

# Héparines de bas poids moléculaire et prothèses valvulaires mécaniques

Philippe Meurin, Pierre Jean Esmieu-Fournel

Les Grands Prés, 27 rue Sainte Christine, 77174 Villeneuve-Saint-Denis  
<philippemeurin@hotmail.com>

De nombreuses études cliniques ont récemment tenté d'évaluer l'efficacité des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) chez les patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques (PVMe) dans trois situations à haut risque : la période postopératoire, la grossesse et lors de l'interruption temporaire du traitement par anticoagulants oraux (AVK). Elles ont toujours conclu que l'utilisation des HBPM semblait aussi efficace que celle de l'héparine non fractionnée (HNF) par voie intraveineuse et probablement plus efficace que l'HNF par voie sous-cutanée. Cependant, ces études ne sont que des registres observationnels, et il n'y a jamais eu d'étude randomisée de taille suffisante comparant directement et prospectivement HNF et HBPM dans cette indication. On arrive donc au paradoxe suivant : les HBPM sont mieux évaluées que l'HNF et semblent au moins aussi efficaces et mieux tolérées, mais elles n'ont pas d'AMM chez ces patients. Cet article décrit les études publiées et confronte leurs résultats aux recommandations rédigées par les principales sociétés savantes. En conclusion, nous souhaitons insister sur le fait que le principal risque lié à l'utilisation des HBPM chez les patients porteurs de PVMe est probablement un mésusage (doses insuffisantes, administration chez l'insuffisant rénal, absence de surveillance des plaquettes...) lié à leur facilité apparente d'utilisation.

**Mots clés :** héparine de bas poids moléculaire, prothèse valvulaire mécanique, héparine non fractionnée

Chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire mécanique (PVMe), l'utilisation d'une héparine peut être nécessaire dans trois situations : en postopératoire précoce avant l'obtention d'un *international normalized ratio* (INR) efficace sous anticoagulants oraux (AVK) ; lors d'une chirurgie extracardiaque nécessitant l'arrêt temporaire des AVK et pendant la grossesse.

Dans ces trois situations, le praticien qui veut utiliser une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est confronté en France à un obstacle majeur : l'absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des HBPM chez les patients

**Tirés à part :**  
P. Meurin

---

porteurs de PVMe. Il existe alors un véritable risque médico-légal, et ce d'autant plus que, quel que soit le schéma d'anticoagulation choisi, le risque de thrombose de valve n'est pas négligeable.

Cependant, le souhait principal du médecin est bien de proposer le meilleur traitement possible à son patient. L'absence d'AMM n'est donc pas un obstacle définitif : qui oserait priver un coronarien stable récemment stenté de l'association clopidogrel + aspirine alors que le clopidogrel n'a pas d'AMM dans cette indication ? Finalement, quelle que soit la principale motivation d'un choix thérapeutique, qu'il s'agisse de la crainte d'un risque médico-légal ou de la volonté de faire le mieux possible pour le patient, ce choix doit surtout suivre les « données actuelles de la science » c'est-à-dire les recommandations récentes des sociétés savantes et les résultats des études cliniques.

L'objectif de cet article est double : d'une part montrer que les HBPM ont été au moins aussi bien évaluées que l'héparine non fractionnée (HNF) chez les patients porteurs d'une PVMe, et d'autre part insister sur le fait que, quelle que soit l'héparine choisie, celle-ci doit être utilisée en suivant un schéma thérapeutique efficace. En effet, le risque majeur des HBPM est qu'elles soient mal prescrites ou mal surveillées en raison de leur facilité apparente d'utilisation.

### Utilisation d'une HBPM précocement après mise en place de la prothèse valvulaire

Le risque thromboembolique est élevé dans les semaines qui suivent l'insertion de la PVMe. L'utilisation d'héparine avant obtention d'un INR efficace grâce aux AVK est donc habituelle bien que son utilité n'ait pas fait l'objet d'études cliniques (qui semblent éthiquement difficiles à mettre en place). C'est la raison pour laquelle les recommandations américaines publiées en 2006 [1] nous disent que l'utilisation d'héparine dans cette situation est « controversée ». Il existe en effet certains centres qui débutent l'anticoagulation par une monothérapie par AVK et n'y adjoignent une héparine que si le délai d'obtention d'un INR efficace est jugé trop long.

