



HAL
open science

Étude de la prise en charge d'évènements hémorragiques majeurs chez des patients ayant des valves cardiaques mécaniques

Fleur Meniolle d'Hauthuille

► To cite this version:

Fleur Meniolle d'Hauthuille. Étude de la prise en charge d'évènements hémorragiques majeurs chez des patients ayant des valves cardiaques mécaniques . Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01760418

HAL Id: dumas-01760418

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01760418v1>

Submitted on 6 Apr 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 200

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Étude de la prise en charge d'évènements hémorragiques majeurs
chez des patients ayant des valves cardiaques mécaniques

Présentée et soutenue publiquement
le 5 octobre 2017

Par

Fleur MÉNIOLLE d'HAUTHUILLE
Née le 29 septembre 1988 à Tours (37)

Dirigée par M. Le Docteur Pascal Augustin, PH

Jury :

M. Le Professeur Philippe Montravers, PU-PH Président

M Le Professeur Bernard Lung, PU-PH

M. Le Professeur Dan Longrois, PU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

REMERCIEMENTS

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidée pendant l'élaboration de ma thèse, notamment mon directeur de thèse le Docteur Pascal AUGUSTIN, sans qui ce travail n'aurait jamais vu le jour, pour son intérêt et son soutien, sa grande disponibilité et ses nombreux conseils durant la rédaction.

Ce travail n'aurait pu être mené à bien sans la disponibilité et l'accueil chaleureux que m'ont témoignés le Pr Nadine AJZENBERG, PU-PH du laboratoire d'hémostase de l'Hôpital Bichat, le Dr Anne BOUTTEN, PH au laboratoire de biochimie de l'Hôpital Bichat, et le Pr David MESSIKA-ZEITOUN, PU-PH du service de cardiologie de l'Hôpital Bichat, qui m'ont donné accès à leurs archives.

Merci également au personnel de la salle de lecture des archives de l'hôpital Bichat pour leur accueil et leur bienveillance.

J'ai une pensée particulière pour tous les médecins croisés pendant l'internat et qui m'ont inspiré le goût d'apprendre et la volonté de toujours mieux prendre en charge les patients : le Dr Nada SABOURDIN, le Dr Laure GIRAULT, le Pr Isabelle CONSTANT, le Dr Monia BENKRAIEM, le Dr Dominique VERRIERES, le Dr Nicolas MONGARDON, le Dr Chamsedine CHERAIT, le Pr Dan BENHAMOU, le Pr Dan LONGROIS, le Dr Elise GUIVARCH, le Dr Fabien LION, le Dr Sylvain JEAN-BAPTISTE, le Dr Julia GUILBERT, le Dr Sandrine JEAN.

Je remercie pour leur présence pendant toutes ces années mes amies d'externat : Marie, Clémence, Constance, Solène, Cécile, Suzon, Charline, Alice D. et mes amis d'internat, partenaires de galères sans qui ces années n'auraient pas eu la même saveur : Sarah, Juliette, Fatou, Lauriane, Wajdi, Bernadette, Alice J., Alex V., Laura, Luis, Zoé, Emma, Sophia, Aurore, Sophie, Alex M., Michaëlla.

Je n'exprimerai jamais assez ma gratitude et mon respect envers mes parents, Jean-François et Béatrix MÉNIOLLE d'HAUTHUILLE, pour tout, de leur soutien au passage du baccalauréat et en première année de médecine, à la relecture assidue de ma thèse. Merci à mes frères Rémy, Frédéric et Thomas pour leurs encouragements sans faille. Une pensée pour tous mes cousins et plus particulièrement Anne, mon amie depuis toujours, et pour mes grand-mères dont le souvenir de la fierté restera gravé dans ma mémoire.

Merci à Jonathan de m'avoir soutenu pendant l'internat et particulièrement de m'avoir supporté pendant la rédaction de cette thèse. Merci pour ton amour et de m'avoir amenée dans notre belle région.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	2
INTRODUCTION.....	6
I- Histoire des valves cardiaques mécaniques.....	6
II- Rapport risque Thrombo-Embolique (TE) et Risque Hémorragiques.....	8
II-1) Risque TE chez les porteurs de valves mécaniques.....	8
II-2) Anti-coagulation au long cours : les Anti-Vitamine K (AVK) en première intention.....	10
II-3) Risque hémorragique chez les patients sous anticoagulants au long cours.....	11
II-4) Balance risque TE/risque hémorragique : importance de l'INR.....	12
III- Mortalité et morbidité chez les porteurs de valves mécaniques.....	13
IV- Evènement hémorragique majeur : définitions.....	14
V- Recommandations actuelles.....	15
V-1) Recommandations actuelles sur la prise en charge des anticoagulants chez les porteurs de valves mécaniques.....	15
V-1) a/ <i>Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (SEC) (2012).....</i>	<i>15</i>
V-1) b/ <i>Recommandations de l'American Heart Association et de l'American College of Cardiology (AHA/ACC) (2014, révisées en 2017).....</i>	<i>16</i>
V-2) Recommandations actuelles sur la prise en charge péri-opératoire des porteurs de valve mécanique.....	16
V-2) a/ <i>Recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) (2008) et de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) (2014).....</i>	<i>16</i>
V-2) b/ <i>Recommandations de la SEC (2012).....</i>	<i>18</i>
V-2) c/ <i>Recommandations de l'AHA/ACC (2014, révisées en 2017).....</i>	<i>18</i>
V-3) Recommandations actuelles sur la prise en charge des hémorragies sous anticoagulants chez les porteurs de valve mécanique.....	19
V-3) a/ <i>Recommandations de la HAS (2008).....</i>	<i>19</i>
V-3) b/ <i>Recommandations de la SEC (2012).....</i>	<i>19</i>
VI- Littérature des évènements hémorragiques majeurs chez les porteurs de valves mécaniques.....	20
VII- Les enjeux de la prise en charge des hémorragies chez les porteurs de valve mécanique.....	22
VII-1) Faut-il arrêter les anticoagulants ?.....	22
VII-2) Faut-il faire une antagonisation des anticoagulants ? Pourquoi, comment ?.....	23
VII-3) Intérêt d'un geste invasif à visée hémostatique précoce.....	24
VII-4) Durée optimale d'arrêt des anticoagulants.....	25
VIII- Objectifs.....	27

MATERIELS ET METHODES.....	29
I- Données recueillies.....	29
I-1) Caractéristiques des patients.....	29
I-2) Concernant l'épisode hémorragique.....	30
I-3) Prise en charge diagnostique.....	30
I-4) Prise en charge médicale.....	30
I-5) Prise en charge interventionnelle.....	31
I-6) Devenir.....	31
II- Définitions.....	32
III- Prise en charge des patients.....	35
III-1) Protocole.....	35
III-2) Prise en charge des patients : chronologie.....	36
IV- Analyse.....	37
V- Statistiques.....	37
RESULTATS.....	38
I- Généralités.....	38
II- Description des patients.....	39
III- Les épisodes hémorragiques et leur prise en charge.....	42
IV- Le devenir des patients.....	45
V- Comparatifs.....	48
V-1) Comparatifs en fonction de la cause.....	48
V-1) a/ Causes péri-opératoires et non-péri-opératoires.....	48
V-1) b/ Causes chirurgicales et non-chirurgicales (traumas exclus).....	49
V-2) Comparatif entre les évènements avec et sans traitement invasif (en première intention ou en rescue).....	51
V-3) Comparatif entre l'anti-coagulation curative suspendue et maintenue...52	
V-4) Comparatif en fonction des complications en réanimation.....53	
V-4) a/ Comparatif avec et sans complication en réanimation.....53	
V-4) b/ Comparatif entre complications liées à l'hémorragie et pas de complication liée à l'hémorragie en réanimation.....54	
V-4) c/ Comparatif en fonction des récurrences hémorragiques précoces : avec et sans récurrence.....55	
V-5) Comparatif entre la durée sans couverture anticoagulante et le nombre de FDR TE.....56	
V-6) Comparatif en fonction des complications survenues à 6 mois.....56	
V-6) a/ Comparatif en fonction de toutes les complications à 6 mois tout confondu.....56	
V-6) b/ Comparatif entre complications TE et pas de complication TE à 6 mois.....57	
V-6) c/ Comparatif en fonction des décès à 6 mois tous confondus.....61	

DISCUSSION.....	63
I- Rappel des résultats.....	63
I-1) Gravité de la population et ses conséquences sur son devenir.....	63
I-2) Eléments de prise en charge et leurs conséquences sur le devenir des patients.....	64
I-2) a/ <i>Faut-il arrêter les anticoagulants ?</i>	65
I-2) b/ <i>Faut-il faire une antagonisation des anticoagulants ? Pourquoi ? Comment ?</i>	65
I-2) c/ <i>Intérêt d'un geste invasif à visée hémostatique</i>	66
I-2) d/ <i>Anticoagulants : durée d'arrêt ? Quand les reprendre ?</i>	66
I-2) e/ <i>Surveillance échographique à court et long terme</i>	68
II- Limites de l'étude.....	69
III- Prévention : comment éviter la survenue des hémorragies.....	69
III-1) Tentatives de diminution de l'objectif d'INR.....	69
III-2) Préférer les bioprothèses ?.....	70
CONCLUSION.....	72
BIBLIOGRAPHIE.....	73
RESUME.....	79
MOTS-CLES.....	79

INTRODUCTION

Actuellement, 280 000 remplacements valvulaires sont réalisés à travers le monde chaque année, avec globalement autant de bioprothèses que de prothèses mécaniques. Et même si dans les pays occidentaux, depuis 10 ans, on assiste à une augmentation importante des bioprothèses, l'intérêt des prothèses valvulaires mécaniques reste majeur dans certaines indications. Nombreux sont les patients qui en portent de nos jours (1).

