$  and surgical indication defined as aortic insufficiency or mixed in relation to aortic stenosis. The former has been reported, although in rare instances (392). Ogunsua et al stated that it may be explained by an increased dosage needed in this sub-population (392). Causes of aortic insufficiency could include past infective endocarditis, radiation therapy, rheumatic fever or some systemic disease. All of these could explain an increase tendency for hemorrhage, be it directly or indirectly via invasive procedures or a need for heparin bridging.

So, our reported bleeding rate is low and so is the major bleeding-associated mortality. When evaluating if this rate is high or low, we need to look at it in the right context: in comparison with the risk of MAPE after a biologic AVR or Ross procedure. Indeed, when facing a valve choice, the patient has to consider first the mechanical valve: a major bleeding risk of 1% per year in addition of a stroke rate of about 0.5% per year and a reoperation rate of about 0.5% per year, resulting in a 2% risk of very unfortunate events every year. Or, a 12% risk of major bleeding, a 8% risk of stroke and a 7% risk of reoperation at 15 years. For the Ross operation, mainly a probability of Ross-related reoperations at 20 years of 16.8% (148). Finally, for the bioprosthesis, a high risk at 20 years of 71% to 89% of reoperation due to SVD (5, 229).

This leads to the questions of what causes this increased mortality in our group. Most of the deaths were of cardiac causes, with a high proportion of unknown sudden deaths, and few were from fatal TE or major bleeding. Still, the only studies that showed comparable survival were those with extraordinary anticoagulation monitoring (14), or with subgroup analysis of those with better anticoagulation monitoring (15), defined as a high time in therapeutic interval (TTI). These results may however be explained by selection bias, with only the healthier and better educated patients being able to follow a more intense anticoagulation program. Anyhow, the link between high TTI and a reduction in morbidity and mortality has been corroborated many times, and there seem to be much room for improvement in our population (15, 16, 312, 313). Here is what we propose. First, only 10.5% of our patients were using point-of-care INR monitoring. This is partly because they are not reimbursed by our public health insurance plan. The high cost of these machines (>500\$ CDN) prohibit their use by many users. We urge the public agencies to reconsider their cover, which could lead to a

decrease in hospitalisation and avoid expensive hospital INR monitoring. On the other hand, many patients still going to the hospital were doing it because pharmacy testing were too expensive, charging about 10\$ per reading. Making this option free of charge would bring many more patients to pharmacies. Secondly, we believe that patients may be better informed about the risk of bleeding and thromboembolism after mechanical AVR, especially regarding about the plethora of factors that influence the INR, the long-term risk of MAPE and the importance of antibioprohylaxis. Casais et al notably reported that many patients did not even know the reason why they were on OAT, and that influenced their QoL (210). This may be in the form of e-mails, pamphlets or follow-up calls. Thirdly, anticoagulation centers could learn from the Bad Oeynhausen concept of INR self-management (14), like using a 24-hour telemedicine care for example.

Finally, new studies are still coming up proposing new ways to decrease the morbidity associated with OAT. The On-X valve for instance, allows lower INR targeting and promising results, although it should be used with caution (393). Also, all hope is not gone to substitute warfarin for a NOAC. There is currently a trial giving another chance at rivaroxaban in recruiting status (RIWAMP, NCT03566303).

We used a valve-specific questionnaire to better understand what impacts the QoL of a patient after AVR. Indeed, many papers have already shown with the use of a general survey such as the SF-36 or SF-12 that AVR has an impact on QoL, which is bigger for patients with a mechanical valve (205, 230). However, with these tests, we only know that there is an impact but not what causes the decrease in QoL. In this study, overall QoL outcomes were satisfactory late after mechanical AVR. Patients seem to mostly be concerned about possible bleeding complications and bothered by the frequency of doctor visits and blood tests.

In comparison with reports from Aicher et al who used a variant of the same test, there is a stark contrast in the answers to the questions about anxiety (193). We found out that patients responded in the 80% range that they never or rarely were concerned about bleeding, need of redo surgery or other complications, versus the 50% range that they find. This could simply be explained by the interval between surgery and survey date, which is almost twice as long in our study (11.35 vs 6.48 years). There is indeed a definite time trend in anxiety levels, that levels off at about 1.5 to 2 years, as presented by Aicher and associates (193). Zacek et al, with a variant of the same questionnaire, also had much worse QoL outcomes for every question,

but the survey was performed only 6 months after AVR (207). It could also be due to the phone aspect of our interview, which could make some patients hesitant to reveal their fear. This is interesting because it could simply mean that patients adapt to their situation, decreasing the impact of the valve and the anticoagulation to almost nothing for some. Regarding the valve noise, many patients said the sound bothered for a couple months after the operation, never to bother them after that. Only some very rare cases said that they needed to turn on the television while sleeping to stop hearing it, which took care of the problem. We therefore suggest explaining them that they may hear the valve for a while, but it most probably won't last. Also, some tips like starting a fan or a low noise appliance could help, avoiding the television as much as possible. Furthermore, this 92% that said that the valve noise never/rarely bothered them, is right in the ballpark of the answers for this question with the Ross operation and valve repair groups of the study from Aicher and colleagues (394). If we assume these numbers to be some control for cardiac surgery patients that listen more closely to their heart, there is little hope to reach higher number; and essentially means that patients with mechanical valves are not bothered with the valve noise in the long term more than those with pulmonary autografts.

Based on our findings, there are many ways to improve the patient quality of life.

Since a big part of the burden seems to stem from the blood tests, home monitoring could be the answer for many people. As discussed, price is a key issue, but knowledge and availability could be more easily improved. After reaching our patients, we found out that many don't know that these machines even exist. In this regard, more information could help to cope with the anxiety. Many patients were especially inquiring about the estimated lifespan of the valve, and many thought that they were soon "due" because they heard it was good for 20-25 years.

Finally, we believe that mechanical valves should be used with caution in patients with known history of anxiety or depressive disorders, who could have problem with coping with their new valvular disease. However, it is difficult to assess which is worse, the chronic stress of bleeding and thromboembolism, or the chronic concern of valve failure and the following acute stress of reoperation.

## **Limitations**

Limitation of this study includes only representing a single institution's experience and lacking a method to assess the quality of anticoagulation management and adherence to treatment. Also, the number of unknown cause of deaths is quite high, and this may hide some fatal major bleeding events. However, they should not be in higher proportions in the unknown causes than we have in the known ones. In addition, because of its retrospective nature and the fact that we had to rely in some respects to the patient's memory of his events, recall bias is very possible. Still, important events such as stroke and major bleeding are seldom forgotten.

## Conclusion

These findings suggest that the linearized rate of major bleeding events in non-elderly adults after mechanical is in the 1%/patient-year range. Use of a less inclusive definition of major bleeding events and more strict inclusion criteria lead to this number. Nevertheless, mortality associated with major bleeding is low. Still, there is much room for improvement in the anticoagulation monitoring of these patients. Overall quality of life later after mechanical AVR is satisfactory despite lifelong oral anticoagulation. Patients seem to adapt quickly to the limitations brought up by the anticoagulation. This study helps better define long-term outcomes in this patient population in order to better inform patients about surgical options and helps finding ways to reduce the morbidity and mortality associated with this operation.

## References

1. Reul Jr GJ, Cooley DA, Duncan JM, Frazier O, Hallman GL, Livesay JJ, et al. Valve failure with the Ionescu-Shiley bovine pericardial bioprosthesis: analysis of 2680 patients. *Journal of Vascular Surgery*. 1985;2(1):192-204.
2. Jamieson W, Rosado L, Munro A, Gerein A, Burr L, Miyagishima R, et al. Carpentier-Edwards standard porcine bioprosthesis: primary tissue failure (structural valve deterioration) by age groups. *The Annals of thoracic surgery*. 1988;46(2):155-62.
3. Stassano P, Di Tommaso L, Monaco M, Iorio F, Pepino P, Spampinato N, et al. Aortic valve replacement: a prospective randomized evaluation of mechanical versus biological valves in patients ages 55 to 70 years. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(20):1862-8.
4. Chiang YP, Chikwe J, Moskowitz AJ, Itagaki S, Adams DH, Egorova NN. Survival and long-term outcomes following bioprosthetic vs mechanical aortic valve replacement in patients aged 50 to 69 years. *JAMA*. 2014;312(13):1323-9.

5. Ruel M, Chan V, Bedard P, Kulik A, Ressler L, Lam BK, et al. Very long-term survival implications of heart valve replacement with tissue versus mechanical prostheses in adults <60 years of age. *Circulation*. 2007;116(11 Suppl):I294-300.
6. Forcillo J, El Hamamsy I, Stevens LM, Badrudin D, Pellerin M, Perrault LP, et al. The perimount valve in the aortic position: twenty-year experience with patients under 60 years old. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(5):1526-32.
7. Webb JG, Mack MJ, White JM, Dvir D, Blanke P, Herrmann HC, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation Within Degenerated Aortic Surgical Bioprostheses: PARTNER 2 Valve-in-Valve Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(18):2253-62.
8. El-Hamamsy I, Eryigit Z, Stevens LM, Sarang Z, George R, Clark L, et al. Long-term outcomes after autograft versus homograft aortic root replacement in adults with aortic valve disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9740):524-31.
9. David TE, David C, Woo A, Manlhiot C. The Ross procedure: outcomes at 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(1):85-93.
10. Yacoub MH, Klieverik LM, Melina G, Edwards SE, Sarathchandra P, Bogers AJ, et al. An evaluation of the Ross operation in adults. *J Heart Valve Dis*. 2006;15(4):531-9.
11. Klieverik LM, Takkenberg JJ, Bekkers JA, Roos-Hesselink JW, Witsenburg M, Bogers AJ. The Ross operation: a Trojan horse? *Eur Heart J*. 2007;28(16):1993-2000.
12. Sievers HH, Stierle U, Charitos EI, Hanke T, Gorski A, Misfeld M, et al. Fourteen years' experience with 501 subcoronary Ross procedures: surgical details and results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(4):816-22, 22 e1-5.
13. Ruel M, Kulik A, Lam BK, Rubens FD, Hendry PJ, Masters RG, et al. Long-term outcomes of valve replacement with modern prostheses in young adults. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27(3):425-33; discussion 33.
14. Mokhles MM, Kortke H, Stierle U, Wagner O, Charitos EI, Bogers AJ, et al. Survival comparison of the Ross procedure and mechanical valve replacement with optimal self-management anticoagulation therapy: propensity-matched cohort study. *Circulation*. 2011;123(1):31-8.
15. Butchart EG, Payne N, Li HH, Buchan K, Mandana K, Grunkemeier GL. Better anticoagulation control improves survival after valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123(4):715-23.
16. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse H-F, Husted S, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Archives of internal medicine*. 2007;167(3):239-45.
17. Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL, et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(4):1490-5.
18. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen M, Fisher W, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(1):202-4.
19. Perchinsky M, Henderson C, Jamieson WR, Anderson WN, Jr., Lamy A, Lowe N, et al. Quality of life in patients with bioprostheses and mechanical prostheses. Evaluation of cohorts of patients aged 51 to 65 years at implantation. *Circulation*. 1998;98(19 Suppl):II81-6; discussion II6-7.
20. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the S, Standardization Committee of the International Society on T, Haemostasis. Definition of

- major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692-4.
21. Hakulinen T. Cancer survival corrected for heterogeneity in patient withdrawal. *Biometrics*. 1982:933-42.
  22. Keeling D. Duration of anticoagulation: decision making based on absolute risk. *Blood Rev*. 2006;20(3):173-8.
  23. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(20):2141-7.
  24. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139-51.
  25. Roumieh M, Ius F, Tudorache I, Ismail I, Fleissner F, Haverich A, et al. Comparison between biological and mechanical aortic valve prostheses in middle-aged patients matched through propensity score analysis: long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;48(1):129-36.
  26. Bouhout I, Stevens LM, Mazine A, Poirier N, Cartier R, Demers P, et al. Long-term outcomes after elective isolated mechanical aortic valve replacement in young adults. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(4):1341-6 e1.
  27. Ogunsua AA, Touray S, Lui JK, Ip T, Escobar JV, Gore J. Body mass index predicts major bleeding risks in patients on warfarin. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;40(4):494-8.
  28. David TE, Ouzounian M, David CM, Lafreniere-Roula M, Manlhiot C. Late results of the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157(1):201-8.
  29. Une D, Ruel M, David TE. Twenty-year durability of the aortic Hancock II bioprosthesis in young patients: is it durable enough? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46(5):825-30.
  30. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2008;133(6):160S-98S.
  31. Koerfer R, Reiss N, Koertke H. International normalized ratio patient self-management for mechanical valves: is it safe enough? *Current opinion in cardiology*. 2009;24(2):130-5.
  32. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*. 2007;167(3):239-45.
  33. Casais P, Meschengieser SS, Sanchez-Luceros A, Lazzari MA. Patients' perceptions regarding oral anticoagulation therapy and its effect on quality of life. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(7):1085-90.
  34. Bouhout I, El-Hamamsy I. The Prospective Randomized On-X Valve Anticoagulation Clinical Trial (PROACT): Lower is better, but is it good enough? *Global cardiology science & practice*. 2019;2019(1):2-.
  35. Nötzold A, Hüppe M, Schmidtke C, Blömer P, Uhlig T, Sievers H-H. Quality of life in aortic valve replacement: pulmonary autografts versus mechanical prostheses. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(7):1963-6.

36. Aicher D, Holz A, Feldner S, Köllner V, Schäfers H-J. Quality of life after aortic valve surgery: replacement versus reconstruction. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2011;142(2):e19-e24.
37. Zacek P, Holubec T, Vobornik M, Dominik J, Takkenberg J, Harrer J, et al. Quality of life after aortic valve repair is similar to Ross patients and superior to mechanical valve replacement: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:63.
38. Aicher D, Kunihara T, Abou Issa O, Brittner B, Graber S, Schafers HJ. Valve configuration determines long-term results after repair of the bicuspid aortic valve. *Circulation*. 2011;123(2):178-85.