Cependant, dans le monde réel, la plupart des équipes chirurgicales débutent l'administration d'HNF par voie intraveineuse 24 à 48 heures après la chirurgie et la maintiennent jusqu'à l'arrêt des autres traitements administrés par voie intraveineuse. Lorsque le patient est déperfusé, il reste néanmoins un grand nombre de patients qui n'ont pas encore un INR efficace : dans une étude que nous avons publiée en 2006 [2], sur 695 patients consécutifs transférés en centre de réadaptation cardiaque (CRC) après mise en place d'une PVMe, 270 (39 %) avaient un INR infra-thérapeutique  $16 \pm 11$  jours après la chirurgie (!), soit bien

longtemps après qu'ils ne nécessitent plus de traitement par voie injectable autre que l'héparine.

Sur ces 270 patients, 250 (16 exclus pour insuffisance rénale et 4 pour suspicion d'allergie à l'héparine) ont reçu une HBPM (énoxaparine 100 UI/kg 2 fois par jour) jusqu'à obtention d'une anticoagulation orale efficace (soit  $8,3 \pm 6$  jours). Il n'y a pas eu d'événement thromboembolique en cours d'hospitalisation (un accident ischémique transitoire plus de trois semaines après la fin du relais HBPM/AVK avec échographie transœsophagienne normale et découverte d'une sténose carotidienne) et peu d'événements hémorragiques (1 tamponnade et 1 hématome musculaire abdominal nécessitant une transfusion sanguine) majeurs.

Ces résultats sont intéressants car il s'agissait d'une population à particulièrement haut risque thromboembolique : 50 % des patients avaient présenté au moins un épisode de fibrillation auriculaire, 53 % avaient une oreillette gauche dilatée, 24 % étaient porteurs d'une PVMe de localisation mitrale, 12 % avaient un antécédent d'accident vasculaire cérébral et 19 % étaient en chirurgie redux.

Cette étude ne fait que confirmer les résultats publiés par l'équipe de Gilles Montalescot en 2001 [3] : 102 patients consécutifs recevaient une HBPM à dose efficace en moyenne 6 jours après la chirurgie (c'est-à-dire cette fois véritablement lors de l'ablation de la perfusion) pendant 14 jours en moyenne, jusqu'à obtention d'un INR efficace. L'évolution de ces patients était comparée à celle des 106 patients précédents qui avaient reçu une HNF par voie sous-cutanée (calciparine 3 fois par jour). Les résultats étaient très spectaculaires : en effet, l'anticoagulation cible (anti-Xa entre 0,5 et 1,0 UI/mL pour les patients sous HBPM et TCA entre 1,5 et 2,5 fois le témoin pour les patients sous HNF) était obtenue au deuxième jour de traitement chez 9 % des patients sous HNF versus 87 % des patients sous HBPM, et au treizième jour chez 27 % des patients sous HNF contre 81 % des patients sous HBPM.

Quatre épisodes hémorragiques (2 par groupe) et un événement thromboembolique (dans le groupe HNF) ont été observés.

Enfin, dans une revue récemment publiée, Kulik *et al* [4] ont comptabilisé le nombre d'événements thromboemboliques et hémorragiques après insertion d'une PVMe en fonction du schéma d'anticoagulation initial (HNF par voie intraveineuse ou HBPM). Les résultats sont synthétisés dans le *tableau 1*. Une lecture rapide de ce tableau semblerait donner l'avantage aux HBPM. Il faut cependant noter que le nombre de patients étudiés est beaucoup plus important dans le groupe HNF, mais, en contrepartie, que dans la majorité des registres concernant l'HNF, le dénombrement du taux d'événements thromboemboliques dans les pre-

**Tableau I. Résultats de deux stratégies d'anticoagulation (HNF ou HBPM) en postopératoire précoce après remplacement valvulaire par prothèse mécanique ; synthèse des registres publiés d'après [4] et [2]**

	n	TE	Saignements (total)	Mortalité par hémorragie
HNF-IV	2 535	1,1 %	7,2 %	0,8 %
HBPM	418	0,24 %	2,9 %	0

HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; HNF : héparine non fractionnée ; IV : voie intraveineuse ; TE : événements thromboemboliques.

miers mois n'était pas l'objectif de l'étude ce qui rendait leur recueil très secondaire... cette analyse ne peut donc donner qu'une impression globale concernant le nombre d'événements graves.