Leur prise en charge au long cours comme lors de complications aiguës est complexe, et notamment les événements hémorragiques majeurs qu'ils subissent.

I - HISTOIRE DES VALVES CARDIAQUES MECANIQUES

La chirurgie valvulaire, initialement à cœur fermé, débute en 1948 (commissurotomie mitrale, valvulotomie aortique et pulmonaire). Après le début de la CEC (Circulation Extra-Corporelle) en 1955, la chirurgie valvulaire « à cœur ouvert » débute en 1960 avec un premier remplacement valvulaire aortique. Le premier remplacement valvulaire mitral a été réalisé par Albert Starr, à l'aide d'une valve artificielle qu'il a lui-même conçue (avec l'ingénieur Edwards), et qui sera utilisée pendant plus de 20 ans. D'autres valves à bille existent : les valves de Harken, Braunwald, Smelloff Cutter ; ce sont les valves mécaniques de première génération (2) (3).



www.cphr.fr

Valve à bille

Les valves à disque apparaissent en 1970 (Björk-Shirley, Medtronic-Hall) (2) (3).



www.cphr.fr

Valve à disque

Les valves à bille et à disque sont progressivement retirées du marché à cause de leur risque Thrombo-Embolique (TE) particulièrement élevé. Les bioprothèses (valves artificielles destinées à remplacer des valves cardiaques humaines et fabriquées à partir de tissus animaux), dont le risque TE est plus faible, apparaissent. A titre d'exemple, une étude de 1986 comparant 4 groupes de 100 patients (valvuloplastie / bioprothèses / valve à bille de Starr / valve à disque de Bjork) retrouvait, dans les deux groupes porteurs de valves mécaniques d'ancienne génération, respectivement 30 et 32% d'évènement TE à 7 ans, tandis qu'ils n'étaient que de 2 et 6% respectivement dans les groupes « valvuloplastie » et « bioprothèse » (4).

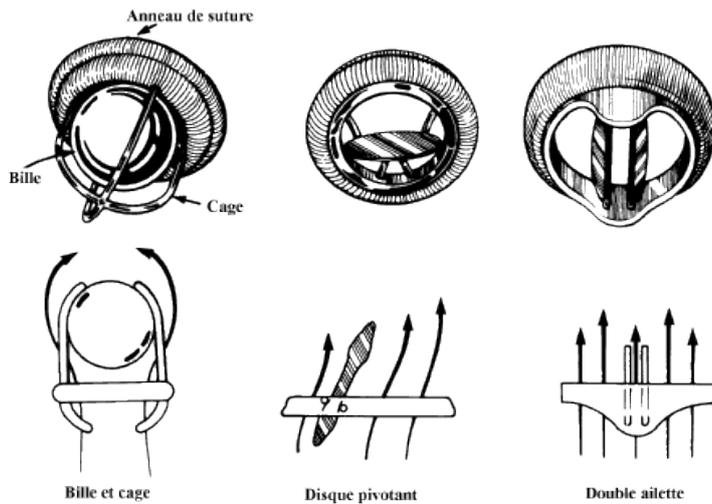
Les valves mécaniques évoluent ensuite grâce au carbone pyrolytique qui permet de fabriquer des valves plus légères et plus résistantes. Les valves à double-ailette apparaissent en 1977. La valve St Jude fait ainsi toujours référence, mais d'autres continuent d'exister (Carbomedics dès 1986, Sorin Bicarbon en 1990, et la valve ATS en 1992). Ce sont les seules valves mécaniques qui continuent à être implantées de nos jours (5).



campus.cerimes.fr

Valve à double-ailette

Malgré l'avènement de techniques alternatives, notamment les bioprothèses, les valves mécaniques restent un choix de première intention car elles ont une longévité importante, et sont donc particulièrement intéressantes chez les patients jeunes pour éviter une ré-intervention plusieurs années après l'implantation. En effet, les patients porteurs de bioprothèses nécessitent un nouveau remplacement valvulaire en moyenne 10 ans après le premier. Par ailleurs, les prothèses mécaniques sont particulièrement recommandées chez les patients déjà sous anticoagulants au long cours pour une autre indication. (5)



www.afphb.be

Les différents types de valves mécaniques

II - BALANCE RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE (TE) ET RISQUE HEMORRAGIQUE

II-1) Risque TE chez les porteurs de valve mécanique

Le caractère thrombogène des valves mécaniques a rapidement été démontré (6), raison pour laquelle les patients porteurs de valve mécanique sont traités par anticoagulants à dose curative à vie (5).

Les facteurs locaux, qui contribuent à la formation de thrombus au niveau des valves mécaniques, sont (7) :

- Endothéliaux : la cicatrisation de la zone de suture entre la prothèse mécanique et le tissu valvulaire natif prend quelques semaines. Un pannus fibreux peut se former, favorisant la génération de thrombose au même endroit. Par ailleurs, une activation plaquettaire a rapidement lieu au niveau de la valve mécanique après son implantation.
- Hémodynamiques : du fait du gradient transvalvulaire créé, une stase sanguine apparaît. Un flux turbulent se forme alors ; il peut être à l'origine de micro-thrombi même sur des valves de dernière génération.

Les accidents TE chez ces patients peuvent correspondre à trois entités différentes :

- La thrombose sténosante de valve, qui a de lourdes conséquences hémodynamiques. Son traitement peut se faire par renforcement de l'intensité de l'anticoagulation avec adjonction d'antiagrégants plaquettaires, thrombolyse intraveineuse ou remplacement valvulaire. Son diagnostic est basé sur l'ETO (Echographie Trans-Oesophagienne).

- La thrombose non-obstructive de valve, dont le diagnostic différentiel est le panus péri-valvulaire. Elle peut évoluer vers la lyse du caillot, l'obstruction valvulaire, ou l'embolisation.
- Toute embolie artérielle est de principe attribuée à la valve mécanique jusqu'à preuve du contraire (AVC (Accident Vasculaire Cérébral) ischémique, ischémie aiguë de membre...) (8).

Une méta-analyse publiée en 1994 retrouvait une incidence de thromboses de valve chez des patients non-anticoagulés et ne prenant pas d'aspirine de 1,8% par patient-années (95% CI 0.9–3.0%). L'incidence d'un évènement TE engendrant le décès, un AVC ischémique ou un ischémie périphérique requérant une chirurgie était de 4% par patient-année (95% CI 2.9–5.2%). Ce chiffre diminuait à 2,2% avec la prise d'antiagrégants plaquettaires et à 1% par patient-année avec la prise d'Anti-Vitamine K (AVK) (9). Cependant, il s'agit d'une étude datant d'il y a plus de 20 ans, chez des patients qui portaient souvent des valves d'ancienne génération.

Dans une étude de cohorte de *Kvidal P. et al.* publiée en 2000 portant sur 424 patients porteurs d'une valve aortique mécanique, l'incidence d'un évènement TE était de 4,4% par patient-année chez des patients tous anticoagulés curativement par AVK (10). Les limites de cette étude sont similaires à celles de la précédente.

Concernant les valves de dernière génération, une étude ayant inclus 2108 valves mécaniques double-ailette sur 18 ans (de 1990 à 2008) retrouvait des incidences de 0,31% par patient-années de thrombose de valve, et de 1,08% par patients-années d'autres évènements TE, chez des patients recevant tous des AVK (11).

L'étude la plus récente publiée par *Garg J. et al.* en 2016, chez des porteurs de valve mécanique St Jude uniquement, ne retrouve plus qu'une incidence d'évènement TE de 0,03% à 0,13% par patient-année, ce qui confirme la nécessité persistante de l'anticoagulation (12).

Le risque TE a donc diminué progressivement avec l'évolution des valves mécaniques, justifiant une légère modification des dernières recommandations sur les niveaux d'anticoagulation-cibles (cf. plus loin chapitre V-1) b/ *Recommandations de l'American Heart Association et de l'American College of Cardiology (AHA/ACC) (2014, révisées en 2017)*).

Après un remplacement valvulaire par une valve mécanique, la période postopératoire est particulièrement à risque de thrombose (13) (14). En effet, l'équilibration peut être difficile à trouver entre hypocoagulabilité trop forte (risque hémorragique, sur le site opératoire ou ailleurs) et hypercoagulabilité (risque de thrombose de valve ou autre évènement TE). Ainsi, environ un quart des évènements TE survient la première année après un remplacement valvulaire mécanique. Par ailleurs, toutes les périodes de modification de traitement dans la vie d'un patient sont des périodes à risque (grossesse, chirurgie programmée ou non).

Les facteurs de risque TE reconnus sont (15) :

- Une valve à bille quelque soit la position
- Une valve en position mitrale quelque soit le type
- Des valves multiples
- Une fibrillation atriale
- Une dilatation auriculaire
- Une dilatation ventriculaire gauche
- Une dysfonction ventriculaire gauche
- Une hypertension artérielle
- Un diabète
- Une insuffisance rénale
- Une pathologie néoplasique
- Un âge élevé

Ces facteurs ont été plus ou moins retrouvés dans les études sur le sujet, mais pas avec le même risque associé (15). Les recommandations utilisent chacune des facteurs de risque légèrement différents pour définir le sur-risque TE (5) (16).

II-2) Anticoagulation au long cours : les AVK en 1^{ère} intention

Il a rapidement été démontré que les AVK étaient efficaces pour limiter les risques de thromboses chez les porteurs de valves mécaniques (9) (10) (11) (12).