Figure 4. Actuarial freedom from major bleeding events after mechanical AVR in non-elderly adults

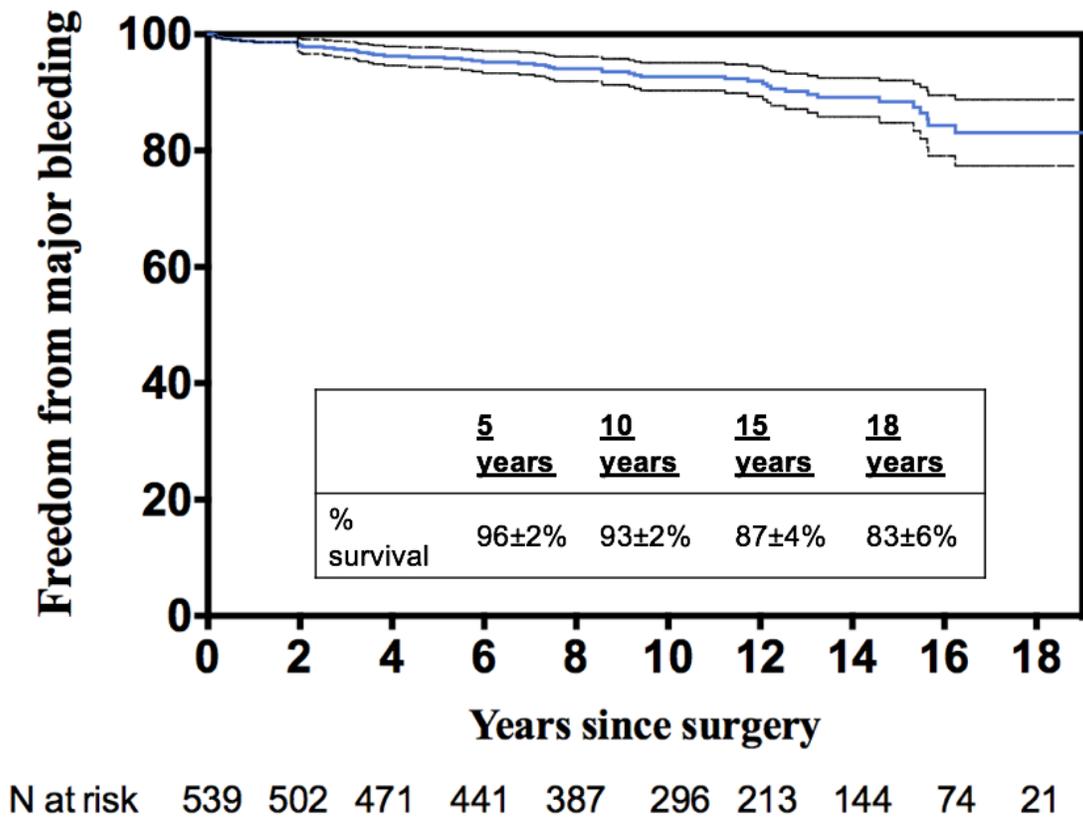


Figure 5. Long-term survival after mechanical AVR in non-elderly adults

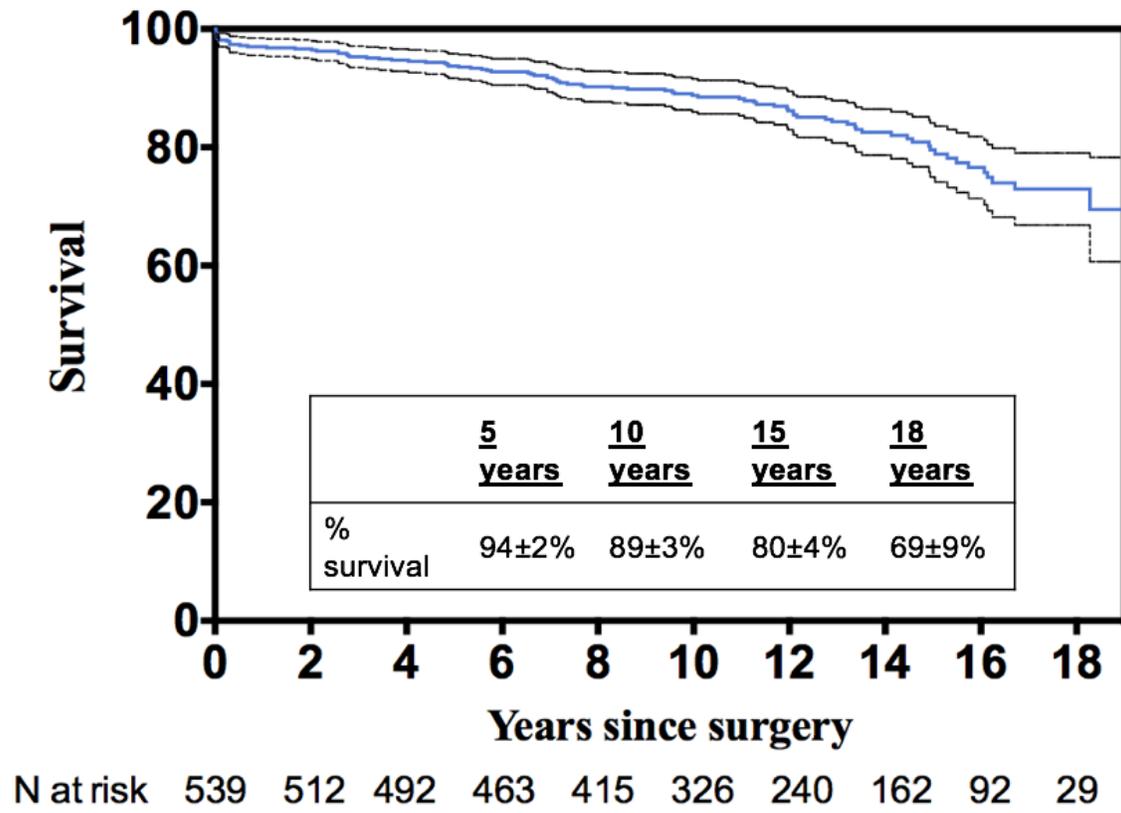


Figure 6. Freedom from reoperation after mechanical AVR in non-elderly adults

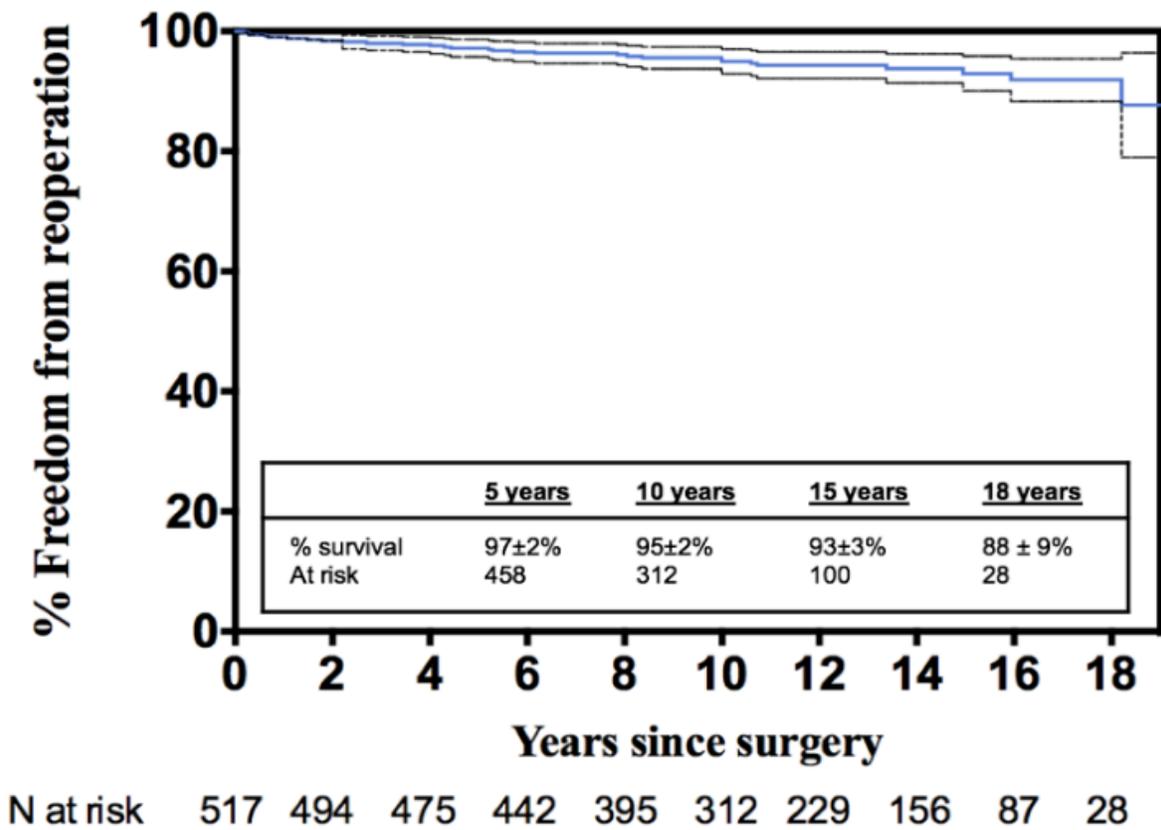


Figure 7. Freedom from thromboembolism after mechanical AVR in non-elderly adults

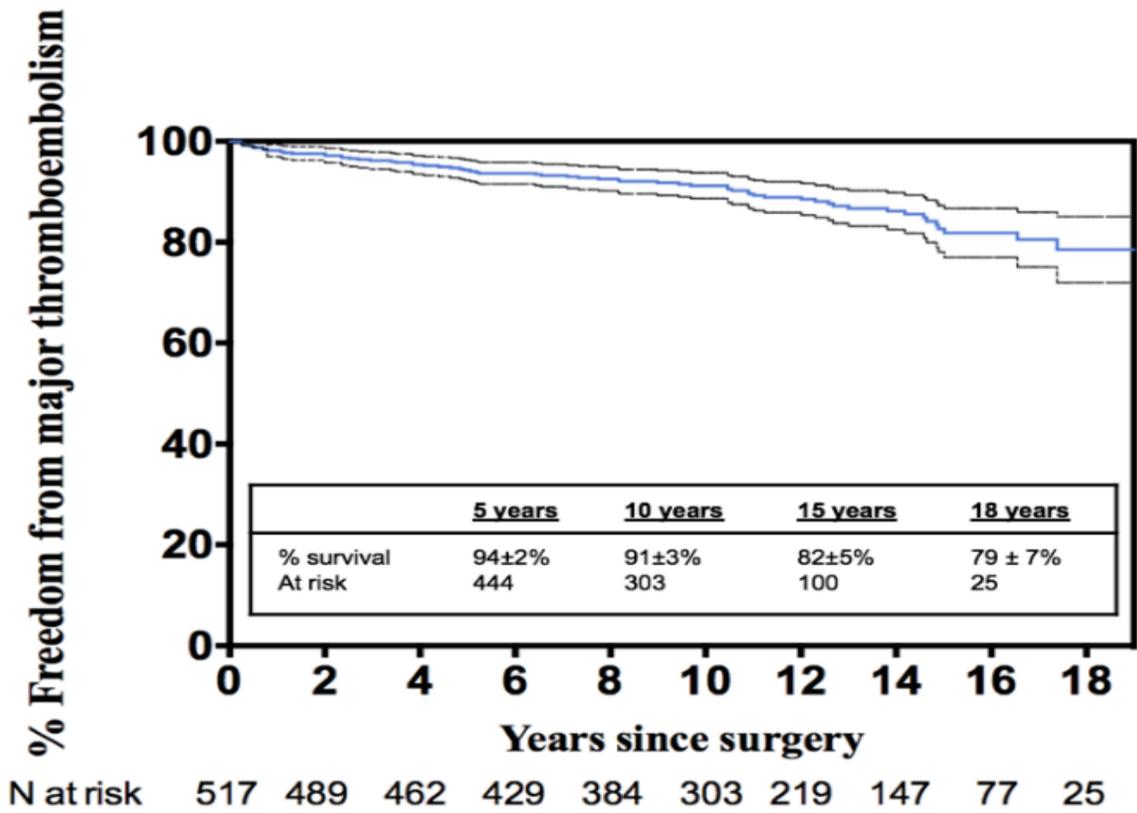
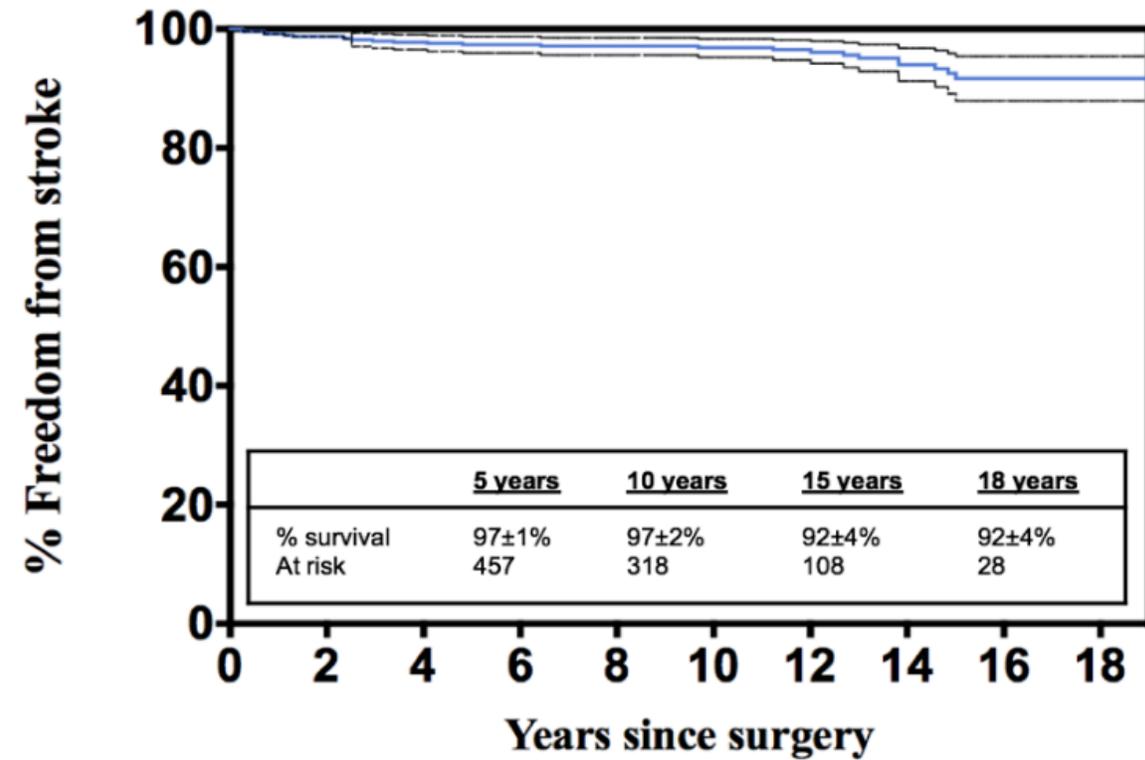


Figure 8. Freedom from stroke after mechanical AVR in non-elderly adults



N at risk    517   494   473   444   400   318   234   155   84   28

Tableau 1. Preoperative parameters

Table I. Preoperative parameters			
Variable	AVR (n=540)	Variable	AVR (n=540)
Sex (%)	361 (67%)	Cardiovascular risk factors	
Age (years; median, interquartile range)	55 (49-60)	Systemic hypertension	259 (48%)
18-35	19 (4%)	Active smoking	155 (29%)
35-50	121 (22%)	Dyslipidemia	229 (42%)
50-65	400 (74%)	Diabetes	82 (15%)
LVEF (%; median, interquartile range)	60 (55-65)	Insulin-dependent diabetes	9 (2%)
<40%	45 (8%)	Obesity	222 (41%)
40%- 55%	64 (12%)	Other risk factors	
>=55%	417 (77%)	Euroscore II (median, IQR)	1.46 (1.19-1.94)
Missing	14 (3%)	Previous ulcers	23 (4%)
Body-mass index (Kg*m <sup>2</sup> ; mean, SD)	29 (7)	Gastroesophageal reflux disease	32 (6%)
NYHA class		Previous hemorrhage	13 (2%)
I	66 (12%)	Previous stroke	14 (2%)
II	265 (49%)	Previous transient ischemic attack	13 (2%)
III	197 (36%)	Previous myocardial infarction	14 (2%)
IV	11 (2%)	Recent (<90days) myocardial infarction	6 (1%)
Unknown	1 (1%)	Coronary artery disease	47 (9%)
Surgical indication		Coagulopathy	9 (2%)
Aortic stenosis	414 (77%)	History of depression or anxiety	40 (7%)
Aortic regurgitation	67 (12%)	History of cancer	17 (3%)
Mixed	59 (11%)	Hypothyroidism	30 (6%)
Aortic valve lesion etiology		Atrial fibrillation	39 (7%)
Bicuspid	329 (61%)	Obstructive sleep apnea	20 (4%)
Unicuspid	7 (1%)	History of digestive disease	31 (6%)
Quadricuspid	3 (1%)	Chronic obstructive pulmonary disease	51 (9%)
Other (mostly IA)	29 (5%)	IV drug abuser	8 (2%)
Calcific lesion	158 (29%)	Pulmonary hypertension	95 (17%)
Rheumatic	10 (2%)		
Radiation	3 (1%)		
Missing	1 (1%)		

Tableau 2. Early mortality and complications

Table II. Early mortality and complications	
Variables	AVR (n=540)
Mortality <30days	11 (2%)
Causes of early death	
Sudden cardiac death	4 (36%)
Fatal bleed	2 (18%)
Myocardial infarction	2 (18%)
Cardiac failure	1 (9%)
Infective endocarditis	1 (9%)
Malignant arrhythmia	1 (9%)
Complications	
Major bleeding events	66 (12%)
Major bleeding events with INR > 3.0	19 (4%)
Atrial fibrillation or flutter	162 (30%)
Acute renal failure	27 (5%)
Atrioventricular block with pacemaker implantation	21 (4%)
Deep wound infection	18 (3%)
Pleural effusion	14 (3%)
Pneumothorax	12 (2%)
Delirium	12 (2%)
Stroke	6 (1%)
Myocardial infarction	5 (1%)

Tableau 3. Late mortality and complications

Table III. Major bleeding events	
Bleeding sites (excluding recurrences)	n=48
Digestive	19 (40%)
Intracranial	14 (29%)
Associated with trauma	4 (8%)
Fatal	2 (4%)
Genital	4 (8%)
Pericardial	3 (6%)
Urologic	2 (4%)
Retroperitoneal	2 (4%)
Musculoskeletal	2 (4%)
Thoracic	1 (2%)
Unknown	1 (2%)

Tableau 4. Valve-specific questionnaire on quality on life, based on Perchinsky et al.