Les résultats de ces trois publications suggèrent que l'énoxaparine administrée à dose efficace est utilisable en postopératoire assez précoce, en attendant l'obtention d'un INR efficace.

Il faut cependant insister sur le fait que, dans les études concernant les HBPM, celles-ci n'étaient pas administrées dans les tout premiers jours suivant la chirurgie. En effet, en postopératoire immédiat, l'administration d'une HBPM pourrait souffrir des inconvénients suivants : difficulté de neutralisation en cas d'hémorragie, biodisponibilité aléatoire due à une vasoconstriction périphérique lors d'administration d'amines vasopressives [5] et insuffisances rénales transitoires contre-indiquant l'utilisation d'une HBPM.

### Arrêt temporaire des AVK pour chirurgie extracardiaque

Le risque thromboembolique lié à l'interruption transitoire des AVK ne doit pas être surestimé : il serait de 10 à 20 % par an. Ainsi, si l'AVK est arrêté pendant 3 jours, ce risque ne serait que de 0,08 % à 0,16 % [1]. Ces chiffres ne sont pas vraiment applicables à la période d'arrêt et reprise de l'AVK en période périopératoire, et on estime plutôt le risque thromboembolique à environ 2 % toutes stratégies thérapeutiques confondues [9]. En effet il existe, d'une part un effet prothrombotique dû au syndrome inflammatoire et d'autre part une période d'état hypercoagulable à la reprise de l'AVK (par suppression des protéines C et S avant que la drogue n'affecte les facteurs vitamine K dépendants) [1].

La prise en charge doit donc être individualisée : elle dépend d'une part du risque hémorragique de la chirurgie et d'autre part du risque thrombotique estimé selon l'existence ou non d'un des facteurs suivants : fibrillation auriculaire, antécédent thromboembolique, dysfonction ventriculaire gauche, notion « d'hypercoagulabilité » (déficit en protéine C ou S, facteur V de Leiden, néoplasie), valve d'ancienne génération, valve mécanique tricuspide, existence de plus d'une valve mécanique, les recommandations américaines sont détaillées (tableau III). Il faut noter qu'elles insistent sur le fait que les patients à bas risque ne nécessitent pas de relais héparinique, la synthèse des recommandations des sociétés savantes est exposée tableau II.

Ces recommandations sont, par nature, très prudentes. Il faut par exemple noter qu'elles mettent souvent au même rang les HBPM et l'HNF par voie sous-cutanée. Cette attitude est surprenante car la biodisponibilité des HBPM est proche de 100 % alors que celle de l'HNF administrée par voie sous-cutanée est d'environ 30 %. Ceci reflète sans doute le fait que, d'une part, les HBPM n'ont pas d'autorisation officielle dans cette indication, mais que d'autre part, paradoxalement, elles sont beaucoup mieux évaluées que la calciparine et même que l'HNF administrée par voie intraveineuse. On dispose en effet d'au moins trois registres [10-12] incluant un total de 409 patients devant interrompre leur traitement AVK pour chirurgie extracardiaque et recevant alors l'énoxaparine ou de la dalteparine. Les taux d'événements thromboemboliques (0 à 4 %) et hémorragiques graves (1 à 6,7 %) ont été considérés comme acceptables. Par ailleurs, une étude rétrospective [13] a comparé le taux d'événements et le coût du relais entre deux groupes successifs de patients recevant une HNF (n = 26) par voie

*En pratique, en postopératoire, on peut donc proposer le schéma suivant : HNF par voie intraveineuse jusqu'à l'ablation de la perfusion puis HBPM efficace jusqu'à obtention de l'INR cible. Cette attitude est évoquée dans les recommandations éditées par l'ACCP (American College of Chest Physicians) dans lesquelles HBPM et HNF se voient attribuer le même faible grade de recommandations : 2C(6).*

*Les Guidelines de l'ACCP [6], de l'American Heart/American College of Cardiology (ACC/AHA) [1] et de l'European Society of Cardiology (ESC) [7, 8] sont synthétisés tableau II.*