La question de savoir si l'héparine avait également un intérêt dans la prévention des événements TE chez les porteurs de valve mécanique s'est posée ensuite. A notre connaissance, il existe peu de preuves directes de l'efficacité des héparines dans la prévention TE chez les porteurs de valve mécanique. Une preuve indirecte est cependant retrouvée dans l'étude par *Allou N. et al.* parue en 2009, qui étudiait les événements TE dans les 30 jours postopératoires chez 149 patients après remplacement valvulaire mécanique mitral et chez 151 patients après remplacement valvulaire mécanique aortique. L'anticoagulation, par HNF (Héparine Non Fractionnée) chez tous les patients, était un facteur protecteur lorsqu'elle était efficace à J3 chez les porteurs de valve mécanique en position mitrale (14).

En revanche, il y a initialement eu une vraie réticence à l'utilisation des Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM) pour prévenir la survenue d'évènements TE chez les porteurs de valves mécaniques, suite à l'apparition de thromboses de valves chez des patientes enceintes et recevant de l'énoxaparine en thromboprophylaxie. Cependant, la dose n'avait pas été adaptée à l'antiXa, et on sait que la pharmacocinétique de l'héparine est modifiée pendant la grossesse (17).

Par ailleurs, une étude de *Meurin et al.* en 2006 a montré que chez 250 patients en post-opératoire de remplacement valvulaire mécanique, l'utilisation d'énoxaparine était possible, et n'engendrait pas plus ni moins d'accidents TE ou hémorragiques que l'HNF. (18)

Une revue systématique de la littérature parue en 2014 étudiait l'efficacité et la sécurité de l'utilisation transitoire d'HBPM dans la prévention TE chez les porteurs de valves mécaniques. Neuf études ont été incluses : un essai contrôlé randomisé et huit études observationnelles, avec un total de 1042 patients. Aucune différence n'a été retrouvée entre HBPM et HNF/AVK dans le risque d'évènements TE (OR 0.67; 95% CI 0.27-1.68) ni dans le risque d'évènement hémorragique majeur (OR 0.66; 95% CI 0.36-1.19). De nouvelles études de bonne qualité sont nécessaires pour préciser quels patients peuvent être éligibles à un relais par HBPM (19).

Les Nouveaux Anticoagulants Oraux ne sont pas recommandés chez les porteurs de valve mécanique. En effet, ils semblent être inefficaces voire dangereux. En 2013, lors d'une étude de phase 2 pour la validation du dabigatran dans l'anticoagulation au long cours des porteurs de valves mécaniques, l'essai a dû être interrompu prématurément à cause d'une augmentation significative des saignements et des évènements TE chez les patients sous dabigatran (20).

Les AVK sont donc les seules molécules à utiliser au long cours en prévention des évènements TE. Un relais par HNF ou HBPM semble sécurisant lorsque nécessaire, même si cela reste controversé – notamment, les HBPM en relais ou en postopératoire chez les porteurs de valves mécaniques mitrales sont peu utilisées ; des essais contrôlés randomisés de grande ampleur manquent cruellement pour conclure. Notamment, aucune étude ne valide de façon formelle un TCA ou un antiXa-cible à atteindre chez les porteurs de valve mécanique à qui des HNF ou HBPM sont administrés (5, 16).

II-3) Risque hémorragique chez les patients sous anti-coagulants au long cours

Quelle qu'en soit l'indication, plusieurs études suggèrent que l'anticoagulation au long cours augmente le risque d'hémorragie intracrânienne de 7 à 10 fois, avec un risque absolu de 0,3 à 1% par an (18). La mortalité associée à une anticoagulation orale d'une hémorragie intracrânienne est d'environ 60% (21). Le risque d'hémorragie intracrânienne est proportionnel à l'intensité de l'anti-coagulation (22), mais le risque hémorragique existe même en l'absence de surdosage (23).

Ainsi, les études portant sur les hémorragies intracrâniennes sous anticoagulants ont montré que les INR à l'admission étaient au-dessus des objectifs thérapeutiques dans seulement 10 à 30% des cas (23) (24) (25).

Il est d'ailleurs fréquent de se demander si le surdosage à l'admission des patients présentant un évènement hémorragique majeur est la cause ou la conséquence de l'hémorragie (la coagulopathie du choc hémorragique pouvant en effet ressembler à un surdosage).

Selon la méta-analyse de Cannegieter en 1994, en cas de traitement par AVK chez les porteurs de valve mécanique, l'incidence des évènements hémorragiques s'élève à 1,9 pour 100 patient-années, dont respectivement 0,5 et 1,4 pour les épisodes mineurs et majeurs. En cas de traitement par AVK et antiagrégants plaquettaires associés, l'incidence de l'ensemble des épisodes hémorragiques s'élève à 4,6 épisodes pour 100 patient-années (9).

Chez des patients sous AVK au long cours pour des indications diverses :

- Dans une méta-analyse de 2003, l'incidence annuelle des saignements majeurs sous AVK est estimée à 7 %, et celle des saignements fatals à 1 %. (26)
- Dans la 7^e conférence de l'ACCP (American College of Clinical Pharmacy) publiée en 2004, les résultats « poolés » d'essais randomisés postérieurs à 1990 retrouvent une incidence d'accident hémorragique de 1,06 pour 100 patients-années (27).
- Enfin, une méta-analyse de 2016 regroupait 2511 patients traités par AVK avec un objectif-cible d'International Normalized Ratio (INR) entre 2 et 3. Leur risque d'évènement hémorragique majeur était significativement augmenté (OR 1.76 (95% CI 1.33-2.33)) (28).

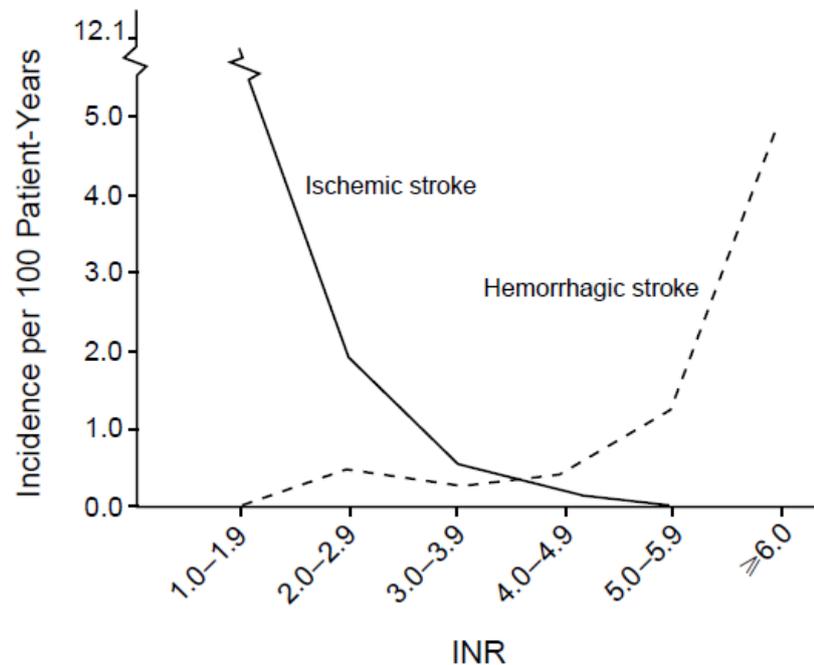
Les facteurs de risque (FDR) hémorragique sont très discutés, et varient peut-être en fonction du type d'anticoagulant prescrit, et de l'indication de celui-ci. Cependant, on peut citer, selon la 7^e conférence de consensus de l'ACCP, le surdosage en anticoagulant, en particulier un INR>4, les antécédents d'hémorragie, l'âge >70 ans, l'insuffisance rénale, l'hypertension artérielle (HTA) et la présence d'une pathologie néoplasique (27).

II-4) Balance risque TE/risque hémorragique : importance de l'INR

La balance risque TE/risque hémorragique est fonction de l'INR, qui est corrélé à l'intensité de l'effet anticoagulant des AVK. Il est très variable d'un individu à l'autre pour la même dose ingérée ; la posologie des AVK doit donc être régulièrement adaptée à l'INR pour chaque patient (29).

L'index thérapeutique des AVK est étroit. En effet, l'INR optimal est compris entre un INR « trop élevé », pourvoyeurs d'accidents hémorragique, et un « INR trop bas », pourvoyeur d'évènements TE. Mais les INR « trop élevés » et « trop bas » sont malheureusement très proches (29).

Ainsi, dans une étude publiée par Cannegieter et al. en 1995, la figure suivante illustre cette balance entre les risques de survenue d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques en fonction de l'INR chez des patients porteurs de valves mécaniques (30).



Evolution des risques ischémiques et hémorragiques intracrâniens en fonction de l'INR

III – MORTALITE ET MORBIDITE CHEZ LES PORTEURS DE VALVE MECANIQUE

La morbi-mortalité des patients porteurs de valves mécaniques est importante, notamment à cause des événements TE (liés à la nature et à la position de la valve, mais aussi aux FDR TE propres au patient) et hémorragiques (liés à la prise au long cours d'anticoagulants et à d'éventuels surdosages).

Ainsi, prenons pour exemple l'étude de *Toole JM. et al.* parue en 2010 et qui rapporte une expérience de 25 ans chez les porteurs de valves mécaniques St Jude (double-ailette) et de leur évolution après implantation de la valve dans un seul centre : 945 patients ont été inclus. La mortalité peri-opératoire de l'implantation de valve était de 3% chez les 537 porteurs de valves aortiques et de 5% chez les 408 porteurs de valves mitrales.

Parmi les patients ayant une valve mécanique aortique, la survie était de 81% à 5 ans, 59% à 10 ans, 41% à 15 ans, 28% à 20 ans, et 17% à 25 ans. 25 ans après la pose, seulement 69% n'avaient jamais fait d'évènement TE ; et 67% n'avaient jamais fait d'évènement hémorragique.