Table IV – Valve-specific questionnaire, based on Perchinsky and colleagues. (n=418)	
Questions	Frequency (%)
1. If I had to do it over again, would I make the same decision to have the surgery with a mechanical valve?	
Yes	86.3
I don't know	8.87
No	4.80
2. Is there a valve sound that bothers you?	
Never/rarely	92.3
Occasionally	6.46
Frequently/always	1.20
3. Following your valve surgery, does the frequency of doctor visits and blood tests bothers you?	
Never/rarely	78.9
Occasionally	15.3
Frequently/always	5.76
4. Does the possibility of complications due to your implanted valve concerns you?	
Never/rarely	79.3
Occasionally	16.6
Frequently/always	4.09
5. Are you concerned about possible bleeding caused by my anticoagulant medication?	
Never/rarely	75.9
Occasionally	20.5
Frequently/always	3.58
6. Are you afraid that your valve may fail?	
Never/rarely	78.3
Occasionally	16.7
Frequently/always	5.07
7. Are you afraid that you may need another valve operation?	
Never/rarely	82.0
Occasionally	13.2
Frequently/always	4.81

Tableau 5. Freedom from late major adverse prosthetic events and linearized rates

Table V. Late mortality and complications	
Mortality >30 days	77 (14%)
Total mortality	88 (16%)
Late death causes (excluding early death)	
Valve related death	39 (51%)
Sudden unexplained death	28 (26%)
Reintervention	3 (4%)
Endocarditis	3 (3%)
Massive hemorrhage	2 (3%)
Mediastinal infection	1 (1%)
TE	1 (1%)
Malignant arrhythmia	1 (1%)
Valve thrombosis	0
Other cardiac death	10 (13%)
Myocardial infarction	2 (3%)
Heart failure	8 (10%)
Noncardiac	28 (36%)
Complications	
Thromboembolism	63 (12%)
Stroke	25 (5%)
Peripheral embolism	10 (2%)
Transient ischemic attack	32 (6%)
Reintervention	28 (5%)
Replacement	23 (4%)
Repair	4 (1%)
Transplant	1 (<1%)
Endocarditis	11 (2%)

Tableau 6. Freedom from late major adverse prosthetic events and linearized rates

Table VI. Freedom from late valve-related MAPE and linearized rates						
	Total (%)	5 yrs	10 yrs	15 yrs	18 yrs	Linearized (/p.-y.)
Death (including early)	88 (16.3)	93±2	89±3	79±5	69±9	1.47%
Bleeding events per ISTH	48 (8.9)	96±2	92±2	88±4	83±6	0.84%
TE events	63 (11.7)	94±2	91±3	82±5	79±7	1.11%
Stroke	25 (4.6)	97±1	97±2	92±4	92±4	0.43%
TIA	32 (5.9)					
Non-cerebral emboli	10 (1.9)					
Infective endocarditis	11 (2.0)	98±1	98±1	98±1	98±1	0.18%
Reintervention (PVA+RVA+transplant)	28 (5.2)	97±2	95±2	93±3	88±9	0.48%
Myocardial infarction	14 (2.6)	98±1	98±1	97±2	96±3	0.24%

## **6. Discussion**

### **6.1 Saignement majeur postopératoire**

La fréquence de saignement majeur postopératoire est assez élevée à 12%. Ceci est en partie expliqué par l'utilisation des critères chirurgicaux de l'ISTH, qui incluent tout saignement entraînant une seconde intervention résultant en une hospitalisation prolongée. La majorité de ces événements consistaient en des effusions péricardiques qui nécessitaient un drainage, que ce soit par mini-thoracotomie, par re-sternotomie ou simplement par l'insertion échoguidée d'un cathéter, le tout sous anesthésie générale. Toutefois, étant donnée le RNI élevé observé pour plusieurs de ces hémorragies, il est raisonnable de croire que l'initiation de la warfarine au jour 2 postopératoire augmente le risque de saignement majeur pour les patients qui reçoivent une valve mécanique.

### **6.2 Saignement majeur à long terme**

Le taux incident de saignement majeur obtenu (0.84%/ppa) est dans la gamme de ce qui est rapporté dans la littérature, bien que cela soit au niveau des plus faibles. Toutefois, cette gamme est très large avec des études suggérant des taux de 0.4%/ppa à 3.9%/ppa, ceux-ci étant très dépendants des caractéristiques des patients à l'étude. Keeling et al. rapportaient notamment un risque aussi bas que 0.6%/ppa pour ceux âgés de moins de 40 ans, mais 3.2%/ppa pour ceux âgés de plus de 69 ans; soit plus de 5 fois le risque de saignement majeur (180). Ceci est en accord avec notre étude, puisque celle-ci est constituée de patients de 65 et moins, la plupart entre 49 et 60 ans.

Toutefois, une raison pouvant expliquer cette grande variété de taux publiés serait la définition utilisée par les auteurs pour les saignements majeurs. En effet, certains comptent un saignement entraînant une hospitalisation comme majeur, tandis que d'autres utilisent un système de grades. C'est pourquoi nous avons décidé d'utiliser celle proposée par l'International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH), dont les critères ont d'ailleurs été utilisés dans d'importants essais cliniques (253, 255). Pour notre étude, nous avons remarqué que l'utilisation de cette définition par rapport à celle des lignes directrices de présentation des événements valvulaires éliminait surtout des saignements qui entraînaient des

hospitalisations sans toutefois être graves, plusieurs étant pour investiguer une hémorragie digestive possible. Néanmoins, notre taux est plus élevé que celui présenté dans une étude de Mokhles et al., malgré le fait qu'ils aient utilisé une définition plus inclusive (14). Sur le plan de la probabilité de ne pas avoir de saignement majeur après 10 et 15 ans, nos résultats sont encore une fois dans les marges de ce qui est publié dans la littérature, bien qu'étant parmi les valeurs les plus faibles (4, 160, 169).

Le facteur le plus important pour le patient toutefois, est que les événements hémorragiques entraînant le décès sont rares. Dans notre cohorte, seuls 2 patients ont eu un décès attribuable à un saignement majeur (4.2%). Ceci dit, il est évidemment important de noter qu'un nombre de patients sont décédés pendant le suivi de causes indéterminées. Il est impossible d'exclure que certains de ces décès soient attribuables à des événements hémorragiques majeurs.

### **6.3 Facteur de risque de saignement majeur à long terme**

De façon surprenante, l'âge ainsi que d'autres facteurs de risques connus de saignement, tels que ceux du score HAS-BLED, n'étaient pas prédicteurs de saignements majeurs dans notre étude. Bien qu'il y avait une tendance vers un risque augmenté pour ceux avec des antécédents d'hémorragie, la hausse n'était pas statistiquement significative, possiblement par manque de puissance statistique. Toutefois, en prenant en considération la marge supérieure de l'IC à 95% de 11.18 ainsi que le HR obtenu de 3.33, nous suggérons de catégoriser ces patients comme étant plus à risque et ainsi prendre des considérations spécifiques. Les seuls prédicteurs indépendants de saignement majeur obtenus étaient l'obésité définie comme un IMC >30 ainsi que l'indication chirurgicale définie comme étant une insuffisance aortique ou mixte par rapport à la sténose aortique. Le premier a déjà été rapporté, bien que rarement (392). Ogunsua et al. soulevaient l'hypothèse que cela pouvait être expliqué par le dosage plus élevé nécessaire pour ces patients avec IMC plus élevé (392). Le second pourrait être expliqué par certaines comorbidités associées non prises en compte dans le modèle statistique. Les causes d'insuffisance aortique incluent l'endocardite infectieuse, la radiothérapie, le rhumatisme articulaire aigu ou certaines maladies systémiques. Chacune de celles-ci pourraient expliquer un risque de saignement augmenté, que ce soit directement ou indirectement à travers des procédures invasives ou le besoin de faire un pont avec l'héparine. En résumé, nos analyses suggèrent un faible taux de saignement majeur ainsi qu'une faible mortalité associée à ceux-ci. Pour mettre ces résultats en contexte toutefois, il faut les

comparer avec les risques d'évènements indésirables majeurs prothétiques suite à un RVA biologique ou une procédure de Ross. En effet, lorsqu'un patient doit choisir sa prothèse, il fait face à une valve mécanique associée à un risque de saignement majeur d'environ 1% par an, un risque d'AVC d'environ 0.5%/an et un risque de ré-opération de 0,5%/an totalisant un risque d'environ 2% par an d'évènements majeurs indésirables. En d'autres termes, le risque à 15 ans est de 12% de saignement majeur, de 8% d'AVC et de 7% de ré-opération. Pour la procédure de Ross, c'est surtout un risque de ré-opération de 15-20% à 20 ans (148). Enfin, pour la bioprothèse, on regarde surtout à un risque élevé de ré-opération causée par une dysfonction prothétique à 20 ans de 71% à 89% (5).

## 6.4 Survie

La survie obtenue pour notre groupe de patients est plus faible que celle de la population générale québécoise appariée. Toutefois, en éliminant les décès précoces permettant ainsi de mieux analyser la survie reliée à la valve, on remarque que la limite supérieure de l'IC 95% de la courbe de survie Kaplan-Meier croise à plusieurs reprises la courbe de survie de la population générale. Bien que nous ne puissions affirmer à l'instar de Mokhles et al. ou Butchart et al. que la survie est similaire à la population générale (14, 15). Notre étude permet d'identifier des moyens de s'en approcher. On en arrive donc à se demander ce qui peut causer cette hausse de mortalité dans notre groupe. La plupart des décès étaient de causes cardiaques avec toutefois une grande proportion de décès soudains de cause inconnue, mais peu étant causés par des saignements majeurs ou des thromboembolies. Or, les seules études qui ont démontré une survie semblable à la population générale étaient celle utilisant une surveillance exceptionnelle de l'anticoagulation (14) ou encore celle utilisant une analyse de sous-groupe de ceux ayant un meilleur contrôle de l'anticoagulation (15), défini comme un TIT élevé. Ces résultats peuvent toutefois être expliqués par un biais de sélection, où seuls les patients les plus éduqués et en santé ont pu suivre ces programmes intensifs de surveillance. Néanmoins, le lien entre un TIT élevé et une réduction de la mortalité et la morbidité a été corroboré plusieurs fois (15, 16, 312, 313), et il semble y avoir beaucoup de place à l'amélioration à ce sujet au sein de notre population. Voici ce que nous proposons. Premièrement, seulement 10.5% de nos patients utilisaient un système d'auto-mesure de surveillance. Ceci est en partie expliqué par le fait que les instruments d'auto-mesure (tels que le Coagucheck) ne sont pas remboursés par le système d'assurance public et leur prix élevé (> 500\$) rend cet achat impossible pour

plusieurs patients. Une couverture par le système d'assurance collective pourrait se traduire par une diminution du taux de complications et des coûts globaux liés à l'anticoagulation chez ces patients. D'un autre côté, plusieurs patients qui allaient encore à l'hôpital le faisaient pour éviter les coûts des mesures en pharmacie, qui chargent environ 10\$ à chaque visite. En effet, depuis l'arrivée des dispositifs de mesure de RNI portable dans les pharmacies, plusieurs patients ont délaissé les hôpitaux. Or, offrir ce service gratuitement permettrait d'envoyer encore plus de patients dans les pharmacies communautaires, améliorant probablement par le fait même la qualité de vie de ceux-ci. Deuxièmement, nous croyons qu'il serait possible de mieux éduquer les patients par rapport au risque de saignement et de thromboembolie suite à un RVA mécanique, surtout par rapport à la pléthore de facteurs qui influencent le RNI, les risques à long terme de développer les différents événements indésirables ainsi que l'importance de l'antibioprophylaxie. Casais et al. rapportaient notamment que plusieurs patients ne savaient pas la raison de la prise d'anticoagulant oraux, et que ceci influençait leur qualité de vie (210). Ceci pourrait être sous forme de pamphlet, de courriels électroniques ou de suivis téléphoniques. Troisièmement, les centres d'anticoagulation pourraient s'inspirer du concept Bad Oeynhausen de surveillance de l'anticoagulation, en offrant par exemple un service de télémédecine sur 24 heures (14).

Enfin, d'autres études récentes proposent de nouveaux moyens de réduire la morbidité ou la mortalité associées aux anticoagulants oraux. La valve On-X par exemple, permet de réduire le RNI cible et ainsi abaisser le risque de saignement sans augmenter le risque de thromboembolie (393). De plus, tout espoir n'est pas perdu de pouvoir un jour substituer la warfarine avec un anticoagulant direct.