**Tableau II. Synthèse des Guidelines (d'après [1, 6-8])**

Indication	ACCP 2004	AHA/ACC 2006	ESC 2005	ESC 2007
<b>Postopératoire du remplacement valvulaire</b>	HBPM ou HNF (IV ou SC) <b>Grade 2C</b>	Pas de recommandation claire	- HNF-IV : probablement meilleure sécurité que HNF-SC ou HBPM - si HBPM : monitorer anti-Xa surtout si IR ou obésité	L'HNF permet une anticoagulation efficace HBPM : non évoquées
<b>Sevrage temporaire des AVK</b> (lorsqu'un relais héparinique est nécessaire)	HBPM ou HNF (IV ou SC) : <b>Grade 2C</b>	HNF-IV : <b>Grade IB</b> HBPM ou HNF-SC <b>Grade IIbB</b>	HNF-IV (Grade non déterminé) HBPM : sécurité non établie	HNF-IV : <b>Grade IIaC</b> HBPM : <b>Grade IIbC</b>
<b>Grossesse</b> (focus sur l'héparinothérapie)	HBPM ou HNF (IV ou sc) <b>Grade IC</b>	HBPM ou HNF (IV ou SC) <b>Grade IC</b>	UH-IV HBPM et HNF-SC : risqué similaire et élevé	HNF : risque thrombotique mais peu de risque foetal. HBPM : données limitées et controversées

ACCP : American College of Chest Physicians ; AHA : American Heart Association ; ACC : American College of Cardiology ; ESC : European Society of Cardiology ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; HNF : héparine non fractionnée ; SC : voie sous-cutanée ; IV : voie intraveineuse ; TE : événement thromboembolique ; IR : insuffisance rénale.

intraveineuse ou une HBPM (n = 40). Le taux d'événements graves était similaire dans les deux groupes pour un coût total de 31 625 dollars dans le groupe HNF contre 18 511 dollars dans le groupe HBPM (p < 0,01).

Enfin, dans un registre prospectif multicentrique publié récemment [14], Spyropoulos *et al.* ont comparé le nombre d'événements survenant dans cette situation chez des patients sous HNF (n = 180 dont 72 PVMe, 72 % sous

HNF-IV et 28 % sous HNF-sc) et sous HBPM (n = 721 dont 174 PVMe). Les taux d'hémorragies majeures (3,3 % *versus* 5,5 %) et d'événements thromboemboliques (0,6 % *versus* 2,4 %) semblaient moins élevés sous HBPM, mais, là encore, il ne s'agissait que d'un registre. Finalement, l'HNF n'ayant pas été bien évaluée dans cette indication, il est surprenant qu'elle bénéficie de recommandations de grade I.

**Tableau III. Patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques nécessitant une chirurgie non cardiaque, une procédure invasive ou des soins dentaires. Recommandations américaines (d'après [1])**

<p><b>CLASSE I</b></p> <p><b>1.</b> Chez les patients à bas risque de thrombose définis comme ceux porteurs d'une valve aortique à double ailette sans facteur de risque associé, on recommande d'arrêter l'AVK (ici : warfarine) 48 à 72 heures avant la procédure (pour que l'INR soit inférieur à 1,5) et de le reprendre 48 heures après. L'héparine n'est habituellement pas nécessaire (niveau d'évidence B).</p> <p><b>2.</b> Chez les patients à haut risque de thrombose définis comme ceux porteurs d'une PVMe mitrale ou d'une PVMe aortique avec un ou plusieurs facteurs de risque, l'HNF par voie intraveineuse devrait être débutée quand l'INR est inférieur à 2 (en général 48 heures avant la chirurgie), stoppée 4 à 6 heures avant la procédure et reprise après la chirurgie dès que le risque hémorragique est atténué, et poursuivie jusqu'à ce qu'un INR efficace soit obtenu sous warfarine (niveau d'évidence B).</p> <p><b>CLASSE IIa</b></p> <p>Il est raisonnable d'administrer du plasma frais congelé (PFC) aux patients porteurs d'une PVMe, qui nécessitent une interruption du traitement par warfarine pour réalisation en urgence d'une chirurgie extracardiaque ou d'une procédure invasive ou d'un soin dentaire (niveau d'évidence B).</p> <p><b>CLASSE IIb</b></p> <p>Chez les patients à haut risque de thrombose (voir <i>ci-dessus</i>), l'administration par voie sous-cutanée de doses thérapeutiques d'HNF (15 000 UI toutes les 12 heures) ou d'HBPM (100 UI/kg toutes les 12 heures) peut être considérée pendant la période où l'INR est infrathérapeutique.</p> <p><b>CLASSE III</b></p> <p>Chez les patients porteurs d'une PVMe qui nécessitent une interruption du traitement par warfarine pour chirurgie extracardiaque, procédure invasive ou soins dentaires, de fortes doses de vit K1 ne devraient pas être administrées en routine car cela peut créer un état d'hypercoagulabilité.</p>
--