Parmi les patients ayant une valve mécanique mitrale, la survie était de 84% à 5 ans, 63% à 10 ans, 44% à 15 ans, 31% à 20 ans, et 23% à 25 ans. 25 ans après la pose, seulement 52% n'avaient jamais fait d'évènement TE ; et 64% n'avaient jamais fait d'évènement hémorragique.

Même s'il s'agit là d'une des valves les plus implantées actuellement, et même si les prises en charge se sont améliorées avec le temps, les évènements hémorragiques et TE restent fréquents (31).

IV – EVENEMENT HEMORRAGIQUE MAJEUR : DEFINITION

Le terme d'évènement hémorragique majeur (« major bleeding ») a beaucoup été utilisé dans la littérature, avec des définitions légèrement variables, ce qui rend compliquée la comparaison des études entre elles. Cette variabilité dans la définition est probablement en partie responsable de la variabilité des statistiques de survenue de ces évènements hémorragiques.

Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2008, les critères de gravité d'un évènement hémorragique sont (32) :

- Abondance du saignement, apprécié notamment sur le retentissement hémodynamique
- Localisation pouvant engager le pronostic vital ou fonctionnel
- Absence de contrôle par les moyens usuels
- Nécessité d'une transfusion ou d'un geste hémostatique en milieu hospitalier.

D'autres sociétés savantes ont donné leurs propres définitions de l'évènement hémorragique majeur ; elles varient légèrement : l'ACCP en 2004 (7^e conférence de consensus) (27) et la Société Européenne de cardiologie dans ses recommandations de 2012, notamment (5). Enfin, le « Journal of Thrombosis and Haemostasis » a posé les définitions des « major bleeding » chez les patients sous traitement anticoagulants dans deux études, parues en 2005 et 2010 (33) et (34).

V – RECOMMANDATIONS ACTUELLES

V-1) Recommandations actuelles sur la prise en charge des anticoagulants chez les porteurs de valves mécaniques

V-1) a/Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (SEC) (2012).

Les patients porteurs d'une valve mécanique doivent prendre une anticoagulation à dose curative à vie. L'adjonction d'aspirine doit être envisagée chez les patients portant une valve mécanique et souffrant d'athérosclérose, et chez les patients porteurs d'une valve mécanique qui ont déjà fait un épisode de thrombose malgré une anti-coagulation adaptée (5).

L'anticoagulation curative postopératoire après remplacement valvulaire mécanique doit être débutée rapidement par HNF, avec un relais AVK précoce. Le TCA-cible est de 1,5 à 2 fois la valeur du témoin, il peut être atteint rapidement. L'INR-cible, atteint après quelques jours de prise d'AVK, doit être déterminé en considérant le potentiel thrombogène de la valve, et les FDR TE du patient. Une fois l'INR-cible atteint et stable, l'HNF peut être arrêtée (5).

A noter : Les HBPM sont parfois utilisées en postopératoire des remplacements valvulaires mécaniques, avant que l'efficacité des AVK soit atteinte, mais cette pratique n'est pas recommandée du fait du manque d'essai contrôlé randomisé la validant de façon formelle (5).

	<i>FDR liés au patient :</i>	
Thrombogénicité de la prothèse :	<i>Pas de FDR</i>	<i>FDR > ou = à 1</i>
Basse	2,5	3,0
Modérée	3,0	3,5
Elevée	3,5	4,0

INR-cibles en fonction des FDR (facteurs de risque) TE de la valve mécanique et du patient (5)

Thrombogénicité de la prothèse :

- Basse : Carbomedics, Medtronic Hall, St Jude Medical, ON-X
- Modérée : Autres valves double-ailette
- Elevée : Lilleher-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards, Bjotk-Shiley, autres valves à disque.

FDR TE liés au patient :

- Remplacement Valvulaire Mitral ou Tricuspidé
- Antécédent personnel d'évènement TE
- Fibrillation atriale
- Sténose mitrale
- FEVG (Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche) < 35%

L'INR-cible doit être revu à la baisse en cas d'évènements hémorragiques répétés, ou à la hausse en cas d'évènement TE.

V-1) b/ Recommandations de l'American Heart Association et de l'American College of Cardiology (AHA/ACC) (2014, révisées en 2017)

Ces recommandations sont très proches de celles de la SEC en 2012 (5). Notamment, elles ne donnent pas de préférence entre l'utilisation d'HNF ou HBPM en postopératoire de remplacement valvulaire mécanique avant que les AVK soient efficaces (16).

La seule différence majeure avec celles de la SEC est la suivante : une cible d'INR plus basse (1,5 à 2) pourrait être considérée comme raisonnable chez les patients porteurs de valves ON-X en position aortique et n'ayant pas d'autre FDR TE, traités par AVK et de petites doses d'aspirine. Ce nouvel objectif d'INR n'est à envisager qu'après 3 mois d'INR-cible entre 2 et 3. Cette nouvelle recommandation est basée sur une seule étude contrôlée randomisée (16, 35).

V-2) Recommandations actuelles sur la prise en charge périopératoire des porteurs de valve mécanique

Il est important de s'intéresser à la prise en charge périopératoire des porteurs de valve mécanique. En effet, la problématique se rapproche de celle rencontrée lors des évènements hémorragiques : le bénéfice d'un contrôle de l'hémostase biologique est contre-balancé par un risque accru d'évènement TE. La prise en charge périopératoire a fait l'objet d'une littérature bien plus importante que celle des évènements hémorragiques majeurs chez ces patients : elle peut éclairer sur le risque TE en fonction de la durée d'arrêt de l'anti-coagulation.

V-2) a/ Recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) (2008) et de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (2014)

Il existe des actes responsables de saignements de faible intensité et aisément contrôlés, pouvant être réalisés sans interrompre les AVK. Pour cela, l'INR doit être compris entre 2 et 3, à contrôler avant le geste ; et il doit y avoir une absence de risque médical associé (prise d'un autre médicament ou co-morbidité interférant avec l'hémostase ou avec l'équilibre du traitement anticoagulant) (32) :

- Chirurgie cutanée
- Chirurgie de la cataracte
- Actes de rhumatologie à faible risque hémorragique
- Certains actes de chirurgie bucco-dentaire sous couvert d'acide tranexamique intra-buccal
- Certains actes d'endoscopie digestive avec biopsies mais sans polypectomie.

Mais la majorité des actes programmés nécessitent l'interruption des AVK (objectif : INR au moment de l'intervention < 1,5 ou <1,2 si neurochirurgie).

En cas de port de valve mécanique quelle qu'elle soit, il est préconisé un arrêt des AVK et un relais préopératoire par héparine à dose curative.

Le relais préopératoire en cas d'acte programmé doit être organisé comme suit :

- Mesurer l'INR 7 à 10 jours avant l'intervention

*Si l'INR est en zone thérapeutique, arrêter les AVK 4 à 5 jours avant l'intervention et introduire de l'héparine à dose curative :

- 48 h après la dernière prise de fluindione ou de warfarine
- 24 h après la dernière prise d'acénocoumarol

*Si l'INR n'est pas en zone thérapeutique, l'avis de l'équipe médico-chirurgicale doit être pris pour adapter les modalités du relais.

- Mesurer l'INR la veille de l'intervention : si INR>1,5, les patients reçoivent de la vitamine K *per os*. Un INR de contrôle est réalisé le matin de l'intervention.

Il est souhaitable que les interventions aient lieu le matin.

L'arrêt préopératoire des héparines est recommandé comme suit :

- HNF intraveineuse à la seringue électrique : arrêt 4 à 6 h avant la chirurgie
- HNF sous-cutanée : arrêt 8 à 12 h avant la chirurgie

- HBPM : dernière dose 24h avant l'intervention.

Seules les HBPM s'utilisant en deux injections par jour peuvent être utilisées pour le relais.

L'héparinothérapie à dose curative doit être reprise dans les 6 à 48 heures postopératoires. Il n'existe cependant pas d'évaluation chiffrée et crédible du risque TE en fonction de la durée d'interruption des anticoagulants. Les AVK doivent être repris idéalement dans les 24h à 48h postopératoires (36).

Le traitement par héparine est interrompu après 2 INR successifs en zone thérapeutique à 24 heures d'intervalle.

En cas de chirurgie ou d'acte invasif urgent, à risque hémorragique et non programmé :

- Mesurer l'INR à l'admission du patient et administrer 5 mg de vitamine K.
- Si le délai requis pour l'intervention ne permet pas d'atteindre le seuil hémostatique (objectif : INR < 1,5 ou < 1,2 si neurochirurgie) par la seule vitamine K : administrer des complexes prothrombiniques (CCP) selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et contrôler l'INR avant l'intervention. Donner de la vitamine K en même temps car la demi-vie du CCP est bien plus courte que celle de la vitamine K.
- Un contrôle de l'INR est réalisé 6 à 8 h après l'intervention, et la prise en charge postopératoire rejoint celle des actes programmés.
- Le délai de reprise de l'anticoagulation n'est pas discuté dans ces recommandations.

V-2) b/ Recommandations de la SEC (2012)

Les recommandations de la SEC diffèrent peu de celles de la SFAR et de l'HAS.

On note cependant ici que le relais préopératoire des chirurgies non-urgentes doit obligatoirement se faire par HNF, et que la voie IVSE (Intra-Veineuse à la Seringue Electrique) est préférée à la voie SC (Sous-Cutanée). Les HBPM, bien que parfois utilisées, ne sont pas validées en l'absence d'essai contrôlé randomisé. Si elles sont utilisées, cela doit être en deux injections quotidiennes, à une dose adaptée au poids, et avec un monitoring de l'antiXa qui doit alors être entre 0,5 et 1. L'HBPM à dose curative doit être arrêtée 12h et non pas 24h avant l'intervention, tandis que l'HNF doit être arrêtée 4 heures avant (5).