## **6.5 Qualité de vie**

Nous avons utilisé un questionnaire spécifique aux valves pour mieux comprendre ce qui influence la qualité de vie à la suite d'un RVA. En effet, plusieurs études ont déjà démontré à l'aide de questionnaire générique tel que le SF-36 ou le SF-12 que le RVA a un impact significatif, et que celui-ci est plus important pour ceux recevant une valve mécanique (205, 230). Toutefois, ces tests permettent de mesurer l'impact sur la QDV et non d'en identifier les causes. Dans notre étude, les issues de QDV étaient globalement satisfaisantes tardivement suite au RVA mécanique. Les patients semblaient surtout préoccupés par la possibilité de saignement et dérangés par la fréquence des suivis chez le médecin et des prises de sang. En

comparaison avec les résultats de Aicher et al. utilisant une variante de ce même test, il est possible de noter un vaste écart au niveau des questions portant sur l'anxiété (193). Nous rapportons que nos patients ont répondu autour de 80% qu'ils n'étaient jamais ou rarement préoccupés par la possibilité de saignement, de ré-opération ou d'autre complication, par rapport aux chiffres tournant autour de 50% rapportés par ces derniers (188). Ceci pourrait simplement être expliqué par l'intervalle de temps entre la date du questionnaire et celle de la chirurgie, qui était presque 2 fois plus long dans notre étude (11.4 ans par rapport à 6.5 ans). Il y aurait effectivement une tendance temporelle sur le plan des niveaux d'anxiété, se stabilisant, voire même disparaissant au fil des années (193). Zacek et al., utilisant une variante du même questionnaire, rapportaient de pires résultats de QDV à toutes les questions, mais leurs patients ont complété le test seulement 6 mois après le RVA (207).

À propos du bruit de la valve, plusieurs patients disaient avoir été dérangés quelques mois après l'opération, pour ne plus être dérangés par la suite. Seulement quelques rares patients disaient devoir avoir une source de bruit comme ouvrir la télévision pour ne pas l'entendre la nuit et ainsi bien dormir. Nous suggérons donc d'expliquer aux patients qu'ils risquent d'entendre la valve pour quelque temps, mais que ceci ne devrait probablement pas durer. De plus, cette proportion de 92% de nos patients disant n'être jamais ou rarement dérangés par ce bruit est en plein dans les valeurs obtenus par Aicher et al. à cette question pour les patients qui avaient eu une procédure de Ross ou une réparation valvulaire (193). En assumant que ce nombre (autours de 90%) peut représenter un contrôle pour les patients suite à une procédure cardiaque qui peuvent avoir tendance à porter plus attention à leur cœur, il y aurait peu de chance d'atteindre un niveau plus haut; ceci impliquerait aussi que les patients avec une valve mécanique finiraient par ne pas être plus dérangés par le bruit de leur valve que ceux recevant une autogreffe pulmonaire.

En se basant sur nos trouvailles, il y aurait plusieurs moyens d'améliorer la QDV de nos patients. Étant donné qu'ils semblent être surtout dérangés par les prises de sang, l'auto-mesure pourrait être la solution pour plusieurs d'entre eux. Tel que discuté, le prix des appareils est un grand obstacle, mais leur disponibilité ainsi que leur connaissance par les patients pourraient être améliorée. En effet, suite au contact avec ces derniers, nous avons appris que plusieurs ne connaissaient même pas l'existence de ces outils de mesure de RNI. À ce sujet, plus de connaissances pourraient en aider certains à diminuer leur anxiété.

Enfin, nous croyons que les valves mécaniques devraient être utilisées avec précaution chez les patients connus avec des antécédents de troubles dépressifs ou d'anxiété qui pourraient avoir de la difficulté à faire face à leur nouvelle condition. Évidemment, il est complexe d'évaluer et de gérer le stress chronique engendré par le risque de saignement et de TE ou le stress chronique de dysfonction valvulaire et le stress aigu d'une ré-opération.

## **7 Forces et limites**

### **7.1 Limites**

Les limites de notre étude incluent le fait que nos données représentent seulement l'expérience d'un seul centre. De plus, il aurait été intéressant de pouvoir mesurer l'adhérence au traitement ainsi que la qualité de l'anticoagulation par le TIT. Malheureusement, les RNI n'étaient disponibles que pour une faible fraction des patients et le devis rétrospectif aurait rendu la collecte difficile. De plus, le nombre de décès de causes inconnues était élevé, pouvant dissimuler certains saignements ou thromboembolies fatals. Il n'y a toutefois pas raison de croire qu'ils seraient en plus grande proportion dans les décès de causes inconnus que ceux de causes connus. Étant donné la nature rétrospective de l'étude et du fait qu'on a dû se baser en partie sur la mémoire des patients pour la collecte de certains événements, le biais de mémoire est à considérer. Or, il est moins probable que ceux-ci aient oublié d'importants événements, tels que les saignements majeurs ou un AVC. Bien que ce n'était pas le but de l'étude, une comparaison des issues mesurés avec les autres modèles de prothèses de patients appariés serait intéressant.

### **7.2 Perspectives**

Étant donné la vitesse à laquelle la science évolue, il est très difficile d'avoir des études d'actualité avec des suivis à long terme. Par exemple, le TAVI et le ViV qu'il permet, risquent de modifier les pratiques et d'avoir des répercussions sur la mortalité et la morbidité suite à un RVA biologique. Or, en attendant les résultats à moyen et long-terme de ces études pour ces procédures, il est difficile de les comparer avec le RVA mécanique. La situation est similaire pour la valve On-X, dont les résultats à long terme sont limités. Il sera important de refaire cette analyse un fois que les données de ces récentes alternatives chirurgicales seront disponibles.

Il aurait aussi été intéressant d'obtenir les mesures de RNI pour pouvoir calculer le TIT et ainsi mesurer le contrôle de l'anticoagulation. En effet, plusieurs des solutions proposées reposent sur le fait que le TIT est probablement faible pour la majorité des patients. Or, étant donné la grande diversité de méthode de surveillance du RNI et à moins d'avoir une banque de données provinciale, il faudrait une étude prospective pour obtenir cette variable de façon

fiable. Toutefois, à cause de l'enjeu du paragraphe précédent, les résultats de l'étude pourraient être moins pertinents une fois l'essai complété, d'autant plus qu'il sera complexe et coûteux d'avoir une étude prospective sur plusieurs décennies.

## **8. Conclusion**

Nos résultats laissent croire que le taux incident de saignement majeur est autour de 1% par patient-année. L'utilisation d'une définition moins inclusive de saignement majeur ainsi que des critères d'inclusion plus stricts peuvent expliquer ce nombre. Néanmoins, la mortalité associée à ces évènements est très faible. Or, il y aurait beaucoup de place à l'amélioration surtout en matière de surveillance de l'anticoagulation. La qualité de vie globale suite à un RVA mécanique est satisfaisante malgré une anticoagulation à vie. Les patients semblent s'adapter rapidement aux limitations engendrées par ce traitement. Cette étude permet donc de mieux définir les issues à long terme chez cette sous-population de patients dans le but de mieux informer ces derniers à propos des différentes options chirurgicales et aide aussi à identifier des moyens de réduire la mortalité et la morbidité associée à cette opération. De façon bien concrète, il ressort de ce travail que les résultats à long terme après un RVA mécanique isolé chez le jeune adulte sont nettement plus satisfaisants que l'impression globale qui en est faite de nos jours. Ça souligne donc l'importance d'obtenir des points d'évidence solides versus de se fier sur les perceptions générales.

## 9. Bibliographie

1. Reul Jr GJ, Cooley DA, Duncan JM, Frazier O, Hallman GL, Livesay JJ, et al. Valve failure with the Ionescu-Shiley bovine pericardial bioprosthesis: analysis of 2680 patients. *Journal of Vascular Surgery*. 1985;2(1):192-204.
2. Jamieson W, Rosado L, Munro A, Gerein A, Burr L, Miyagishima R, et al. Carpentier-Edwards standard porcine bioprosthesis: primary tissue failure (structural valve deterioration) by age groups. *The Annals of thoracic surgery*. 1988;46(2):155-62.
3. Stassano P, Di Tommaso L, Monaco M, Iorio F, Pepino P, Spampinato N, et al. Aortic valve replacement: a prospective randomized evaluation of mechanical versus biological valves in patients ages 55 to 70 years. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(20):1862-8.
4. Chiang YP, Chikwe J, Moskowitz AJ, Itagaki S, Adams DH, Egorova NN. Survival and long-term outcomes following bioprosthetic vs mechanical aortic valve replacement in patients aged 50 to 69 years. *JAMA*. 2014;312(13):1323-9.
5. Ruel M, Chan V, Bedard P, Kulik A, Ressler L, Lam BK, et al. Very long-term survival implications of heart valve replacement with tissue versus mechanical prostheses in adults <60 years of age. *Circulation*. 2007;116(11 Suppl):I294-300.
6. Forcillo J, El Hamamsy I, Stevens LM, Badrudin D, Pellerin M, Perrault LP, et al. The perimount valve in the aortic position: twenty-year experience with patients under 60 years old. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(5):1526-32.
7. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JA, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(1):82-90.
8. Perlman GY, Cheung A, Dumont E, Stub D, Dvir D, Del Trigo M, et al. Transcatheter aortic valve replacement with the Portico valve: one-year results of the early Canadian experience. *EuroIntervention*. 2017;12(13):1653-9.
9. El-Hamamsy I, Eryigit Z, Stevens LM, Sarang Z, George R, Clark L, et al. Long-term outcomes after autograft versus homograft aortic root replacement in adults with aortic valve disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9740):524-31.
10. David TE, David C, Woo A, Manlhiot C. The Ross procedure: outcomes at 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(1):85-93.
11. Yacoub MH, Klieverik LM, Melina G, Edwards SE, Sarathchandra P, Bogers AJ, et al. An evaluation of the Ross operation in adults. *J Heart Valve Dis*. 2006;15(4):531-9.
12. Klieverik LM, Takkenberg JJ, Bekkers JA, Roos-Hesselink JW, Witsenburg M, Bogers AJ. The Ross operation: a Trojan horse? *Eur Heart J*. 2007;28(16):1993-2000.
13. Sievers HH, Stierle U, Charitos EI, Hanke T, Gorski A, Misfeld M, et al. Fourteen years' experience with 501 subcoronary Ross procedures: surgical details and results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(4):816-22, 22 e1-5.
14. Mokhles MM, Kortke H, Stierle U, Wagner O, Charitos EI, Bogers AJ, et al. Survival comparison of the Ross procedure and mechanical valve replacement with optimal self-management anticoagulation therapy: propensity-matched cohort study. *Circulation*. 2011;123(1):31-8.
15. Butchart EG, Payne N, Li HH, Buchan K, Mandana K, Grunkemeier GL. Better anticoagulation control improves survival after valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123(4):715-23.

16. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med.* 2007;167(3):239-45.
17. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013;369(13):1206-14.
18. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *The Lancet infectious diseases.* 2005;5(11):685-94.
19. Matthews AM. The development of the Starr-Edwards heart valve. *Texas Heart Institute journal.* 1998;25(4):282-93.
20. Lefrak E, Starr A. Historic aspects of cardiac valve replacement. *Cardiac Valve Prosthesis.* 1979;3.
21. Siddiqui RF, Abraham JR, Butany J. Bioprosthetic heart valves: modes of failure. *Histopathology.* 2009;55(2):135-44.
22. Writing Group M, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133(4):447-54.
23. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano MJTL. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. 2006;368(9540):1005-11.
24. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study. *Heart.* 2013;99(6):396-400.
25. Lilly LS. Pathophysiology of heart disease: a collaborative project of medical students and faculty: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
26. Iung B, Vahanian A. Degenerative calcific aortic stenosis: a natural history. *Heart.* 2012;98(Suppl 4):iv7-iv13.
27. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. 2013;62(11):1002-12.
28. Danielsen R, Aspelund T, Harris TB, Gudnason VJIjoc. The prevalence of aortic stenosis in the elderly in Iceland and predictions for the coming decades: The AGES–Reykjavík study. 2014;176(3):916-22.
29. Chen J-H, Simmons CAJCr. Cell–matrix interactions in the pathobiology of calcific aortic valve disease: critical roles for matricellular, matricrine, and matrix mechanics cues. 2011;108(12):1510-24.
30. Schoen FJJC. Evolving concepts of cardiac valve dynamics: the continuum of development, functional structure, pathobiology, and tissue engineering. 2008;118(18):1864-80.
31. Taylor P, Allen S, Yacoub MJTJohvd. Phenotypic and functional characterization of interstitial cells from human heart valves, pericardium and skin. 2000;9(1):150-8.
32. El-Hamamsy I, Balachandran K, Yacoub MH, Stevens LM, Sarathchandra P, Taylor PM, et al. Endothelium-dependent regulation of the mechanical properties of aortic valve cusps. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(16):1448-55.
33. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014;63(22):e57-e185.

34. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*. 1999;341(3):142-7.
35. Coffey S, Cox B, Williams MJ. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25 Part A):2852-61.
36. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, Rosenzweig BP, Freedberg RS, Katz ES, et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with benign aortic valve thickening. 2002;162(20):2345-7.
37. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(3):630-4.
38. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Jung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16006.
39. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, Tongue AG, Rieu R, Garcia D, et al. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: implications for diagnosis and treatment. 2005;46(2):291-8.
40. Rieck ÅE, Cramariuc D, Boman K, Gohlke-Bärwolf C, Staal EM, Lønnebakken MT, et al. Hypertension in aortic stenosis: implications for left ventricular structure and cardiovascular events. 2012;60(1):90-7.
41. Capoulade R, Clavel MA, Mathieu P, Côté N, Dumesnil JG, Arsenault M, et al. Impact of hypertension and renin-angiotensin system inhibitors in aortic stenosis. 2013;43(12):1262-72.
42. Baker KM, Chernin MI, Wixson SK, Aceto JF. Renin-angiotensin system involvement in pressure-overload cardiac hypertrophy in rats. *Am J Physiol*. 1990;259(2 Pt 2):H324-32.
43. Steiner I, Kasparova P, Kohout A, Dominik J. Bone formation in cardiac valves: a histopathological study of 128 cases. *Virchows Arch*. 2007;450(6):653-7.
44. Côté N, Mahmut A, Bosse Y, Couture C, Pagé S, Trahan S, et al. Inflammation is associated with the remodeling of calcific aortic valve disease. 2013;36(3):573-81.
45. Helske S, Syväranta S, Kupari M, Lappalainen J, Laine M, Lommi J, et al. Possible role for mast cell-derived cathepsin G in the adverse remodelling of stenotic aortic valves. 2006;27(12):1495-504.
46. Mathieu P, Boulanger M-CJCJoC. Basic mechanisms of calcific aortic valve disease. 2014;30(9):982-93.
47. Charest A, Pepin A, Shetty R, Côté C, Voisine P, Dagenais F, et al. Distribution of SPARC during neovascularisation of degenerative aortic stenosis. 2006;92(12):1844-9.
48. Teo KK, Corsi DJ, Tam JW, Dumesnil JG, Chan KL. Lipid Lowering on Progression of Mild to Moderate Aortic Stenosis: Meta-analysis of the Randomized Placebo-Controlled Clinical Trials on 2344 Patients. *Canadian Journal of Cardiology*. 2011;27(6):800-8.
49. Michelena HI, Prakash SK, Della Corte A, Bissell MM, Anavekar N, Mathieu P, et al. Bicuspid aortic valve: identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the International Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon). 2014;129(25):2691-704.
50. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*. 2005;111(7):920-5.
51. Masri A, Svensson LG, Griffin BP, Desai MY. Contemporary natural history of bicuspid aortic valve disease: a systematic review. *Heart*. 2017;103(17):1323-30.