## La femme enceinte porteuse d'une prothèse valvulaire mécanique

Il s'agit d'une situation à très haut risque, quel que soit le schéma thérapeutique suivi. Ainsi, dans l'étude coopérative française coordonnée par G. Hanania [15], le taux d'événements thromboemboliques était de plus de 10 %. Ce taux est toujours plus élevé pendant la période où les femmes reçoivent l'héparine [1].

Le *tableau IV* décrit la fréquence des événements graves, maternels ou fœtaux, en fonction de la stratégie d'anticoagulation choisie : HNF pendant toute la grossesse, HNF pendant le premier trimestre puis relais par AVK, ou AVK pendant toute la grossesse (quelle que soit la stratégie adoptée, les AVK sont remplacés par une héparine à la 36<sup>e</sup> semaine). On peut noter que plus l'héparine est utilisée, plus le risque thromboembolique est élevé, mais que plus les AVK sont utilisées, plus le risque d'embryopathie augmente. Ceci est encore compliqué par le fait que si l'INR est efficace avec une dose de warfarine inférieure à 5 mg pendant toute la grossesse, le taux d'embryopathies semble

quasi nul dans une petite série de 33 grossesses [16]. La stratégie doit donc idéalement être décidée par la femme après information honnête et détaillée. Il s'agit cependant d'un véritable « choix de Sophie ».

Les HBPM ont été à l'origine d'une polémique en raison de deux cas de thromboses valvulaires (sur 8 femmes traitées) survenus lors d'une étude réalisée en Afrique du Sud. Cependant, d'une part ce taux de 25 % de thromboses valvulaires sous HBPM n'est pas plus élevé que le taux de thromboses valvulaires (29 %) retrouvé sous HNF par Sadler [17] et d'autre part, ces thromboses seraient dues à l'utilisation de posologies inadéquates, en particulier insuffisantes [1]. En effet, les héparines doivent ici être surveillées de façon très étroite car, au cours de la grossesse, le volume de distribution varie avec le poids maternel. Sous HBPM, l'activité anti-Xa doit alors être impérativement régulièrement mesurée et se situer entre 0,7 et 1,2 UI/ml [1]. Une revue de la littérature retrouvant 51 femmes enceintes traitées par HBPM [18] et dont l'activité anti-Xa était surveillée régulièrement, semble valider cette idée puisqu'un seul événement thromboembolique a été ob-

**Tableau IV. Grossesse : événements maternels et fœtaux graves en fonction de la stratégie d'anticoagulation choisie (d'après [7])**

Régime	Avortements spontanés	Embryopathies	Morts fœtales	TE maternels	Morts maternels
HNF total	23,8 %	<b>0 %</b> (n = 17)	43 %	<b>33,3 %</b> (n = 21)	15 % (n = 20)
HNF premier trimestre	24,8 %	3,4 % (n = 174)	26,5 %	9,2 % (n = 230)	4,2 %
AVK total	24,7 %	<b>6,4 %</b> (n = 549)	33,6 %	3,9 % (n = 788)	<b>1,8 %</b>

**Tableau V. Anticoagulation des femmes enceintes porteuses d'une prothèse valvulaire mécanique : résumé des recommandations américaines centré sur l'héparinothérapie (d'après [1])**

### CLASSE I

1. Les femmes qui choisissent d'interrompre la warfarine entre la 6<sup>e</sup> et la 12<sup>e</sup> semaine doivent recevoir une HNF par voie intraveineuse ou une HBPM sous-cutanée. L'efficacité de ces deux drogues doit être adaptée aux résultats biologiques (niveau C).
2. Après la 36<sup>e</sup> semaine, le choix entre une HNF par voie intraveineuse ou une HBPM par voie sous-cutanée ou la warfarine doit être discuté longuement. Si l'HNF est utilisée, le risque fœtal est moindre mais les risques de thrombose de valve, d'embolie systémique, d'infection, d'ostéoporose et de thrombopénie sont relativement plus élevés (niveau C).
3. Si une HBPM est utilisée, elle doit être administrée deux fois par jour pour maintenir une activité anti Xa entre 0,7 et 1,2 UI/mL (niveau C).
4. Si une HNF est utilisée, le TCA doit être au moins de deux fois le témoin (niveau C).
5. La warfarine doit être arrêtée et relayée par une HNF par voie intraveineuse deux à trois semaines avant accouchement programmé.