V-2) c/ Recommandations de l'AHA/ACC (2014, révisées en 2017)

Elles sont globalement identiques également et nous ne détaillerons ici que les éléments qui diffèrent de celles de l'HAS, de la SFAR et de la SEC. (16)

La différence la plus flagrante est la suivante : l'interruption temporaire des AVK, sans relais, est recommandée chez les patients avec une valve double-ailette en position aortique, sans facteur de risque supplémentaire de thrombose, qui vont recevoir une intervention invasive ou chirurgicale.

L'interruption de l'anticoagulation par AVK et le relais par héparine est raisonnable pour les patients qui vont recevoir une intervention invasive ou chirurgicale et qui ont : une valve mécanique en position aortique et n'importe quel facteur de risque TE surajouté, une valve mécanique en position aortique d'ancienne génération, ou une valve mécanique en position mitrale. Les FDR TE surajoutés possibles sont : fibrillation atriale, antécédent personnel d'évènement TE, condition d'hypercoagulabilité, valve d'ancienne génération (à bille ou à disque), dysfonction du ventricule gauche, plus d'une valve mécanique.

Enfin, l'administration de CCP ou de PFC (Plasma Frais Congelés, qui ne sont acceptés dans aucune autre recommandation dans ce cadre) est ici raisonnable chez les patients avec une valve mécanique recevant des AVK et qui requièrent une chirurgie non-cardiaque en urgence ou une procédure invasive.

V-3) Recommandations actuelles sur la prise en charge des hémorragies sous anti-coagulants chez les porteurs de valve mécanique

V-3) a/ Recommandations de la HAS (2008)

La prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave repose sur l'objectif d'obtenir un INR < 1,5. Il faut donc arrêter les AVK et mesurer l'INR en urgence (32).

- Si l'INR est disponible : administrer des CCP à dose adaptée à l'INR selon le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit)
- Si l'INR n'est pas disponible, administrer 25 UI/kg de CCP soit 1 mL/kg

Ainsi que, dans les deux cas, administrer 10mg de vitamine K et reconstrôler l'INR 30 min après.

Puis si l'INR est > 1,5, réaliser une nouvelle dose de CCP selon le RCP, puis reconstrôler l'INR à 6-8h.

Reprendre l'AVK dans un délai qui est fonction du risque de récidence hémorragique et de l'indication initiale des AVK.

V-3) b/ Recommandations de la SEC (2012)

Les recommandations de la société européenne de cardiologie de 2012 complètent celles de la HAS. Ne seront évoquées ici que les différences et les ajouts par rapport à celles de la HAS (5).

L'antagonisation immédiate de l'anticoagulation est requise, pour les événements hémorragiques majeurs – définis simplement, dans ces recommandations, comme une impossibilité de contrôle local du saignement, un risque vital ou pour un organe vital (exemple : saignement intra-crânien), une instabilité hémodynamique associée ou nécessitant une reprise chirurgicale ou une transfusion.

Lorsqu'elle est possible, l'utilisation de CCP est préférée aux PFC, qui peuvent cependant être utilisés.

Le moment optimal pour reprendre l'anticoagulation doit être discuté en fonction de la localisation de l'évènement hémorragique, de son évolution, et des interventions réalisées pour arrêter l'hémorragie et /ou traiter sa cause. Le saignement survenant alors que le patient est en zone thérapeutique est souvent lié à une cause sous-jacente qu'il est important d'identifier et traiter.

VI-LITTERATURE DES EVENEMENTS HEMORRAGIQUES MAJEURS CHEZ LES PORTEURS DE VALVE MECANIQUE

Les publications sur le sujet sont peu nombreuses, et concernent essentiellement les hémorragies intracrâniennes.

La prise en charge de 27 patients souffrant d'hémorragie intracrânienne sous anticoagulants (dont 3/4 de porteurs de valves mécaniques) a été analysée dans une étude parue en 1995. L'anticoagulation a été interrompue chez tous les patients. Tous les patients ont eu une chirurgie d'évacuation d'hématome et/ou d'hémostase, sauf un. La reprise à 3 jours de l'anti-coagulation n'a pas causé de resaignement chez les patients qui avaient été opérés. Tous les patients ont eu un bon devenir excepté les 3 patients avec hématomes sous-duraux aigus qui sont décédés (resaignement avant la reprise des anticoagulants ou échec de l'hémostase chirurgicale) (37).

Une autre étude de 1996 portait sur 27 patients, dont 17 (63%) étaient sous anticoagulants au long cours pour le port d'une valve mécanique, et les autres pour d'autres indications. L'anticoagulation avait été interrompue 3 jours en médiane (2-7 jours) pour ces patients souffrant d'hémorragie digestive. Sur une période de suivi de 8 mois en médiane, un épisode TE a été rapporté (ischémie aiguë de membre) (38).

Une étude publiée en 1998 portait sur 35 patients sous anticoagulants et qui souffraient d'hémorragie intra-crânienne ou intra-spinale. Tous les patients avaient reçu une

antagonisation active, sans que les modalités en soient précisées. Chez les 14 patients porteurs d'une valve mécanique, l'INR est resté < 2 pendant 0 à 19 jours (mediane = 7 jours) sans survenue d'évènement TE. Dix patients avaient reçu de l'héparine, mais le niveau thérapeutique avait rarement été atteint. Un patient sur les 14 était décédé à l'admission. Les 13 autres patients ont repris l'anticoagulation orale. Parmi eux, 7 avaient une valve mécanique en position mitrale, 5 en position aortique, et 1 avait deux valves mécaniques (aortique et mitrale). Un patient a eu un nouveau saignement intracrânien. Trois des 13 patients ont eu un accident TE cérébral malgré l'anticoagulation, et un a eu un syndrome coronarien aigu. Parmi ces quatre patients, deux avaient une valve mécanique en position mitrale et deux avaient une valve mécanique en position aortique (dont celui qui a eu le syndrome coronarien aigu) (24).

Une série par *Phan TG et al.* en 2000 étudiait 141 patients sous anticoagulants pour un risque TE élevé, dont 52 patients porteurs de valves mécaniques très variables en terme de position comme de génération, sur une période de 23 ans. Tous avaient présenté une hémorragie intracrânienne. L'anticoagulation a été interrompue pendant une médiane de 10 jours (0-30 jours). Tous les patients ont reçu des PFC et de la vitamine K à l'admission. 45% ont reçu une intervention neurochirurgicale quelle qu'elle soit. La probabilité de présenter un AVC ischémique à 30 jours chez les patients porteurs de valves mécaniques était de 2.9% (95% IC, 0%-8.0%). Parmi les patients ayant subi un accident TE, la probabilité à 30 jours de décéder était de 42%. (39).

En 2001 est parue une étude concernant 28 patients avec une valve mécanique sous AVK, hospitalisés pour un évènement hémorragique majeur de 1990 à 1997. Vingt patients avaient une valve St Jude, et les autres avaient des valves mécaniques variant en génération. Douze étaient en position mitrale, douze étaient en position aortique, et quatre étaient mixtes. 25 patients avaient une hémorragie digestive, 2 avaient une hémorragie intra-péritonéale, 2 avaient une hémorragie intracrânienne, et 1 avait un hématome sous-dural. De la vitamine K a été donnée à 5 patients et du PFC à 7 patients. La durée moyenne d'interruption de l'anticoagulation était de 15 ± 4 jours. Aucun patient n'a eu de complication TE. Il y a eu quatre décès intra-hospitaliers, tous liés à une hémorragie. Vingt-deux des vingt-quatre survivants avaient repris l'anticoagulation à la sortie de l'hôpital. A 6 mois, dix patients, toujours sous anticoagulants, avaient subi une récurrence hémorragique, mais pas d'accident TE (40).

En 2005, une étude rétrospective portait sur 111 patients sous anticoagulants dont 43 (39%) avaient une valve mécanique. Les patients étaient tous hospitalisés pour hémorragie digestive aiguë. La source du saignement n'a pas été identifiée chez 33 patients (30%). Ils ont tous bénéficié d'une endoscopie digestive. Six (5%) ont été opérés pour échec ou récurrence précoce du saignement. Quatre (4%) patients sont décédés en lien avec l'hémorragie (41).

Une lettre parue en 2015 a cherché à réunir les résultats de trois études portant spécifiquement sur la durée d'arrêt des anticoagulants chez des porteurs de valve mécanique après une hémorragie intracrânienne, sur une période de 16 ans (1996 à 2011).

En tout, parmi ces études, 141 porteurs de valves mécaniques ont été inclus, ayant subi 153 hémorragies intracrâniennes. 44 patients sont décédés de leur hémorragie initiale, les 109 autres ont tous eu : une interruption de l'anticoagulation, une antagonisation des AVK, et une reprise des anticoagulants, sans qu'il y ait eu d'expansion hémorragique pendant l'interruption de l'anticoagulation. Une chirurgie a été réalisée dans 32 cas. 39 (28%) des valves mécaniques étaient en position mitrale, 78 (55%) étaient en position aortique, 21 (15%) étaient en position mitrale et aortique, et 3 (2%) étaient dans une autre position. Sept (6.4% ; 95% CI: 2.6% à 12.8%) ont eu un évènement TE pendant l'interruption des anticoagulants (cinq AVC ischémiques, une thrombose de valve, un arrêt cardio-respiratoire d'étiologie inconnue). Il y a eu 4 récurrences hémorragiques tardives, uniquement chez des patients avec des hématomes sous-duraux, et uniquement chez des patients qui n'ont pas été opérés initialement (42). La principale limite de cette lettre est la très grande extension des dates de publications des études qui sont traitées. Cependant, elle a le mérite de proposer une durée d'arrêt basée sur des données, en tout cas concernant des hémorragies intra-crâniennes, et de relativiser la crainte éventuelle d'arrêter les anti-coagulants plus de sept jours.