52. Mookadam F, Thota VR, Garcia-Lopez AM, Emani UR, Alharthi MS, Zamorano J, et al. Unicuspid aortic valve in adults: a systematic review. *J Heart Valve Dis.* 2010;19(1):79-85.
53. Timperley J, Milner R, Marshall AJ, Gilbert TJ. Quadricuspid aortic valves. *Clin Cardiol.* 2002;25(12):548-52.
54. Hayakawa M, Asai T, Kinoshita T, Suzuki T. Quadricuspid aortic valve: a report on a 10-year case series and literature review. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;20 Suppl:941-4.
55. Sliwa K, Carrington M, Mayosi BM, Zigiriadis E, Mvungi R, Stewart SJEhj. Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in urban African adults: insights from the heart of Soweto study. 2009;31(6):719-27.
56. Julius BK, Spillmann M, Vassalli G, Villari B, Eberli FR, Hess OMJC. Angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries: mechanisms and pathophysiological concepts. 1997;95(4):892-8.
57. Zhang J, Gajjala S, Agrawal P, Tison GH, Hallock LA, Beussink-Nelson L, et al. Fully automated echocardiogram interpretation in clinical practice: feasibility and diagnostic accuracy. *Circulation.* 2018;138(16):1623-35.
58. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *European heart journal.* 2005;26(24):2714-20.
59. Pibarot P, Dumesnil JG. Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(19):1845-53.
60. Dweck MR, Jones C, Joshi NV, Fletcher AM, Richardson H, White A, et al. Assessment of valvular calcification and inflammation by positron emission tomography in patients with aortic stenosis. *Circulation.* 2012;125(1):76-86.
61. Clavel MA, Malouf J, Michelena HI, Suri RM, Jaffe AS, Mahoney DW, et al. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(19):2016-25.
62. Weidemann F, Herrmann S, Stork S, Niemann M, Frantz S, Lange V, et al. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation.* 2009;120(7):577-84.
63. Chin CW, Shah AS, McAllister DA, Joanna Cowell S, Alam S, Langrish JP, et al. High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcomes in patients with aortic stenosis. 2014;35(34):2312-21.
64. Chen Z, Li C, Xu Y, Li Y, Yang H, Rao LJPO. Circulating level of miR-378 predicts left ventricular hypertrophy in patients with aortic stenosis. 2014;9(8):e105702.
65. Lindman BR, Breyley JG, Schilling JD, Vatterott AM, Zajarias A, Maniar HS, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress in patients with aortic stenosis undergoing valve replacement. 2015;101(17):1382-8.
66. Oh JK, Park JH, Hwang JK, Lee CH, Park JS, Park JI, et al. Long-term Survival in Korean Elderly Patients with Symptomatic Severe Aortic Stenosis Who Refused Aortic Valve Replacement. *Korean Circ J.* 2019;49(2):160-9.
67. Eberhart R. Progress in thromboresistant materials research. *ASAIO.* 1983;6:45.
68. Magilligan Jr DJ, Oyama C, Klein S, Riddle JM, Smith D. Platelet adherence to bioprosthetic cardiac valves. *The American journal of cardiology.* 1984;53(7):945-9.
69. Peterson CE, Kwaan HC. Current concepts of warfarin therapy. *Archives of internal medicine.* 1986;146(3):581-4.

70. Pumphrey C, Dawes J. Platelet alpha granule depletion: findings in patients with prosthetic heart valves and following cardiopulmonary bypass surgery. *Thrombosis research*. 1983;30(3):257-64.
71. Harker LA, Slichter SJ. Studies of platelet and fibrinogen kinetics in patients with prosthetic heart valves. *New England Journal of Medicine*. 1970;283(24):1302-5.
72. Stein B, Fuster V, Halperin JL, Chesebro JH. Antithrombotic therapy in cardiac disease. An emerging approach based on pathogenesis and risk. *Circulation*. 1989;80(6):1501-13.
73. ELLIS JF, Bulbulian A, editors. Prosthetic replacement of the mitral valve. I. Preliminary experimental observations. *Proceedings of the staff meetings Mayo Clinic*; 1958.
74. Starr A, editor Total mitral valve replacement: Fixation and thrombosis. *Surg Forum*; 1960.
75. Lefrak E. Starr-Edwards ball valve. *Cardiac valve prostheses*. 1979:92-3.
76. Gott VL, Alejo DE, Cameron DE. Mechanical heart valves: 50 years of evolution. *The Annals of thoracic surgery*. 2003;76(6):S2230-S9.
77. Pierie WR, Hancock WD, Koorajian S, Starr A. Materials and heart valve prostheses. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1968;146(1):345-59.
78. Rahimtoola SH. Choice of prosthetic heart valve for adult patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):893-904.
79. Lindblom D, Rodriguez L, Björk V. Mechanical failure of the Björk-Shiley valve. Updated follow-up and considerations on prophylactic rereplacement. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1989;97(1):95-7.
80. Lindblom D, Björk V, Semb B. Mechanical failure of the Björk-Shiley valve. Incidence, clinical presentation, and management. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1986;92(5):894-907.
81. Ikonomidis JS, Kratz JM, Crumbley AJ, 3rd, Stroud MR, Bradley SM, Sade RM, et al. Twenty-year experience with the St Jude Medical mechanical valve prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126(6):2022-31.
82. Russo MT, Maurizio & Guidotti, Andrea & Pozzoli, Alberto & K Von Segesser, Ludwig & Nietlispach, Fabian & Maisano, Francesco. The evolution of surgical valves. *Cardiovascular Medicine*. 2017;20(12):285-92.
83. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(25):e1159-e95.
84. Hwang N, Reul H, Reinhard P. In vitro evaluation of the long-body On-X bileaflet heart valve. *The Journal of heart valve disease*. 1998;7(5):561-8.
85. Puskas J, Gerdisch M, Nichols D, Quinn R, Anderson C, Rhenman B, et al. Reduced anticoagulation after mechanical aortic valve replacement: Interim results from the Prospective Randomized On-X Valve Anticoagulation Clinical Trial randomized Food and Drug Administration investigational device exemption trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014;147(4):1202-11.e2.
86. Ross DN. Evolution of the homograft valve. *The Annals of thoracic surgery*. 1995;59(3):565-7.
87. Carpentier A. Biological factors affecting long-term results of valvular hetero-grafts. *J thorac cardiovasc Surg*. 1969;58:467-83.

88. Carpentier A, Deloche A, Relland J, Fabiani J, Forman J, Camilleri J, et al. Six-year follow-up of glutaraldehyde-preserved heterografts. With particular reference to the treatment of congenital valve malformations. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1974;68(5):771-82.
89. Ionescu M. In the beginning: conception, construction and clinical use of the first pericardial valve. *Society of Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland, The Pericardial Heart Valve, the odyssey of a continuously evolving concept*, cap. 2014;1:1-35.
90. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation*. 2009;119(7):1034-48.
91. Glaser N, Jackson V, Franco-Cereceda A, Sartipy U. Survival after Aortic Valve Replacement with Bovine or Porcine Valve Prostheses: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2018.
92. Ganapathi AM, Englum BR, Keenan JE, Schechter MA, Wang H, Smith PK, et al. Long-Term Survival After Bovine Pericardial Versus Porcine Stented Bioprosthetic Aortic Valve Replacement: Does Valve Choice Matter? *Ann Thorac Surg*. 2015;100(2):550-9.
93. Desai ND, Merin O, Cohen GN, Herman J, Mobilos S, Sever JY, et al. Long-term results of aortic valve replacement with the St. Jude Toronto stentless porcine valve. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(6):2076-83; discussion -83.
94. Schaefer A, Dickow J, Schoen G, Westhofen S, Kloss L, Al-Saydali T, et al. Stentless vs. stented bioprosthesis for aortic valve replacement: A case matched comparison of long-term follow-up and subgroup analysis of patients with native valve endocarditis. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191171.
95. Stefanelli G, Pirro F, Olaru A, Danniballe G, Labia C, Weltert L. Long-term outcomes using the stentless LivaNova-Sorin Pericarbon Freedom valve after aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;27(1):116-23.
96. Al-Sarraf N, Thalib L, Hughes A, Houlihan M, Tolan M, Young V, et al. Cross-clamp time is an independent predictor of mortality and morbidity in low-and high-risk cardiac patients. *International Journal of Surgery*. 2011;9(1):104-9.
97. Salis S, Mazzanti VV, Merli G, Salvi L, Tedesco CC, Veglia F, et al. Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2008;22(6):814-22.
98. Phan K, Tsai Y-C, Niranjan N, Bouchard D, Carrel TP, Dapunt OE, et al. Sutureless aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Annals of cardiothoracic surgery*. 2015;4(2):100.
99. Li KYC. Bioprosthetic Heart Valves: Upgrading a 50-Year Old Technology. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:47-.
100. Chang Q, Jing H, Sun M, Xu P. Exploring the role of short-course cyclosporin a therapy in preventing homograft valve calcification after transplantation. *Cellular Immunology*. 2014;287(1):36-45.
101. Manji RA, Zhu LF, Nijjar NK, Rayner DC, Korbutt GS, Churchill TA, et al. Glutaraldehyde-Fixed Bioprosthetic Heart Valve Conduits Calcify and Fail From Xenograft Rejection. *Circulation*. 2006;114(4):318-27.
102. Kuwaki K, Tseng Y-L, Dor FJ, Shimizu A, Houser SL, Sanderson TM, et al. Heart transplantation in baboons using  $\alpha 1, 3$ -galactosyltransferase gene-knockout pigs as donors: initial experience. *Nature medicine*. 2005;11(1):29.

103. McGregor C, Kogelberg H, Vlasin M, Byrne GW. Gal-knockout bioprostheses exhibit less immune stimulation compared to standard biological heart valves. *The Journal of heart valve disease*. 2013;22(3):383-90.
104. Naso F, Gandaglia A, Bottio T, Tarzia V, Nottle MB, d'Apice AJ, et al. First quantification of alpha-Gal epitope in current glutaraldehyde-fixed heart valve bioprostheses. *Xenotransplantation*. 2013;20(4):252-61.
105. Barone A, Benktander J, Teneberg S, Breimer ME. Characterization of acid and non-acid glycosphingolipids of porcine heart valve cusps as potential immune targets in biological heart valve grafts. *Xenotransplantation*. 2014;21(6):510-22.
106. Lutz AJ, Li P, Estrada JL, Sidner RA, Chihara RK, Downey SM, et al. Double knockout pigs deficient in N-glycolylneuraminic acid and Galactose  $\alpha$ -1, 3-Galactose reduce the humoral barrier to xenotransplantation. *Xenotransplantation*. 2013;20(1):27-35.
107. Schoen FJ, Levy RJ. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *The Annals of thoracic surgery*. 2005;79(3):1072-80.
108. Lorusso R, Gelsomino S, Lucà F, De Cicco G, Billè G, Carella R, et al. Type 2 Diabetes Mellitus Is Associated With Faster Degeneration of Bioprosthetic Valve: Results From a Propensity Score-Matched Italian Multicenter Study. *Circulation*. 2012;125(4):604-14.
109. Puskas JD, Bavaria JE, Svensson LG, Blackstone EH, Griffith B, Gammie JS, et al. The COMMENCE trial: 2-year outcomes with an aortic bioprosthesis with RESILIA tissue. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52(3):432-9.
110. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(23):2187-98.
111. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *2010*;363(17):1597-607.
112. Sinhal A, Altwegg L, Pasupati S, Humphries KH, Allard M, Martin P, et al. Atrioventricular block after transcatheter balloon expandable aortic valve implantation. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2008;1(3):305-9.
113. Généreux P, Webb JG, Svensson LG, Kodali SK, Satler LF, Fearon WF, et al. Vascular Complications After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(12):1043.
114. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(18):1706-15.
115. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(18):1695-705.
116. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, et al. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(9):799-809.
117. Vemulapalli S, Carroll JD, Mack MJ, Li Z, Dai D, Kosinski AS, et al. Procedural Volume and Outcomes for Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(26):2541-50.

118. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1321-31.
119. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(17):1609-20.
120. Ferrari E, Stortecky S, Heg D, Muller O, Nietlispach F, Tueller D, et al. The hospital results and 1-year outcomes of transcatheter aortic valve-in-valve procedures and transcatheter aortic valve implantations in the native valves: the results from the Swiss-TAVI Registry. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019.
121. Pibarot P, Simonato M, Barbanti M, Linke A, Kornowski R, Rudolph T, et al. Impact of Pre-Existing Prosthesis-Patient Mismatch on Survival Following Aortic Valve-in-Valve Procedures. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(2):133-41.
122. Dvir D, Barbanti M, Tan J, Webb JG. Transcatheter aortic valve-in-valve implantation for patients with degenerative surgical bioprosthetic valves. *Curr Probl Cardiol*. 2014;39(1):7-27.
123. Webb JG, Mack MJ, White JM, Dvir D, Blanke P, Herrmann HC, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation Within Degenerated Aortic Surgical Bioprostheses: PARTNER 2 Valve-in-Valve Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(18):2253-62.
124. Ross D. Pulmonary valve autotransplantation (the Ross operation). *Journal of cardiac surgery*. 1988;3(3S):313-9.
125. Manji RA, Menkis AH, Ekser B, Cooper DK. Porcine bioprosthetic heart valves: The next generation. *Am Heart J*. 2012;164(2):177-85.
126. El-Hamamsy I, Poirier NC. What is the role of the Ross procedure in today's armamentarium? *Can J Cardiol*. 2013;29(12):1569-76.
127. Stelzer P, Elkins RC. Pulmonary autograft: an American experience. *J Card Surg*. 1987;2(4):429-33.
128. Oury JH, Hiro SP, Maxwell JM, Lamberti JJ, Duran CM. The Ross Procedure: current registry results. *Ann Thorac Surg*. 1998;66(6 Suppl):S162-5.
129. David TE, Omran A, Ivanov J, Armstrong S, de Sa MP, Sonnenberg B, et al. Dilation of the pulmonary autograft after the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119(2):210-20.
130. de Kerchove L, Rubay J, Pasquet A, Poncelet A, Ovaert C, Pirotte M, et al. Ross operation in the adult: long-term outcomes after root replacement and inclusion techniques. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(1):95-102.
131. de Sa M, Moshkovitz Y, Butany J, David TE. Histologic abnormalities of the ascending aorta and pulmonary trunk in patients with bicuspid aortic valve disease: clinical relevance to the Ross procedure. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1999;118(4):588-96.
132. David TE, Woo A, Armstrong S, Maganti M. When is the Ross operation a good option to treat aortic valve disease? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(1):68-73; discussion -5.
133. David TE. Reoperations after the Ross procedure. *Circulation*. 2010;122(12):1139-40.
134. Skillington PD, Mokhles MM, Takkenberg JJ, O'Keefe M, Grigg L, Wilson W, et al. Twenty-year analysis of autologous support of the pulmonary autograft in the Ross procedure. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(3):823-9.