### CLASSE IIa

1. Il est raisonnable d'éviter la warfarine entre la 6<sup>e</sup> et la 12<sup>e</sup> semaine en raison du risque de malformation congénitale (niveau C).
2. Il est raisonnable de reprendre l'HNF 4 à 6 heures après la délivrance et de débiter la warfarine en l'absence d'hémorragie (niveau C).
3. Il est raisonnable de donner une faible dose d'aspirine (75 à 100 mg) au cours du second et du troisième trimestre en plus de l'héparine ou de la warfarine.

### CLASSE III

Une HBPM ne devrait pas être administrée dans cette situation sans monitoring, du taux d'activité d'anti Xa (niveau C).



**Tableau VI. HBPM : éviter les mésusages**

**1. Dans tous les cas**

Le risque thromboembolique existe quel que soit le schéma thérapeutique choisi.

Administration en **deux** injections par jour et à **bonne dose** (100 UI/Kg deux fois par jour pour énoxaparine)

Contre-indication en cas d'insuffisance rénale

Surveiller les plaquettes

Surveillance de l'activité anti-Xa chez le sujet maigre ou obèse

Surveillance de l'activité anti-Xa chez tous les patients : *a priori* inutile [19] mais discutée

**2. Chez la femme enceinte**

Surveillance très régulière de l'activité anti-Xa

Décision prise par la femme après explication des avantages et inconvénients des différents schémas thérapeutiques proposés lors des différentes périodes de la grossesse.

**3. En post-chirurgie cardiaque très précoce (< 3 jours)**

Pas d'étude d'utilisation des HBPM

Doute sur la biodisponibilité par voie sous-cutanée (vasoconstriction périphérique sous vasopresseurs)

Inefficacité de la protamine en cas d'hémorragie

Peu d'intérêt à utiliser une HBPM au cours de ces trois premiers jours car les malades sont perfusés et peuvent recevoir une HNF

servé. Un résumé des recommandations américaines figure dans le *tableau V* et une synthèse des Guidelines des sociétés savantes (*tableau II*).

## Conclusion

Au cours des cinq dernières années, de nombreuses études cliniques ont tenté d'évaluer le bénéfice clinique net des HBPM chez les patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques dans trois situations à haut risque : la période postopératoire, la grossesse et l'interruption temporaire du traitement par AVK. Elles ont toujours conclu que l'utilisation des HBPM semblait aussi efficace que l'HNF par voie intraveineuse et probablement plus efficace que l'HNF par voie sous-cutanée. D'autre part, les HBPM ont une meilleure biodisponibilité et sont mieux tolérées que l'HNF. Cependant, ces études ne sont que des registres observationnels, et aucune étude randomisée n'a jamais comparé directement et prospectivement HNF *versus* HBPM dans cette indication. Il est peu probable qu'elle existe un jour. En effet, le nombre de patients concernés et les durées de prescriptions sont sans doute trop faibles pour justifier économiquement la réalisation de telles études, surtout si l'on prend en compte le fait que les HBPM sont des molécules déjà anciennes donc « génériques » à moyen terme. Ainsi, les niveaux d'évidence des recommandations internationales concernant l'utilisation d'une HNF ou d'une HBPM sont toujours de bas grade. Souhaitons que les plans de développement des futurs médicaments anti-thrombotiques oraux ou injectables comprennent d'emblée leur évaluation chez les patients porteurs d'une PVMe. Finalement, si les HBPM semblent utilisables dans la plupart des situations, il faut absolument se méfier d'un (trop

fréquent) mauvais usage dû à leur grande facilité d'administration (*tableau VI*). En particulier, une surveillance biologique est un prérequis indispensable dans les situations à risque thrombotique élevé ou en cas de surrisque hémorragique. Enfin, il est important de mentionner explicitement que le patient a été informé de l'avantage et des inconvénients des HBPM dans le contexte des PVMe. ■