En somme, il ressort de cette rapide revue de la littérature que le pronostic, à court et long terme, semble très lié à la sévérité et à la nature de l'hémorragie à la phase aiguë. Les accidents TE semblent beaucoup moins fréquents et graves que les complications liées à l'hémorragie et que les récurrences hémorragiques. Par ailleurs, parmi les accidents TE, peu ont une issue fatale. Il semble enfin qu'une intervention pour assurer l'hémostase soit plutôt en faveur d'un meilleur pronostic.

Ces études posent des questions sur les éléments de prise en charge des patients et leurs bénéfices ou risques, sans y répondre franchement. En effet, on y retrouve une grande hétérogénéité dans les prises en charge, sans vraie comparaison entre elles.

VII- LES ENJEUX DE LA PRISE EN CHARGE DES HÉMORRAGIES CHEZ LES PORTEURS DE VALVE MECANIQUE

Lors d'un évènement hémorragique majeur, le patient est confronté à un risque immédiat et effectif lié à l'hémorragie aiguë, dont la prise en charge s'oppose à un risque TE réel mais hypothétique. Le risque est que la peur de la thrombose conduise à hésiter à prendre en charge correctement l'hémorragie.

VII-1) Faut-il arrêter les anticoagulants ?

Nombreux sont les praticiens qui sont tentés, lors d'une hémorragie majeure, non pas d'arrêter les anticoagulants, mais d'en diminuer les objectifs d'INR ou d'antiXa : par exemple

en donnant des doses préventives ou sous-thérapeutiques d'anticoagulants à la phase aiguë du saignement. Ils pensent alors pouvoir contrôler l'hémorragie en évitant la survenue d'évènements TE. Malheureusement, cette pratique n'a jamais fait la preuve de son efficacité en terme de prévention de survenue des évènements TE, et elle ne permet pas le contrôle de l'hémorragie, comme l'illustrent les études sur les hémorragies intracrâniennes (43). Dans cette situation, le patient n'est donc ni protégé du risque TE ni du risque lié à l'hémorragie.

Les recommandations sont claires : il faut arrêter dès que possible l'anticoagulation lors de la survenue d'une hémorragie majeure (5) (32).

Dans les études parues ces dernières années, les anticoagulants étaient arrêtés chez la grande majorité des patients porteurs d'une valve mécanique et souffrant d'évènement hémorragique majeur.

Un case report publié en 2012 évoquait un homme de 70 ans, porteur depuis sept mois d'une valve mécanique St Jude en position aortique, sous AVK avec un INR d'objectif 3-4, et présentant un hématome intracérébral symptomatique (avec un INR à 3,6 à l'arrivée). Il a été décidé de diminuer son objectif d'INR à 2, puis de passer à de l'HNF IVSE (objectif d'antiXa non-mentionné dans l'étude). A J38 a été observée une aggravation clinique des signes neurologiques et deux nouvelles hémorragies intracrâniennes ont été découvertes ; le TCA était alors de 105 (normes entre 50 et 75). Il a alors été décidé d'antagoniser par des PFC et de suspendre l'anticoagulation pendant 6 semaines. L'AVK a été repris à J80. A J90 il est sorti de l'hôpital avec peu de séquelle et sans plus d'évènements (43).

VII-2) Faut-il faire une antagonisation des anticoagulants ? Pourquoi, comment ?

Dans la littérature, l'antagonisation est administrée de façon très variable. Par exemple, dans l'étude datée de 1998, sur 35 patients ayant une hémorragie intracrânienne majeure et prenant des anticoagulants au long cours, 14 patients sur les 16 porteurs de valve mécanique ont été antagonisés. L'antagonisation a été réalisée par de la vitamine K et/ou des PFC ; seulement 4 patients ont reçu des CCP. Il n'est pas expliqué pourquoi certains ont été antagonisés et pas d'autres, et pourquoi les molécules utilisées ont été si différentes. Parmi les 16 patients porteurs de valves mécaniques, un est décédé précocément d'une hémorragie intracrânienne, deux sont décédés rapidement de cause inconnue, un est décédé de syndrome coronarien aigu plusieurs mois après. Enfin, 3 patients ont présenté sur le long terme des épisodes d'embolie cérébrale (12% par patients-année). L'association entre antagonisation et devenir (hémorragie, TE ou survie) n'a pas été étudiée statistiquement (24).

En 2000, dans l'étude parue sur des hémorragies intracrâniennes chez 141 patients (et 146 épisodes hémorragiques) porteurs de valve mécanique, la totalité des patients était

antagonisée efficacement par PFC et vitamine K ; le rôle de l'antagonisation dans le devenir des patients est donc impossible à déterminer selon cette étude. On note cependant que les décès, survenus dans 43% des cas à J26, étaient majoritairement (chez 46 patients) d'origine hémorragique (conséquence de la première hémorragie, ou resaignement). Seulement trois patients sont décédés de cause TE (syndromes coronariens aigus) (39).

Concernant l'étude parue en 2001 et portant sur 28 hémorragies chez des porteurs de valve(s) mécanique(s), la plupart étaient gastro-intestinales (mais certaines étaient intracrâniennes), et les valves mécaniques étaient majoritairement des St Jude (mais certaines étaient d'ancienne génération). 5 patients (17%) n'ont pas été antagonisés, 7 (30%) ont reçu des PFC, et 5 (21%) ont reçu de la vitamine K. Là encore, il n'y a pas eu de comparaison statistique entre les patients ayant reçu une antagonisation et ceux n'en ayant pas reçu, ni entre les différentes molécules utilisées. Parmi les 4 décès intra-hospitaliers, 2 étaient liés à l'hémorragie initiale, et deux étaient liés à un resaignement : de nouveau, on ne retrouve pas de conséquence TE fatale chez les patients ayant reçu une anti-coagulation. Seul un décès brutal à long-terme est suspect de TE, mais on ne sait pas si ce patient avait reçu une antagonisation ou non (40).

Les recommandations sont claires : il est indispensable d'antagoniser les patients porteurs de valve(s) mécanique(s) et qui ont un évènement hémorragique majeur, par CCP dans l'idéal, par PFC sinon (44). La courte demi-vie du CCP rend indispensable l'injection de vitamine K en complément (5) (32). Il n'y a pas de recommandation spécifique sur les accidents survenant sous héparine calcique, sodique, ou sous HBPM, sur l'utilisation éventuelle de protamine ou l'arrêt seul de l'héparine, en gardant à l'esprit l'efficacité relative de protamine sur les HBPM et les demi-vies variables des différents types d'héparine, l'héparine sodique ayant la moins grande.

VII-3) Intérêt d'un geste invasif à visée hémostatique précoce

Les recommandations, américaines comme européennes, évoquent l'importance de la localisation et du contrôle rapides du saignement, surtout si l'hémorragie survient en l'absence de surdosage (5,16).

Il peut paraître paradoxal de discuter l'indication d'un geste hémostatique car celui-ci peut sembler « aller de soi ». Cependant, en pratique clinique, dans les situations « tout venant » d'hémorragie sous anticoagulant, il est fréquent que l'on compte sur la normalisation de l'hémostase médicale pour « maîtriser » le saignement. Il existe des situations dans lesquelles l'intervention à visée hémostatique n'est pas proposée en première intention (ex : saignements postopératoires en chirurgie du bas appareil urinaire, hématome intracrânien, hématome du site opératoire en chirurgie orthopédique ou abdominale sans choc hémorragique, hématome du psoas sans saignement actif à l'angioscanner au moment où celui-ci est réalisé, ulcère gastroduodénal ne saignant plus au moment de l'endoscopie, etc).

L'arrêt du saignement au moment des examens angiographiques ou endoscopiques ayant en effet pu avoir été le résultat de l'antagonisation des anticoagulants. La littérature aborde assez peu cette problématique précise.

Dans l'étude parue en 1998 et portant sur 35 hémorragies intracrâniennes chez des patients sous anticoagulants au long cours (dont 16 portaient une valve cardiaque mécanique), 15 patients seulement ont reçu un traitement invasif (chirurgie). Il n'est pas précisé si ce sont les mêmes patients qui ont été antagonisés. Il n'y a pas eu d'analyse des complications à long-terme ni du devenir des patients en fonction du fait qu'ils aient reçu une chirurgie ou non (24).

L'essai paru en 2000 portant sur 146 hémorragies intracrâniennes chez des porteurs de valve mécanique, indique que 45 patients ont eu une chirurgie (de la pose d'un drain ventriculaire externe à la craniectomie de décompression). Le devenir spécifique des patients opérés n'a pas été étudié (39).

L'étude de 2001 au sujet de 28 évènements hémorragiques majeurs (essentiellement gastro-intestinaux) chez des porteurs de valve(s) mécanique(s) (essentiellement double-ailette), a relevé 10 traitements invasifs (3 chirurgies évacuatrices chez les 3 saignements intracrâniens et chez les saignements gastro-intestinaux : 4 cautérisations, 2 embolisations, 1 hémicolectomie). Là encore, il n'y a pas eu d'analyse statistique faite entre les patients qui ont eu un traitement invasif et ceux qui n'en ont pas eu (40).

Enfin, une revue de la littérature parue en 2014 semble démontrer l'intérêt majeur d'un geste à visée hémostatique pour contrôler les hémorragies chez les porteurs de valve mécanique (et ainsi, peut-être pouvoir reprendre l'anti-coagulation curative plus rapidement). En effet, chez 242 patients anti-coagulés curativement (pour une valve cardiaque mécanique ou autre) et souffrant d'une hémorragie intracrânienne, l'évacuation chirurgicale était globalement associée à un meilleur devenir (moins de complications et moins de décès) ($p=0.0011$) (45).