135. Mokhles MM, Rizopoulos D, Andrinopoulou ER, Bekkers JA, Roos-Hesselink JW, Lesaffre E, et al. Autograft and pulmonary allograft performance in the second post-operative decade after the Ross procedure: insights from the Rotterdam Prospective Cohort Study. *Eur Heart J*. 2012;33(17):2213-24.
136. Takkenberg JJ, Klieverik LM, Schoof PH, van Suylen RJ, van Herwerden LA, Zondervan PE, et al. The Ross procedure: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2009;119(2):222-8.
137. Bouhout I, Ghoneim A, Poirier N, Cartier R, Demers P, Perrault LP, et al. Impact of the Learning Curve on Early Outcomes Following the Ross Procedure. *Can J Cardiol*. 2017;33(4):493-500.
138. Sibilio S, Koziarz A, Belley-Cote EP, McClure GR, MacIsaac S, Reza SJ, et al. Outcomes after Ross procedure in adult patients: A meta-analysis and microsimulation. *J Card Surg*. 2019.
139. Um KJ, McClure GR, Belley-Cote EP, Gupta S, Bouhout I, Lortie H, et al. Hemodynamic outcomes of the Ross procedure versus other aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2018;59(3):462-70.
140. da Costa FD, Santos LR, Collatusso C, Matsuda CN, Lopes SA, Cauduro S, et al. Thirteen years' experience with the Ross Operation. *Journal of Heart Valve Disease*. 2009;18(1):84.
141. Sievers HH, Stierle U, Charitos EI, Takkenberg JJ, Horer J, Lange R, et al. A multicentre evaluation of the autograft procedure for young patients undergoing aortic valve replacement: update on the German Ross Registrydagger. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(1):212-8.
142. Mastrobuoni S, de Kerchove L, Solari S, Astarci P, Poncelet A, Noirhomme P, et al. The Ross procedure in young adults: over 20 years of experience in our Institution. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(2):507-12; discussion 12-3.
143. Charitos EI, Stierle U, Hanke T, Schmidtke C, Sievers HH, Richardt D. Long-term results of 203 young and middle-aged patients with more than 10 years of follow-up after the original subcoronary Ross operation. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(2):495-502.
144. Brown JW, Ruzmetov M, Shahriari A, Rodefeld MD, Mahomed Y, Turrentine MW. Midterm results of Ross aortic valve replacement: a single-institution experience. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(2):601-7; discussion 7-8.
145. Brown JW, Ruzmetov M, Eltayeb O, Rodefeld MD, Turrentine MW. Performance of SynerGraft decellularized pulmonary homograft in patients undergoing a Ross procedure. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(2):416-22; discussion 22-3.
146. Ratschiller T, Sames-Dolzer E, Paulus P, Schimetta W, Muller H, Zierer AF, et al. Long-term Evaluation of the Ross Procedure in Acute Infective Endocarditis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2017.
147. Sievers HH, Stierle U, Petersen M, Klotz S, Richardt D, Diwoky M, et al. Valve performance classification in 630 subcoronary Ross patients over 22 years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156(1):79-86 e2.
148. David TE, Ouzounian M, David CM, Lafreniere-Roula M, Manlhiot C. Late results of the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157(1):201-8.
149. Webb JG, Wood DA, Ye J, Gurvitch R, Masson J-B, Rodés-Cabau J, et al. Transcatheter valve-in-valve implantation for failed bioprosthetic heart valves. *Circulation*. 2010;121(16):1848.

150. Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, Alderman EL, Bashore TM, Block PC, et al. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. 1994;89(2):642-50.
151. Kapadia S, Stewart WJ, Anderson WN, Babaliaros V, Feldman T, Cohen DJ, et al. Outcomes of inoperable symptomatic aortic stenosis patients not undergoing aortic valve replacement: insight into the impact of balloon aortic valvuloplasty from the PARTNER trial (Placement of AoRtic TraNscathetER Valve trial). 2015;8(2):324-33.
152. David TE, Armstrong S, Ivanov J, Feindel CM, Omran A, Webb G. Results of aortic valve-sparing operations. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2001;122(1):39-46.
153. Aicher D, Fries R, Rodionychewa S, Schmidt K, Langer F, Schäfers H-J. Aortic valve repair leads to a low incidence of valve-related complications. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2010;37(1):127-32.
154. Syedain Z, Reimer J, Schmidt J, Lahti M, Berry J, Bianco R, et al. 6-month aortic valve implantation of an off-the-shelf tissue-engineered valve in sheep. Biomaterials. 2015;73:175-84.
155. Andreas M, Wiedemann D, Seebacher G, Rath C, Aref T, Rosenhek R, et al. The Ross procedure offers excellent survival compared with mechanical aortic valve replacement in a real-world setting. Eur J Cardiothorac Surg. 2014;46(3):409-13; discussion 13-4.
156. Buratto E, Shi WY, Wynne R, Poh CL, Larobina M, O'Keefe M, et al. Improved Survival After the Ross Procedure Compared With Mechanical Aortic Valve Replacement. J Am Coll Cardiol. 2018;71(12):1337-44.
157. Sharabiani MT, Dorobantu DM, Mahani AS, Turner M, Peter Tometzki AJ, Angelini GD, et al. Aortic Valve Replacement and the Ross Operation in Children and Young Adults. J Am Coll Cardiol. 2016;67(24):2858-70.
158. Mazine A, Rocha RV, El-Hamamsy I, Ouzounian M, Yanagawa B, Bhatt DL, et al. Ross Procedure vs Mechanical Aortic Valve Replacement in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Cardiol. 2018;3(10):978-87.
159. Sharabiani MT, Fiorentino F, Angelini GD, Patel NN. Long-term survival after surgical aortic valve replacement among patients over 65 years of age. Open Heart. 2016;3(1):e000338.
160. Bouhout I, Stevens LM, Mazine A, Poirier N, Cartier R, Demers P, et al. Long-term outcomes after elective isolated mechanical aortic valve replacement in young adults. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;148(4):1341-6 e1.
161. Tam DY, Wijesundera HC, Ouzounian M, Fremes SE. The Ross procedure versus mechanical aortic valve replacement in young patients: a decision analysis. Eur J Cardiothorac Surg. 2018.
162. Kumar AS, Talwar S, Mohapatra R, Saxena A, Singh R. Aortic valve replacement with the pulmonary autograft: mid-term results. Ann Thorac Surg. 2005;80(2):488-94.
163. Fullerton DA, Fredericksen JW, Sundaresan RS, Horvath KA. The Ross procedure in adults: intermediate-term results. Ann Thorac Surg. 2003;76(2):471-6; discussion 6-7.
164. Knott-Craig CJ, Elkins RC, Santangelo KL, McCue C, Lane MM. Aortic valve replacement: comparison of late survival between autografts and homografts. Ann Thorac Surg. 2000;69(5):1327-32.
165. Mazine A, David TE, Rao V, Hickey EJ, Christie S, Manlhiot C, et al. Long-Term Outcomes of the Ross Procedure Versus Mechanical Aortic Valve Replacement: Propensity-Matched Cohort Study. Circulation. 2016;134(8):576-85.

166. Bouhout I, Noly PE, Ghoneim A, Stevens LM, Cartier R, Poirier N, et al. Is the Ross procedure a riskier operation? Perioperative outcome comparison with mechanical aortic valve replacement in a propensity-matched cohort. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;24(1):41-7.
167. Martin E, Mohammadi S, Jacques F, Kalavrouziotis D, Voisine P, Doyle D, et al. Clinical Outcomes Following the Ross Procedure in Adults: A 25-Year Longitudinal Study. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(15):1890-9.
168. Brown ML, Schaff HV, Lahr BD, Mullany CJ, Sundt TM, Dearani JA, et al. Aortic valve replacement in patients aged 50 to 70 years: improved outcome with mechanical versus biologic prostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(4):878-84; discussion 84.
169. Roumieh M, Ius F, Tudorache I, Ismail I, Fleissner F, Haverich A, et al. Comparison between biological and mechanical aortic valve prostheses in middle-aged patients matched through propensity score analysis: long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;48(1):129-36.
170. Wang Y, Chen S, Shi J, Li G, Dong N. Mid- to long-term outcome comparison of the Medtronic Hancock II and bi-leaflet mechanical aortic valve replacement in patients younger than 60 years of age: a propensity-matched analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;22(3):280-6.
171. Kulik A, Bedard P, Lam BK, Rubens FD, Hendry PJ, Masters RG, et al. Mechanical versus bioprosthetic valve replacement in middle-aged patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30(3):485-91.
172. Carrier M, Pellerin M, Perrault LP, Page P, Hebert Y, Cartier R, et al. Aortic valve replacement with mechanical and biologic prosthesis in middle-aged patients. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(5 Suppl):S253-6.
173. Glaser N, Jackson V, Holzmann MJ, Franco-Cereceda A, Sartipy U. Aortic valve replacement with mechanical vs. biological prostheses in patients aged 50-69 years. *Eur Heart J.* 2016;37(34):2658-67.
174. McClure RS, McGurk S, Cevasco M, Maloney A, Gosev I, Wiegerinck EM, et al. Late outcomes comparison of nonelderly patients with stented bioprosthetic and mechanical valves in the aortic position: a propensity-matched analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(5):1931-9.
175. Van Nooten GJ, Caes F, Francois K, Van Belleghem Y, Bove T, Vandenplas G, et al. Fifteen years' single-center experience with the ATS bileaflet valve. *J Heart Valve Dis.* 2009;18(4):444-52.
176. Johnson S, Stroud MR, Kratz JM, Bradley SM, Crawford FA, Jr., Ikonomidis JS. Thirty-year experience with a bileaflet mechanical valve prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157(1):213-22.
177. Chambers JB, Pomar JL, Mestres CA, Palatianos GM. Clinical event rates with the On-X bileaflet mechanical heart valve: a multicenter experience with follow-up to 12 years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(2):420-4.
178. Peterseim DS, Cen YY, Cheruvu S, Landolfo K, Bashore TM, Lowe JE, et al. Long-term outcome after biologic versus mechanical aortic valve replacement in 841 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117(5):890-7.
179. Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG, Oprian C, Kim T, Rahimtoola S. A comparison of outcomes in men 11 years after heart-valve replacement with a mechanical valve or bioprosthesis. Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *N Engl J Med.* 1993;328(18):1289-96.

180. Keeling D. Duration of anticoagulation: decision making based on absolute risk. *Blood Rev.* 2006;20(3):173-8.
181. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;139(11):893-900.
182. van Geldorp MW, Eric Jamieson WR, Kappetein AP, Ye J, Fradet GJ, Eijkemans MJ, et al. Patient outcome after aortic valve replacement with a mechanical or biological prosthesis: weighing lifetime anticoagulant-related event risk against reoperation risk. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(4):881-6, 6e1-5.
183. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the S, Standardization Committee of the International Society on T, Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):692-4.
184. Schulman S, Angeras U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2010;8(1):202-4.
185. Van Nooten GJ, Bove T, Van Belleghem Y, Francois K, Caes F, Vandenplas G, et al. Twenty-year single-center experience with the medtronic open pivot mechanical heart valve. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(4):1306-13.
186. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med.* 1989;87(2):144-52.
187. van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briet E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med.* 1993;153(13):1557-62.
188. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. *Heart.* 2006;92(8):1022-9.
189. Pibarot P, Dumesnil JG. Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(4):1131-41.
190. Torii R, El-Hamamsy I, Donya M, Babu-Narayan SV, Ibrahim M, Kilner PJ, et al. Integrated morphologic and functional assessment of the aortic root after different tissue valve root replacement procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(6):1422-8.
191. Mazine A, El-Hamamsy I, Verma S, Peterson MD, Bonow RO, Yacoub MH, et al. Ross Procedure in Adults for Cardiologists and Cardiac Surgeons: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(22):2761-77.
192. Perchinsky M, Henderson C, Jamieson WR, Anderson WN, Jr., Lamy A, Lowe N, et al. Quality of life in patients with bioprostheses and mechanical prostheses. Evaluation of cohorts of patients aged 51 to 65 years at implantation. *Circulation.* 1998;98(19 Suppl):II81-6; discussion II6-7.
193. Aicher D, Holz A, Feldner S, Köllner V, Schäfers H-J. Quality of life after aortic valve surgery: replacement versus reconstruction. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2011;142(2):e19-e24.
194. Blome-Eberwein SA, Mrowinski D, Hofmeister J, Hetzer R. Impact of mechanical heart valve prosthesis sound on patients' quality of life. *The Annals of Thoracic Surgery.* 1996;61(2):594-602.

195. Myken P, Larsson P, Larsson S, Berggren H, Caidahl K. Similar quality of life after heart valve replacement with mechanical or bioprosthetic valves. *J Heart Valve Dis.* 1995;4(4):339-45.
196. Thulin LI, Luhrs CH, Olin CL. Perception of mechanical heart valve sounds. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;23(3):259-61.
197. Sundt TM, Bailey MS, Moon MR, Mendeloff EN, Huddleston CB, Pasque MK, et al. Quality of life after aortic valve replacement at the age of >80 years. *Circulation.* 2000;102(19 Suppl 3):III70-4.
198. Tseng EE, Lee CA, Cameron DE, Stuart RS, Greene PS, Sussman MS, et al. Aortic valve replacement in the elderly. Risk factors and long-term results. *Ann Surg.* 1997;225(6):793-802; discussion -4.
199. Pupello DF, Bessone LN, Lopez E, Brock JC, Alkire MJ, Izzo EG, et al. Long-term results of the bioprosthesis in elderly patients: impact on quality of life. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(5 Suppl):S244-8.
200. Florath I, Albert A, Rosendahl U, Alexander T, Ennker IC, Ennker J. Mid term outcome and quality of life after aortic valve replacement in elderly people: mechanical versus stentless biological valves. *Heart.* 2005;91(8):1023-9.
201. McCarthy MJ, Jr., Shroyer AL, Sethi GK, Moritz TE, Henderson WG, Grover FL, et al. Self-report measures for assessing treatment outcomes in cardiac surgery patients. *Med Care.* 1995;33(10 Suppl):OS76-85.
202. Vicchio M, Della Corte A, De Santo LS, De Feo M, Caianiello G, Scardone M, et al. Tissue versus mechanical prostheses: quality of life in octogenarians. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(4):1290-5.
203. Taillefer M-C, Dupuis G, Hardy J-F, LeMay S. Quality of life before and after heart valve surgery is influenced by gender and type of valve. *Quality of Life Research.* 2005;14(3):769-78.
204. Phillips RC, Lansky DJ. Outcomes management in heart valve replacement surgery: early experience. *J Heart Valve Dis.* 1992;1(1):42-50.
205. Nötzold A, Hüppe M, Schmidtke C, Blömer P, Uhlig T, Sievers H-H. Quality of life in aortic valve replacement: pulmonary autografts versus mechanical prostheses. *Journal of the American College of Cardiology.* 2001;37(7):1963-6.
206. Schmidtke C, Huppe M, Berndt S, Notzold A, Sievers HH. [Quality of life after aortic valve replacement. Self-management or conventional anticoagulation therapy after mechanical valve replacement plus pulmonary autograft]. *Z Kardiol.* 2001;90(11):860-6.
207. Zacek P, Holubec T, Vobornik M, Dominik J, Takkenberg J, Harrer J, et al. Quality of life after aortic valve repair is similar to Ross patients and superior to mechanical valve replacement: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:63.
208. Davis NJ, Billett HH, Cohen HW, Arnsten JH. Impact of adherence, knowledge, and quality of life on anticoagulation control. *Ann Pharmacother.* 2005;39(4):632-6.
209. Lancaster TR, Singer DE, Sheehan MA, Oertel LB, Maraventano SW, Hughes RA, et al. The impact of long-term warfarin therapy on quality of life. Evidence from a randomized trial. Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med.* 1991;151(10):1944-9.
210. Casais P, Meschengieser SS, Sanchez-Luceros A, Lazzari MA. Patients' perceptions regarding oral anticoagulation therapy and its effect on quality of life. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(7):1085-90.