### Abstract

#### Low molecular weight heparin and mechanical valve prostheses

Several recent observational studies have evaluated the use of low molecular weight heparin (LMWH) in patients with mechanical valve prostheses. This issue is particularly raised in three high risk situations : (i) the early post operative period, (ii) as a bridging therapy in patients on long term oral anticoagulants and (iii) during pregnancy. All these studies showed LMWH to be as efficient and safe as unfractionated heparin (UH). However, as all these studies are only surveys and there is no authorisation of the use of for LMWH in this particular setting, which raises medico-legal issues. Misuse of LMWH in this setting is the key issue given the easy of use of LMWH. It must not be forgotten that the platelet count must be regularly checked, that LMWH is contraindicated in patients with renal failure, and that in all these studies, LMWH was administered twice (not once) daily, and at a higher dose (100 IU/kg twice daily).

**Key words:** low molecular weight heparin, unfractionated heparin, valve prostheses

---

## Références

1. Bonow RO, Carabello B, Chatterjee K, *et al.* ACC/AHA. Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). *Circulation* 2006 ; 114 : e84-e231.
2. Meurin P, Tabet J, Weber H, *et al.* Low molecular weight heparin as a bridging anticoagulant early after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 2006 ; 113 : 564-9.
3. Montalescot G, Polle V, Collet JP, *et al.* Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 2001 ; 101 : 1083-6.
4. Kulik A, Rubens FD, Wells PS, *et al.* Early post operative anticoagulation after mechanical valve replacement : a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2006 ; 81 : 770-81.
5. Dorffler Melly J, de Jonge E, Pont AC, *et al.* Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors. *Lancet* 2002 ; 359 : 849-50.
6. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, *et al.* Antithrombotic therapy in valvular heart disease-native and prosthetic. The Seventh Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 ; 126 : 457S-482S.
7. Butchart EG, Gohlke-Barwolf C, Antunes MJ, *et al.* Working Group on Valvular Heart Disease, Thrombosis, cardiac rehabilitation, Exercise Physiology, European Society of Cardiology. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J* 2005 ; 26 : 2463-71.
8. Vahanian A, Baumgartner H, Baex J, *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease. The Task Force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007 ; 28 : 230-68.
9. Dunn A, Turpie A. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants. *Arch Intern Med* 2003 ; 163 : 901-8.
10. Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low molecular weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin. Assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med* 2004 ; 164 : 1319-26.
11. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, *et al.* Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004 ; 110 : 1658-63.
12. Ferreira I, Dos I, Tornos P, *et al.* Experience with enoxaparin in patients with mechanical heart valves who must withhold acenocumarol. *Heart* 2003 ; 89 : 527-30.
13. Spyropoulos AC, Frost F, Hurley J. Costs and clinical outcomes associated with low molecular weight heparin vs unfractionated heparin for perioperative bridging in patients receiving long term oral anticoagulant therapy. *Chest* 2004 ; 125 : 1642-50.
14. Spyropoulos AC, Turpie AG, Dunn AS, *et al.* Clinical outcomes with unfractionated heparin or low molecular weight heparin as bridging therapy in patients on long term oral anticoagulants : the REGIMEN registry. *J Throm Haemost* 2006 ; 4 : 1246-52.
15. Hanania G, Thomas D, Michel PL, *et al.* Pregnancy and prosthetic heart valves : a French cooperative retrospective study of 155 cases. *Eur Heart J* 1994 ; 15 : 1651-8.
16. Vitale N, De Feo M, De Santos LS, *et al.* Dose dependant fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 36 : 1637-41.
17. Sadler L, Mc Cowan L, White H, *et al.* Pregnancy outcome and cardiac complications in women with mechanical, bioprosthetic and homograft valves. *Bjog* 2000 ; 107 : 245-53.
18. Oran B, Lee-Paritz AA, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost* 2004 ; 92 : 747-51.
19. Seshadri N, Goldhaber S, Elkayam U, *et al.* The clinical challenge of bridging anticoagulation with low molecular weight heparin in patients with mechanical prosthetic heart valves : an evidence-based comparative review focusing on anticoagulation options in pregnant and non pregnant patients. *Am Heart J* 2005 ; 150 : 27-34.