Notre hypothèse est que le diagnostic et l'intervention précoces (antagonisation et hémostase) serait associés à un meilleur pronostic composite (complications hémorragiques et ischémiques).

VII-4) Durée optimale d'arrêt des anticoagulants

Plusieurs études ont cherché à déterminer le « bon moment » pour reprendre l'anticoagulation après une hémorragie majeure chez les porteurs de valve mécanique. Les données sont assez contradictoires.

Dans une étude parue en 1996, 27 patients souffrant d'hémorragie digestive dont 17 porteurs de valves mécanique, ont été inclus. Les anticoagulants ont été interrompus

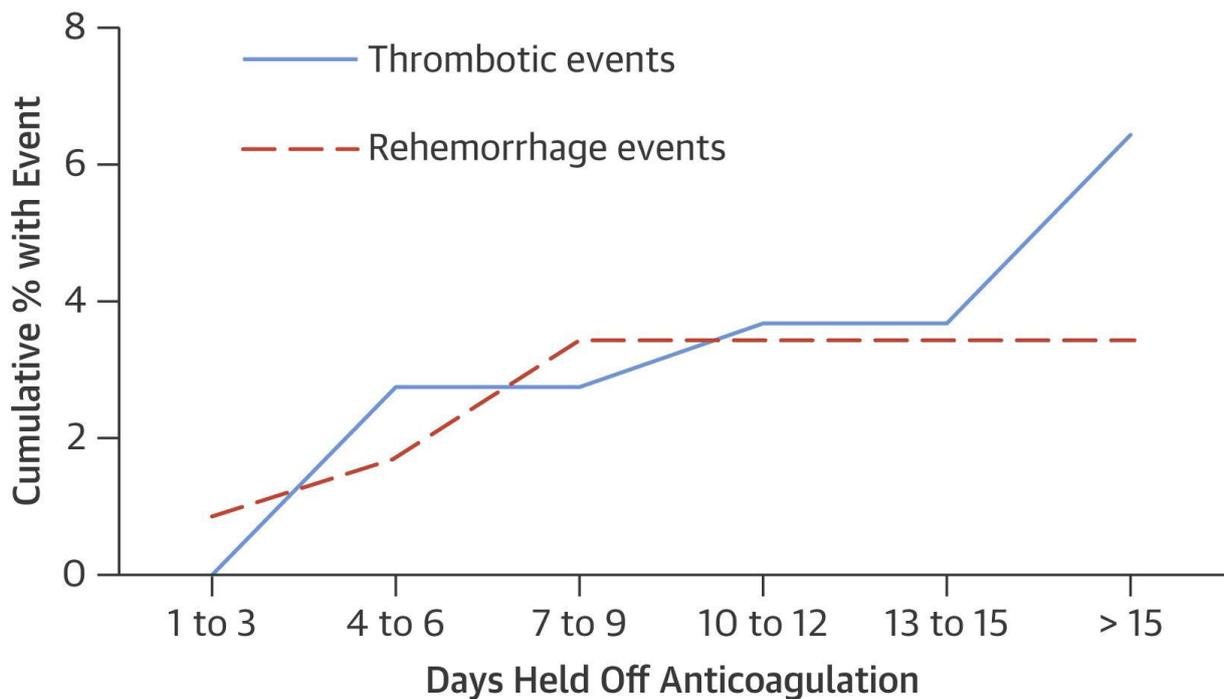
pendant une médiane de 3 jours (entre 2 et 7 jours) chez les patients porteurs d'une valve mécanique et de 7 jours (2-15 jours) chez les autres. Après un suivi de 8 mois, seul 1 patient, porteur d'une valve mécanique, a présenté un évènement TE (ischémie aigue de membre inférieur) (38).

Dans l'essai de 2001, et portant sur 28 hémorragies (hémorragies digestives dans 25 cas et intracrâniennes dans 3 cas) chez des porteurs de valves mécaniques, la durée moyenne d'interruption des AVK était de 15 ± 4 jours. Sept patients (25%) ont eu une interruption de 1 à 7 jours, 13 (46%) de 7 à 21 jours, et 8 (28%) de plus de 3 semaines. Il y a eu 4 décès intra-hospitaliers, dont deux indirectement liés à l'hémorragie initiale, un à une hémorragie intracérébrale, et un lié à une hématomèse massive. Aucune complication TE n'a été détectée. A 6 mois, 10 patients en tout avaient fait une récurrence hémorragique (au même site ou à un site différent); il n'y avait toujours pas d'évènement TE. Les auteurs en déduisent que 14 jours d'interruption semblent être un délai sécurisant d'arrêt des anticoagulants (40). Cependant, cette conclusion semble hâtive étant donné le peu de patients inclus; comme l'ont déjà déclaré certaines publications généralistes, l'absence de survenue d'un évènement rare n'écarte pas le risque de sa survenue (46).

Une revue de la littérature parue en 2012 suggère que l'anticoagulation pourrait être interrompue de façon sécurisante pendant 7 à 14 jours chez les patients souffrant de saignement intracrânien, et pendant 2 à 3 jours chez les patients souffrant de saignement extra-crânien (47).

Une autre revue de la littérature parue en 2013 et portant sur dix publications étudiant des hémorragies intracrâniennes chez des porteurs de valve mécanique sous AVK, conclut que les AVK peuvent être arrêtés en toute sécurité pendant 7 à 14 jours avec une probabilité très faible d'évènement TE au décours, et que l'héparine peut être réinstaurée sans risque majoré de resaignement à partir de J3 post-évènement hémorragique (48).

Comme nous l'avons vu plus haut, une lettre parue en 2015 a cherché à colliger les résultats de trois études portant spécifiquement sur la durée d'arrêt des anticoagulants chez des porteurs de valve mécanique après une hémorragie intracrânienne, sur une période de 16 ans (1996 à 2011). En tout parmi ces études, 141 porteurs de valves mécaniques ont été inclus, ayant subi 153 hémorragies intracrâniennes. Toutes les récurrences hémorragiques ont eu lieu chez des patients pour qui l'arrêt des anticoagulants avait duré 7 jours ou moins. Les auteurs préconisent un arrêt des anticoagulants de 7 à 10 jours. La figure suivante provient de cette étude et montre la survenue d'évènements TE et hémorragiques en fonction du nombre de jours d'arrêt des anticoagulants (42).



Evènements hémorragiques et TE en fonction de la durée d'arrêt des anticoagulants (42)

Une méta-analyse, parue en 2016, a étudié 23 études de 1950 à 2015, portant sur des hémorragies intracrâniennes chez des porteurs de valves mécaniques. Le taux de récurrence hémorragique allait de 50% (reprise à J3 post-évènement hémorragique) à 0% (à J16). Leur analyse suggère qu'une durée de 4 à 7 jours serait idéale avec le moins de risque de thrombose et de resaignement (49).

VIII - OBJECTIFS

Au total, au vu des recommandations et des prises en charge publiées dans la littérature, on constate qu'il y a peu de données nous éclairant sur la prise en charge optimale en cas d'hémorragie majeure chez les porteurs de valve mécanique.

L'élément-clé est la balance bénéfice-risque qui existe chez ces patients entre d'une part l'indication urgente à contrôler l'hémorragie et donc à arrêter l'anticoagulation et même l'antagoniser ; et d'autre part le risque TE majeur intrinsèque des valves mécaniques.

Notre hypothèse de travail est que plus vite le diagnostic, la correction de l'hémostase médicale et une intervention hémostatique sont réalisés en première intention, plus rapidement pourraient être repris les anticoagulants, dès qu'on est convaincu de la faible probabilité de récurrence. Cette stratégie permettrait de diminuer les récurrences hémorragiques

à la reprise des anticoagulants, les complications liées à l'épisode hémorragique, et les accidents TE grâce à la diminution de la durée d'interruption de l'anticoagulation.

L'objectif de notre étude était donc d'évaluer les modalités de prise en charge des patients hospitalisés dans notre centre hospitalier, en recherchant les éléments associés à l'apparition de thromboses de valve et d'accidents TE et ceux associés à des complications liées aux accidents TE et à l'épisode hémorragique à court et moyen terme. Nous voulions aussi savoir si les prises en charge conformes à nos hypothèses offriraient un meilleur pronostic.

MATERIELS ET METHODES

Les patients inclus étaient porteurs d'au moins une valve mécanique et hospitalisés en réanimation chirurgicale, réanimation chirurgicale cardio-vasculaire ou Salle de Surveillance Post-Interventionnelle (SSPI) au Groupe Hospitalier Bichat-Claude Bernard de 1996 à 2016 pour un évènement hémorragique majeur. Ils ont été inclus rétrospectivement jusqu'à 2004 puis prospectivement à partir de 2005.

L'hôpital Bichat est un CHU qui possède un service de réanimation chirurgicale, une salle de réveil, et un service de réanimation chirurgie cardiaque qui accueille essentiellement les patients en postopératoire de chirurgie cardiaque. Il y a donc un important recrutement tertiaire cardiologique. Il possède aussi un grand service de réanimation médicale spécialisé en Maladies Infectieuses adossé à un important service de Maladies Infectieuses, conférant au site une spécificité pour la prise en charge des endocardites infectieuses qui restent dans le « circuit » de Bichat aussi par la présence de la chirurgie cardiaque. On y trouve enfin un Service d'Accueil des Urgences, et une maternité de niveau IIB. Ces différents services drainent des patients et concourent à faire de ce CHU un lieu privilégié de prise en charge des patients porteurs de valve(s) mécanique(s).

Les patients inclus dans l'étude proviennent donc de cardiologie médicale et chirurgicale, du post-opératoire de chirurgie non-cardiaque, du SAMU, du Service d'Accueil des Urgences, de la Maternité...