211. McCahon D, Murray ET, Murray K, Holder RL, Fitzmaurice DA. Does self-management of oral anticoagulation therapy improve quality of life and anxiety? *Fam Pract.* 2011;28(2):134-40.
212. Sawicki PT. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. *JAMA.* 1999;281(2):145-50.
213. Cromheecke ME, Levi M, Colly LP, de Mol BJ, Prins MH, Hutten BA, et al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. *Lancet.* 2000;356(9224):97-102.
214. Gadisseur AP, Kaptein AA, Breukink-Engbers WG, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Patient self-management of oral anticoagulant care vs. management by specialized anticoagulation clinics: positive effects on quality of life. *J Thromb Haemost.* 2004;2(4):584-91.
215. Yacoub MH, Gehle P, Chandrasekaran V, Birks EJ, Child A, Radley-Smith R. Late results of a valve-preserving operation in patients with aneurysms of the ascending aorta and root. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115(5):1080-90.
216. Noyez L, de Jager MJ, Markou AL. Quality of life after cardiac surgery: underresearched research. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;13(5):511-4.
217. Noyez L. Is quality of life post cardiac surgery overestimated? *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12:62.
218. Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades RM, Khalaf A, Aguar MC, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1997;127(12):1072-9.
219. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandembroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 1995;333(1):11-7.
220. Tang EO, Lai CS, Lee KK, Wong RS, Cheng G, Chan TY. Relationship between patients' warfarin knowledge and anticoagulation control. *Ann Pharmacother.* 2003;37(1):34-9.
221. Arnsten JH, Gelfand JM, Singer DE. Determinants of compliance with anticoagulation: A case-control study. *Am J Med.* 1997;103(1):11-7.
222. Sedrakyan A, Hebert P, Vaccarino V, Paltiel AD, Elefteriades JA, Mattera J, et al. Quality of life after aortic valve replacement with tissue and mechanical implants. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128(2):266-72.
223. Dantas GC, Thompson BV, Manson JA, Tracy CS, Upshur RE. Patients' perspectives on taking warfarin: qualitative study in family practice. *BMC Fam Pract.* 2004;5:15.
224. Bourguignon T, El Houry R, Candolfi P, Loardi C, Mirza A, Boulanger-Lothion J, et al. Very Long-Term Outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount Aortic Valve in Patients Aged 60 or Younger. *Ann Thorac Surg.* 2015;100(3):853-9.
225. Hull RD, Garcia DA, Vazquez S. Warfarin and other VKAs: Dosing and adverse effects. *Uptodate;* 2017.
226. Johnston DR, Soltesz EG, Vakil N, Rajeswaran J, Roselli EE, Sabik JF, 3rd, et al. Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(4):1239-47.
227. Chan V, Malas T, Lapierre H, Boodhwani M, Lam BK, Rubens FD, et al. Reoperation of left heart valve bioprostheses according to age at implantation. *Circulation.* 2011;124(11 Suppl):S75-80.

228. David TE, Armstrong S, Maganti M. Hancock II bioprosthesis for aortic valve replacement: the gold standard of bioprosthetic valves durability? *Ann Thorac Surg.* 2010;90(3):775-81.
229. Une D, Ruel M, David TE. Twenty-year durability of the aortic Hancock II bioprosthesis in young patients: is it durable enough? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46(5):825-30.
230. Ruel M, Kulik A, Lam BK, Rubens FD, Hendry PJ, Masters RG, et al. Long-term outcomes of valve replacement with modern prostheses in young adults. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27(3):425-33; discussion 33.
231. Chan V, Jamieson WR, Germann E, Chan F, Miyagishima RT, Burr LH, et al. Performance of bioprostheses and mechanical prostheses assessed by composites of valve-related complications to 15 years after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(6):1267-73.
232. Valfre C, Ius P, Minniti G, Salvador L, Bottio T, Cesari F, et al. The fate of Hancock II porcine valve recipients 25 years after implant. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38(2):141-6.
233. Forcillo J, Pellerin M, Perrault LP, Cartier R, Bouchard D, Demers P, et al. Carpentier-Edwards pericardial valve in the aortic position: 25-years experience. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(2):486-93.
234. Jamieson WR, Burr LH, Miyagishima RT, Germann E, Macnab JS, Stanford E, et al. Carpentier-Edwards supra-annular aortic porcine bioprosthesis: clinical performance over 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(4):994-1000.
235. Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL, et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(4):1490-5.
236. Jamieson WR, Burr LH, Miyagishima RT, Janusz MT, Fradet GJ, Ling H, et al. Re-operation for bioprosthetic aortic structural failure - risk assessment. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24(6):873-8.
237. Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, Pasic M, Waksman R, Kodali S, et al. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *Jama.* 2014;312(2):162-70.
238. Manji RA, Ekser B, Menkis AH, Cooper DK. Bioprosthetic heart valves of the future. Xenotransplantation. 2014;21(1):1-10.
239. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018;71(2):110.
240. Diaz R, Hernandez-Vaquero D, Alvarez-Cabo R, Avanzas P, Silva J, Moris C, et al. Long-term outcomes of mechanical versus biological aortic valve prosthesis: Systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018.
241. Stoica S, Goldsmith K, Demiris N, Punjabi P, Berg G, Sharples L, et al. Microsimulation and clinical outcomes analysis support a lower age threshold for use of biological valves. *Heart.* 2010;96(21):1730-6.
242. Wieloch M, Sjalander A, Frykman V, Rosenqvist M, Eriksson N, Svensson PJ. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry Auricula. *Eur Heart J.* 2011;32(18):2282-9.
243. Brass LM, Krumholz HM, Scinto JD, Mathur D, Radford M. Warfarin use following ischemic stroke among Medicare patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 1998;158(19):2093-100.

244. Baudet EM, Oca CC, Roques XF, Laborde MN, Hafez AS, Collot MA, et al. A 5 1/2 year experience with the St. Jude Medical cardiac valve prosthesis. Early and late results of 737 valve replacements in 671 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985;90(1):137-44.
245. Bloomfield P, Kitchin A, Wheatley D, Walbaum P, Lutz W, Miller H. A prospective evaluation of the Björk-Shiley, Hancock, and Carpentier-Edwards heart valve prostheses. *Circulation.* 1986;73(6):1213-22.
246. Croft CH, Buja LM, Floresca MZ, Nicod P, Estrera A. Late thrombotic obstruction of aortic porcine bioprostheses. *The American journal of cardiology.* 1986;57(4):355.
247. Czer LS, Matloff J, Chaux A, Derobertis M, Yoganathan A, Gray RJ. A 6 year experience with the St. Jude Medical valve: hemodynamic performance, surgical results, biocompatibility and follow-up. *Journal of the American College of Cardiology.* 1985;6(4):904-12.
248. Hill J, LaFollette L, Szarnicki R, Wilson R, Gerbode F, Kerth W, et al. Risk-benefit analysis of warfarin therapy in Hancock mitral valve replacement. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 1982;83(5):718-23.
249. Dale J, Myhre E. Can acetylsalicylic acid alone prevent arterial thromboembolism? A pilot study in patients with aortic ball valve prostheses. *Acta Medica Scandinavica.* 1981;209(S645):73-8.
250. Gadboys HL, Litwak RS, Niemetz J, Wisch N. Role of anticoagulants in preventing embolization from prosthetic heart valves. *Jama.* 1967;202(4):282-6.
251. Larsen GL, Alexander JA, Stanford W. Thromboembolic phenomena in patients with prosthetic aortic valves who did not receive anticoagulants. *The Annals of thoracic surgery.* 1977;23(4):323-6.
252. Cannegieter S, Rosendaal F, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation.* 1994;89(2):635-41.
253. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(20):2141-7.
254. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine.* 2011;365(11):981-92.
255. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine.* 2009;361(12):1139-51.
256. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine.* 2013;368(8):709-18.
257. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine.* 2009;361(24):2342-52.
258. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine.* 2013;369(22):2093-104.

259. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883-91.
260. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2014;383(9921):955-62.
261. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanus F, Gersh BJ, Hanna M, et al. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: findings from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation*. 2015;132(8):624-32.
262. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, et al. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *European heart journal*. 2014;35(47):3377-85.
263. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, Brueckmann M, Litherland C, Jacobs M, et al. Comparison of Dabigatran and Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). *Circulation*. 2016;134(8):589-98.
264. Warren J Manning DES, Gregory YH Lip. Atrial fibrillation anticoagulation algorithm. In: Peter J Zimetbaum SEK, editor. *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on March 25, 2019)2019.
265. Dewanjee M, Gross DR, Zhai P, Lanzo S, Shim H, Park K, et al. Thrombogenicity of polyethylene oxide-bonded Dacron sewing ring in a mechanical heart valve. *The Journal of heart valve disease*. 1999;8(3):324-30.
266. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e44S-e88S.
267. Aimo A, Giugliano RP, De Caterina R. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Mechanical Heart Valves. *Circulation*. 2018;138(13):1356-65.
268. Noble S, Asgar A, Cartier R, Virmani R, Bonan R. Anatomic-pathological analysis after CoreValve Revalving system implantation. *EuroIntervention*. 2009;5(1):78-85.
269. Jaffer IH, Stafford AR, Fredenburgh JC, Whitlock RP, Chan NC, Weitz JI. Dabigatran is less effective than warfarin at attenuating mechanical heart valve-induced thrombin generation. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(8):e002322.
270. Edmunds LH, Jr. Thrombotic and bleeding complications of prosthetic heart valves. *Ann Thorac Surg*. 1987;44(4):430-45.
271. Blackshear JL, Baker VS, Holland A, Litin SC, Ahlquist DA, Hart RG, et al. Fecal hemoglobin excretion in elderly patients with atrial fibrillation: combined aspirin and low-dose warfarin vs conventional warfarin therapy. *Archives of internal medicine*. 1996;156(6):658-60.
272. Investigators CARSC. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *The Lancet*. 1997;350(9075):389-96.
273. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in

- men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet*. 1998;351(9098):233-41.
274. Link KP. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation*. 1959;19(1):97-107.
275. Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62(5):509-11.
276. Whitlon DS, Sadowski JA, Suttie JW. Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. *Biochemistry*. 1978;17(8):1371-7.
277. Wessler S, Gitel SN. Warfarin: from bedside to bench. *New England Journal of Medicine*. 1984;311(10):645-52.
278. Piroli RJ, Passananti GT, Shively CA, Vesell ES. Antipyrine and warfarin disposition in a patient with idiopathic hypoalbuminemia. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1981;30(6):810-6.
279. Routledge P, Chapman P, Davies D, Rawlins M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin at steady state. *British journal of clinical pharmacology*. 1979;8(3):243-7.
280. Holford NHG. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin. *Clinical Pharmacokinetics*. 1986;11(6):483-504.
281. Wittkowsky AK, editor Warfarin and other coumarin derivatives: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions. *Seminars in vascular medicine*; 2003: Copyright© 2003 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ....
282. Stirling Y, Howarth D, Stockley R, Bland R, Towler C, Harding S. Comparison of the bioavailabilities and anticoagulant activities of two warfarin formulations. *British journal of haematology*. 1982;51(1):37-46.
283. Breckenridge A, Orme M, Wesseling H, Lewis R, Gibbons R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the enantiomers of warfarin in man. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1974;15(4):424-30.
284. Hignite C, Uetrecht J, Tschanz C, Azarnoff D. Kinetics of R and S warfarin enantiomers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1980;28(1):99-105.
285. Barcellona D, Vannini ML, Fenu L, Balestrieri C, Marongiu F. Warfarin or acenocoumarol: which is better in the management of oral anticoagulants? *Thrombosis and haemostasis*. 1998;80(12):899-902.
286. Haustein K-O, editor Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral anticoagulants, especially phenprocoumon. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 1999: Copyright© 1999 by Thieme Medical Publishers, Inc.
287. Godbillon J, Richard J, Gerardin A, Meinertz T, Kasper W, Jahnchen E. Pharmacokinetics of the enantiomers of acenocoumarol in man. *British journal of clinical pharmacology*. 1981;12(5):621-9.
288. Chan E, McLachlan A, Pegg M, MacKay A, Cole R, Rowland M. Disposition of warfarin enantiomers and metabolites in patients during multiple dosing with rac-warfarin [see comments]. *British journal of clinical pharmacology*. 1994;37(6):563-9.
289. Ansell J, Hollowell J, Pengo V, Martinez-Brotons F, Caro J, Drouet L. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). *J Thromb Thrombolysis*. 2007;23(2):83-91.
290. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy - who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost*. 2009;102(2):268-78.

291. Weiss P, Soff G, Halkin H, Seligsohn U. Decline of proteins C and S and factors II, VII, IX and X during the initiation of warfarin therapy. *Thrombosis research*. 1987;45(6):783-90.
292. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, Crowther M, Moffat K, Hirsh J. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Annals of Internal Medicine*. 1997;126(2):133-6.
293. Farah E, Enriquez-Sarano M, Vahanian A, Houlegatte JP, Boubaker A, Roger V, et al. Thromboembolic and haemorrhagic risk in mechanical and biological aortic prostheses. *Eur Heart J*. 1984;5 Suppl D:43-7.
294. Barnhorst DA, Oxman HA, Connolly DC, Pluth JR, Danielson GK, Wallace RB, et al. Long-term follow-up of isolated replacement of the aortic or mitral valve with the Starr-Edwards prosthesis. *Am J Cardiol*. 1975;35(2):228-33.
295. Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, McGoon DC, Pluth JR, Puga FJ, et al. Trial of combined warfarin plus dipyridamole or aspirin therapy in prosthetic heart valve replacement: danger of aspirin compared with dipyridamole. *The American journal of cardiology*. 1983;51(9):1537-41.
296. McGoon MD, Fuster V, McGoon DC, Pumphrey CW, Pluth JR, Elveback LR. Aortic and mitral valve incompetence: long-term follow-up (10 to 19 years) of patients treated with the Starr-Edwards prosthesis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1984;3(4):930-8.
297. Poller L. Therapeutic ranges in anticoagulant administration. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1985;290(6483):1683.
298. Coon WW, Willis PW. Hemorrhagic complications of anticoagulant therapy. *Archives of Internal Medicine*. 1974;133(3):386-92.
299. Coppleson A, Roath S. Assessment of therapeutic control of anticoagulation. *Acta haematologica*. 1984;71(6):376-80.
300. Katholi RE, Nolan SP, McGuire LB. Living with prosthetic heart valves: subsequent noncardiac operations and the risk of thromboembolism or hemorrhage. *American heart journal*. 1976;92(2):162-7.
301. Koertke H, Zittermann A, Wagner O, Secer S, Christ of H, Sciangula A, et al. Telemedicine-guided, very low-dose international normalized ratio self-control in patients with mechanical heart valve implants. *Eur Heart J*. 2015;36(21):1297-305.
302. Ansell JE, Oertel LB, Wittkowsky AK. *Managing oral anticoagulation therapy: clinical and operational guidelines*: Aspen Publishers; 2003.
303. Cropp JS, Bussey HI. A review of enzyme induction of warfarin metabolism with recommendations for patient management. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 1997;17(5):917-28.
304. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Annals of internal medicine*. 1994;121(9):676-83.
305. Freedman MD, Olatidoye AG. Clinically significant drug interactions with the oral anticoagulants. *Drug Safety*. 1994;10(5):381-94.
306. Testa B, Jenner P. Inhibitors of cytochrome P-450s and their mechanism of action. *Drug metabolism reviews*. 1981;12(1):1-117.
307. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329(7456):15-9.

308. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011;365(21):2002-12.
309. Protocole médical - Warfarine: Institut national d'excellence en santé et en service sociaux (INESSS); [updated December 2018. Available from: [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Ordonnances\\_collectives/Anticoagulothérapie/INESSS-Protocole-médical-ACO.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Ordonnances_collectives/Anticoagulothérapie/INESSS-Protocole-médical-ACO.pdf).
310. Kaatz S. Determinants and measures of quality in oral anticoagulation therapy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2008;25(1):61-6.
311. Tan CSY, Fong AYY, Jong YH, Ong TK. INR Control of Patients with Mechanical Heart Valve on Long-Term Warfarin Therapy. *Glob Heart*. 2018;13(4):241-4.
312. Koerfer R, Reiss N, Koertke H. International normalized ratio patient self-management for mechanical valves: is it safe enough? *Current opinion in cardiology*. 2009;24(2):130-5.
313. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2008;133(6):160S-98S.
314. Pattacini C, Manotti C, Pini M, Quintavalla R, Dettori AG. A comparative study on the quality of oral anticoagulant therapy (warfarin versus acenocoumarol). *Thromb Haemost*. 1994;71(2):188-91.
315. Fihn SD, Gadisseur AA, Pasterkamp E, van der Meer FJ, Breukink-Engbers WM, Geven-Boere LM, et al. Comparison of control and stability of oral anticoagulant therapy using acenocoumarol versus phenprocoumon. *Thrombosis and haemostasis*. 2003;90(08):260-6.
316. Kagansky N, Knobler H, Rimon E, Ozer Z, Levy S. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Archives of internal medicine*. 2004;164(18):2044-50.
317. Palareti G, Legnani C, Guazzaloca G, Lelia V, Cosmi B, Lunghi B, et al. Risks factors for highly unstable response to oral anticoagulation: a case-control study. *British journal of haematology*. 2005;129(1):72-8.
318. Rosenbaum M D BRJ, Benson J. et al. Survey of Americans and dietary supplements. National Public Radio/ Henry J Kaiser Family Foundation/Harvard University Kennedy School of Government. 1999.
319. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *Jama*. 1998;280(18):1569-75.
320. Schulman S. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(7):675-83.
321. Heck AM, DeWitt BA, Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2000;57(13):1221-7.
322. Battistella M, Mamdami MM, Juurlink DN, Rabeneck L, Laupacis A. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Archives of internal medicine*. 2005;165(2):189-92.
323. Reese AM, Farnett LE, Lyons RM, Patel B, Morgan L, Bussey HI. Low-dose vitamin K to augment anticoagulation control. *Pharmacotherapy*. 2005;25(12):1746-51.
324. Kim KH, Choi WS, Lee JH, Lee H, Yang DH, Chae SC. Relationship between dietary vitamin K intake and the stability of anticoagulation effect in patients taking long-term warfarin. *Thrombosis and haemostasis*. 2010;104(10):755-9.
325. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin J. American Heart A. American College of Cardiology F. American College of Cardiology F. American Heart Association/American

- College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation*. 2003;107(12):1692-711.
326. Oake N, Fergusson DA, Forster AJ, van Walraven C. Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation: a meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2007;176(11):1589-94.
327. Brummel KE, Paradis SG, Branda RF, Mann KG. Oral anticoagulation thresholds. *Circulation*. 2001;104(19):2311-7.
328. Van Damme S, Van Deyk K, Budts W, Verhamme P, Moons P. Patient knowledge of and adherence to oral anticoagulation therapy after mechanical heart-valve replacement for congenital or acquired valve defects. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*. 2011;40(2):139-46.
329. Locadia M, van Geest-Daalderop J, Sprangers M, Hutten B, Prins M. The relationship between adherence and quality of treatment with vitamin K antagonists. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004;2(2):362-3.
330. Hylek E, Heiman H, Skates S, Sheehan M, Singer D. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007;115(21):2689-96.
331. W Phillips K, Ansell J. Outpatient management of oral vitamin K antagonist therapy: Defining and measuring high-quality management 2008. 57-70 p.
332. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv*. 2018;2(22):3257-91.
333. Heneghan C, Ward A, Perera R, Self-Monitoring Trialist C, Bankhead C, Fuller A, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2012;379(9813):322-34.
334. Wittkowsky AK. Drug interactions update: drugs, herbs, and oral anticoagulation. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2001;12(1):67-71.
335. Shaw K, Amstutz U, Kim RB, Lesko LJ, Turgeon J, Michaud V, et al. Clinical practice recommendations on genetic testing of CYP2C9 and VKORC1 variants in warfarin therapy. *Therapeutic drug monitoring*. 2015;37(4):428-36.
336. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, Jorgensen AL, Toh CH, Nicholson T, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(24):2294-303.
337. Kimmel SE, French B, Kasner SE, Johnson JA, Anderson JL, Gage BF, et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(24):2283-93.
338. Ruel M, Masters RG, Rubens FD, Bedard PJ, Pipe AL, Goldstein WG, et al. Late incidence and determinants of stroke after aortic and mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(1):77-83; discussion -4.
339. Ad N, Henry L, Schlauch K, Holmes SD, Hunt S. The CHADS score role in managing anticoagulation after surgical ablation for atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(4):1257-62.
340. Hylek EM. Oral anticoagulants. Pharmacologic issues for use in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2001;17(1):1-13.
341. Horstkotte D, Piper C, Wiemer M. Optimal frequency of patient monitoring and intensity of oral anticoagulation therapy in valvular heart disease. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 1998;5(1):19-24.

342. CADTH Optimal Use Reports. Optimal Warfarin Management for the Prevention of Thromboembolic Events in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review of the Clinical Evidence. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Copyright (c) 2011 CADTH.; 2011.
343. Bloomfield HE, Taylor BC, Krause A, Reddy P, Greer N, MacDonald R, et al. Safe and Effective Anticoagulation in the Outpatient Setting. 2011.
344. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e152S-e84S.
345. Lignes directrices - Anticoagulothérapie en milieu ambulatoire: Collège des médecins du Québec (CMQ), Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ); 2005 [Available from: [http://www.opq.org/cms/Media/809\\_38\\_fr-CA\\_0\\_ld\\_anticoagulothérapie\\_pharm.pdf](http://www.opq.org/cms/Media/809_38_fr-CA_0_ld_anticoagulothérapie_pharm.pdf)].
346. Lois et règlements: Office des professions du Québec; 2017 [Available from: <https://www.opq.gouv.qc.ca/lois-et-reglements/>].
347. CADTH Optimal Use Reports. Point-of-Care Testing of International Normalized Ratio for Patients on Oral Anticoagulant Therapy: Systematic Review and Economic Analysis. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Copyright (c) 2014 CADTH.; 2014.
348. Entezari-Maleki T, Dousti S, Hamishehkar H, Gholami K. A systematic review on comparing 2 common models for management of warfarin therapy; pharmacist-led service versus usual medical care. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;56(1):24-38.
349. Lalonde L, Maheu A, Chartrand M, Martin É, Gagnon M. Enquête sur les services cliniques spécialisés en pharmacie communautaire réalisée dans le cadre du Réseau STAT. 2015.
350. Poller L, Keown M, Ibrahim S, Lowe G, Moia M, Turpie AG, et al. An international multicenter randomized study of computer-assisted oral anticoagulant dosage vs. medical staff dosage. *J Thromb Haemost*. 2008;6(6):935-43.
351. Siebenhofer A, Berghold A, Sawicki PT. Systematic review of studies of self-management of oral anticoagulation. *Thrombosis and haemostasis*. 2004;91(02):225-32.
352. Ødegaard KJ. Self-management in anticoagulation--a meta-analysis. 2004.
353. Christensen TD, Skjoth F, Nielsen PB, Maegaard M, Grove EL, Larsen TB. Self-Management of Anticoagulant Therapy in Mechanical Heart Valve Patients: A Matched Cohort Study. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(4):1494-9.
354. Soliman Hamad MA, van Eekelen E, van Agt T, van Straten AH. Self-management program improves anticoagulation control and quality of life: a prospective randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35(2):265-9.
355. Mair H, Sachweh J, Sodian R, Brenner P, Schmoeckel M, Schmitz C, et al. Long-term self-management of anticoagulation therapy after mechanical heart valve replacement in outside trial conditions. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14(3):253-7.
356. Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Habacher W, Schmidt L, Semlitsch T. Self-management of oral anticoagulation. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(6):83-91.
357. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, Edson R, Uyeda L, Phibbs CS, et al. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(17):1608-20.

358. Drugs CAF, Health Ti. Guidance on the use of point-of-care testing of international normalized ratio for patients on oral anticoagulant therapy: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014.
359. Schaefer C. Overview: Reimbursement in European countries [updated 2016/07/21. Available from: <https://www.ismaap.org/self-monitoring-detail/overview-reimbursement-in-european-countries/>.
360. Larocque B, Boughrassa F, Rouleau G. L'utilisation des coagulomètres portables pour le suivi de l'anticoagulothérapie orale—rapport d'évaluation 07.11 [en ligne]. Disponible sur: <[http://www.chuq.qc.ca/NR/rdonlyres/E6054A60-EDAF-4D80-9D11-BA32355D0F71/0/AHL\\_Rapport\\_07\\_11\\_VF.pdf](http://www.chuq.qc.ca/NR/rdonlyres/E6054A60-EDAF-4D80-9D11-BA32355D0F71/0/AHL_Rapport_07_11_VF.pdf)>(06/07/2012).
361. Christensen H, Lauterlein J-J, Sørensen PD, Petersen ER, Madsen JS, Brandslund I. Home management of oral anticoagulation via telemedicine versus conventional hospital-based treatment. *Telemedicine and e-Health*. 2011;17(3):169-76.
362. Brasen Claus L, Madsen Jonna S, Tina P, Ivan B. Home Management of Warfarin Treatment Through a Real-Time Supervised Telemedicine Solution: A Randomized Controlled Trial. *Telemedicine and e-Health*. 2019;25(2):109-15.
363. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *The American journal of medicine*. 1998;105(2):91-9.
364. Butchart EG, Ionescu A, Payne N, Giddings J, Grunkemeier GL, Fraser AG. A new scoring system to determine thromboembolic risk after heart valve replacement. *Circulation*. 2003;108(10\_suppl\_1):II-68-II-74.
365. Wang TKM, Choi DH, Stewart R, Gamble G, Haydock D, Ruygrok P. Comparison of four contemporary risk models at predicting mortality after aortic valve replacement. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2015;149(2):443-8.
366. Grunkemeier GL, Jin R, Eijkemans MJ, Takkenberg JJ. Actual and actuarial probabilities of competing risks: apples and lemons. *The Annals of thoracic surgery*. 2007;83(5):1586-92.
367. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American statistical association*. 1958;53(282):457-81.
368. Endre Bodnar M, Blackstone EH. An 'Actual' Problem Another Issue of Apples and Oranges. *The Journal of heart valve disease*. 2005;14(6):706-8.
369. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Soc Sci Med*. 1998;46(12):1569-85.
370. Calman KC. Quality of life in cancer patients--an hypothesis. *J Med Ethics*. 1984;10(3):124-7.
371. Paul S, Sneed N. Patient Perceptions of Quality of Life and Treatment in an Outpatient Congestive Heart Failure Clinic. *Congestive Heart Failure*. 2002;8(2):74-9.
372. Control CfD, Prevention. Measuring healthy days: Population assessment of health-related quality of life. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. 2000.
373. Control CfD. [updated October 31, 2018. Available from: <https://www.cdc.gov/hrqol/concept.htm>.
374. Idler EL, Benyamini Y. Self-rated health and mortality: a review of twenty-seven community studies. *Journal of health and social behavior*. 1997:21-37.
375. Gill TM, Feinstein AR. A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. *JAMA*. 1994;272(8):619-26.

376. Veit CT, Ware JE, Jr. The structure of psychological distress and well-being in general populations. *J Consult Clin Psychol.* 1983;51(5):730-42.
377. Muldoon MF, Barger SD, Flory JD, Manuck SB. What are quality of life measurements measuring? *BMJ.* 1998;316(7130):542-5.
378. Kempen GI, Steverink N, Ormel J, Deeg DJ. The assessment of ADL among frail elderly in an interview survey: self-report versus performance-based tests and determinants of discrepancies. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 1996;51(5):P254-60.
379. Quality of life and clinical trials. *Lancet.* 1995;346(8966):1-2.
380. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care.* 1993;31(3):247-63.
381. Brooks WB, Jordan JS, Divine GW, Smith KS, Neelon FA. The impact of psychologic factors on measurement of functional status. Assessment of the sickness impact profile. *Med Care.* 1990;28(9):793-804.
382. Fromm K, Andrykowski MA, Hunt J. Positive and negative psychosocial sequelae of bone marrow transplantation: implications for quality of life assessment. *J Behav Med.* 1996;19(3):221-40.
383. Cassileth BR, Lusk EJ, Strouse TB, Miller DS, Brown LL, Cross PA, et al. Psychosocial status in chronic illness. A comparative analysis of six diagnostic groups. *N Engl J Med.* 1984;311(8):506-11.
384. Gandek B, Ware JE, Jr., Aaronson NK, Alonso J, Apolone G, Bjorner J, et al. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability of the SF-36 in eleven countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *Journal of clinical epidemiology.* 1998;51(11):1149-58.
385. Gliklich RE, Hilinski JM. Longitudinal sensitivity of generic and specific health measures in chronic sinusitis. *Quality of Life Research.* 1995;4(1):27-32.
386. Samsa G, Matchar DB, Dolor RJ, Wiklund I, Hedner E, Wygant G, et al. A new instrument for measuring anticoagulation-related quality of life: development and preliminary validation. *Health Qual Life Outcomes.* 2004;2:22.
387. Tully MP, Cantrill JA. Subjective outcome measurement--a primer. *Pharm World Sci.* 1999;21(3):101-9.
388. Tugwell P, Bombardier C, Buchanan WW, Goldsmith C, Grace E, Bennett KJ, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Impact on quality of life assessed by traditional standard-item and individualized patient preference health status questionnaires. *Arch Intern Med.* 1990;150(1):59-62.
389. Hakulinen T. Cancer survival corrected for heterogeneity in patient withdrawal. *Biometrics.* 1982;933-42.
390. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse H-F, Husted S, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Archives of internal medicine.* 2007;167(3):239-45.
391. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen M, Fisher W, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2010;8(1):202-4.
392. Ogunsua AA, Touray S, Lui JK, Ip T, Escobar JV, Gore J. Body mass index predicts major bleeding risks in patients on warfarin. *J Thromb Thrombolysis.* 2015;40(4):494-8.

393. Bouhout I, El-Hamamsy I. The Prospective Randomized On-X Valve Anticoagulation Clinical Trial (PROACT): Lower is better, but is it good enough? *Global cardiology science & practice*. 2019;2019(1):2-.
394. Aicher D, Kunihara T, Abou Issa O, Brittner B, Graber S, Schafers HJ. Valve configuration determines long-term results after repair of the bicuspid aortic valve. *Circulation*. 2011;123(2):178-85.