Les autres services médicaux peuvent aussi être pourvoyeurs de patients.

Au total, 79 épisodes hémorragiques chez 73 patients, dont les données étaient disponibles, ont pu être analysés de façon rétrospective.

I – DONNEES RECEUILLIES :

I-1) Caractéristiques des patients :

Ont été recueillis :

* Les données démographiques : âge, sexe, antécédent de cancer, diabète, hypertension artérielle.

* L'état cardiovasculaire de base : score de dyspnée de la NYHA (New York Heart Association), l'existence d'une coronaropathie ou d'une fibrillation atriale, la fraction

d'éjection systolique du ventricule gauche (FEVG), le diamètre télédiastolique du ventricule gauche (DTDVG), le diamètre de l'oreillette gauche.

* Les FDR TE : les antécédents TE, la position mitrale de la valve, les doubles valves, la dilatation du Ventricule Gauche (Diamètre Télé-Diastolique du Ventricule Gauche > 60 mm), ou de l'Oreillette Gauche (> 50 mm), la dysfonction cardiaque gauche (Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche < 50 %), la fibrillation atriale.

* Les valves : le nombre de valves mécaniques, l'âge de la plus ancienne, leurs types et leurs localisations.

* Les antécédents d'accident TE ou hémorragique.

I-2) Concernant l'épisode hémorragique :

* Postopératoire ou spontané

* Traitement anticoagulant pris lors de l'hémorragie

* Pression artérielle (PA) minimum, fréquence cardiaque (FC), hémoglobine minimum, lactate, score SOFA, score APACHE II, à la prise en charge.

* Hémostase à l'admission : TP, INR, ratio TCA p/t, plaquettes, existence d'un surdosage, (défini par un INR > 4 ou un rapport TCA patient/témoin > 4).

* Diagnostic étiologique

I-3) Prise en charge diagnostique :

Le délai entre l'admission et l'investigation ayant permis le diagnostic. Dans les cas où le patient était déjà hospitalisé au début de l'hémorragie, nous avons relevé le délai entre les premiers signes cliniques et l'investigation.

I-4) Prise en charge médicale :

* Traitement médical défini comme tous les traitements de correction de l'hémostase (arrêt des anticoagulants, PFC, PPSB, Plaquettes, vitamine K, protamine). Les culots globulaires ne sont donc pas pris en compte.

* Délai entre le début de l'hémorragie (ou l'admission) et le traitement médical

* Délai de reprise des anticoagulants

* Durée totale d'interruption des anticoagulants

*Durée d'absence de couverture définie par le temps durant lequel l'antiXa est :

- Inférieur à 0,3 pour les porteurs de valve mécanique en position aortique
- Inférieur à 0,4 pour les porteurs de valve mécanique en position mitrale

La durée d'absence de couverture est plus longue que l'arrêt des anti-coagulants, puisqu'il y a toujours un temps de rééquilibrage entre la reprise des anti-coagulants et une anti-coagulation « efficace ».

A noter :

- l'anticoagulation a été considérée comme efficace au 1^{er} de deux antiXa consécutifs supérieur ou égale à 0,3 (pour les valves mécaniques en position aortique) ou 0,4 (pour les valves mécaniques en position mitrale)
- la mesure de l'antiXa est relativement récente à Bichat : on n'a retrouvé de dosages d'antiXa qu'à partir de 2005 environ, qui sont devenus progressivement le reflet privilégié de l'intensité anticoagulante des patients sous héparine. Le TCA jouait ce rôle auparavant.

I-5) Prise en charge interventionnelle :

*Recours à un traitement invasif, en 1^{ère} intention ou non

*Délai et type du traitement invasif (chirurgie hémostatique, embolisation en radiologie interventionnelle ou réalisation d'une endoscopie à visée hémostatique).

I-6) Devenir :

*Succès ou échec de la prise en charge, définie par l'arrêt du saignement estimé cliniquement

*Récidive précoce, définie par un nouveau saignement en réanimation

*Existence et type d'une complication, liée ou pas directement à l'hémorragie ou à un accident TE. Le lien à l'accident TE étant établi, probable, ou possible.

*Survenue du décès lié ou pas directement à l'hémorragie ou à un accident TE.

*Présence d'un thrombus infraclinique à l'ETO, ou à défaut à l'ETT (Echographie Trans-Thoracique)

*Devenir à 3 et à 6 mois si données disponibles

II - DEFINITIONS

- Cause péri-opératoire à l'hémorragie : signifie que l'hémorragie est survenue en postopératoire ou en post-geste invasif (ponction d'ascite, pose de cathéter de dialyse...). Cependant, elle n'est pas nécessairement survenue au niveau du site opératoire.
- Cause chirurgicale : signifie qu'un évènement hémorragique a nécessité une intervention chirurgicale pour réalisation de l'hémostase. Signifie qu'il y a donc eu une lésion chirurgicale. Mais cette lésion n'était pas nécessairement d'origine péri-opératoire. Par exemple, un hémopéritoine spontané suite à une rupture de kyste ovarien hémorragique peut être de « cause chirurgicale » si il y a nécessité de l'évacuer au bloc opératoire.
- Surdosage précédant l'hémorragie : surdosage détecté dans les 48 premières heures précédant les premiers signes cliniques. L'hypothèse est qu'un surdosage plus « ancien » favoriserait plus la survenue d'un évènement hémorragique qu'un surdosage constaté à la prise en charge qui peut être difficile à distinguer d'une coagulopathie.
- Traitement invasif : geste hémostatique invasif. En pratique, chirurgie d'hémostase, embolisation et endoscopie digestive à visée thérapeutique sont inclus dans cette définition.

On a considéré, pour compter le nombre de FDR TE, les FDR suivants (recommandations AHA/ACC de 2014) :

- Fibrillation atriale
- Antécédents TE
- Dysfonction ventriculaire gauche
- Valves d'ancienne génération
- Position mitrale/tricuspide/pulmonaire de la valve mécanique
- Diamètre de l'Oreillette Gauche > 50 mm

On a considéré, concernant les surdosages en AVK, et de façon arbitraire, que :

- Un INR < 4 n'était pas un surdosage
- 4 < INR < 6 était un surdosage modéré
- 6 < INR < 10 était un surdosage sévère
- Un INR > 10 était un surdosage très sévère

On a considéré, concernant les surdosages en HNF, et de façon arbitraire, que :

- Un antiXa<0,6 n'était pas un surdosage
- Un antiXa 0,6-1 était un surdosage modéré
- Un antiXa>1 était un surdosage sévère

Le score SOFA (Sepsis-related Organ-Failure Assessment Score) prédit la morbidité et la mortalité, historiquement, des patients hospitalisés en réanimation pour sepsis. Il comporte plusieurs items, pondérés selon la gravité.

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score^a

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FIO ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b	
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: FIO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO₂, partial pressure of oxygen.

^a Adapted from Vincent et al.²⁷

^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

www.jamanetwork.com

Le score APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) est un score de sévérité à l'admission en réanimation. Il comporte également plusieurs items.

The APACHE II Severity of Disease Classification System

Physiologic Variable	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperature - rectal (°C)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Mean Arterial Pressure (mm Hg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Heart Rate	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Respiratory Rate (nonventilated or ventilated)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxygenation (mmHg) a. FiO ₂ > 0,5 use A-aDO ₂ b. FiO ₂ < 0,5 use PaO ₂	a ≥500 b	350-499	200-349		<200 > 70	61-70		55-60	<55
Arterial pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Serum Sodium (mmol/l)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Serum Potassium (mmol/l)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Serum Creatinine (mg/dl, Double point score for acute renal failure)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematocrit (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
White Blood Count (in 1000/mm³)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Glasgow-Coma-Scale (GCS)	Score = 15 minus actual GCS								
Serum HCO₃ (venous, mmol/l, use if no ABGs)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
A = Total Acute Physiology Score APS	Sum of the 12 individual variable points								
B = Age Points	C = Chronic Health Points								
≤44 years 0 points 45-54 years 2 points 55-64 years 3 points 65-74 years 5 points ≥75 years 6 points	If the patient has a history of severe organ system insufficiency or is immunocompromised assign points as follows: a. For nonoperative or emergency postoperative patients – 5 points b. For elective postoperative patients – 2 points								
APACHE II Score = Sum of A (APS points) + B (Age points) + C (Chronic Health points)									

(From: Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985;13(10):818-29)

www.cardiac-icu.com

III – PRISE EN CHARGE DES PATIENTS

III-1) Protocole

Aucun protocole de prise en charge des patients souffrant d'évènement hémorragique majeur et portant une ou plusieurs valve(s) mécanique(s) n'était mis en place dans le service. La prise en charge était donc décidée par l'équipe médicale en charge du patient sans consigne préalable. Notamment, la gestion des anticoagulants était laissée à la discrétion du médecin. Il n'y avait pas de durée maximum d'arrêt des anticoagulants à viser, même si le but était de diminuer la durée d'interruption de ceux-ci, par défaut à 6 heures dans les premières années.

Il existe un protocole d'établissement basé sur l'utilisation des HNF continue par voie intraveineuse, avec comme objectif entre 0,3 et 0,6 d'antiXa pour les porteurs de valve mécanique aortique, et entre 0,4 et 0,65 pour les porteurs de valve mécanique mitrale. Les premiers patients ont été inclus à une période où la surveillance était basée sur le ratio TCA patient/témoin.

Une ETO était systématiquement demandée après la reprise de l'anti-coagulation efficace quand les patients étaient pris en charge dans l'établissement. Pour les patients transférés dans leur établissement d'origine, cet examen a été pratiqué à la discrétion du cardiologue traitant.

III-2) Prise en charge des patients : chronologie

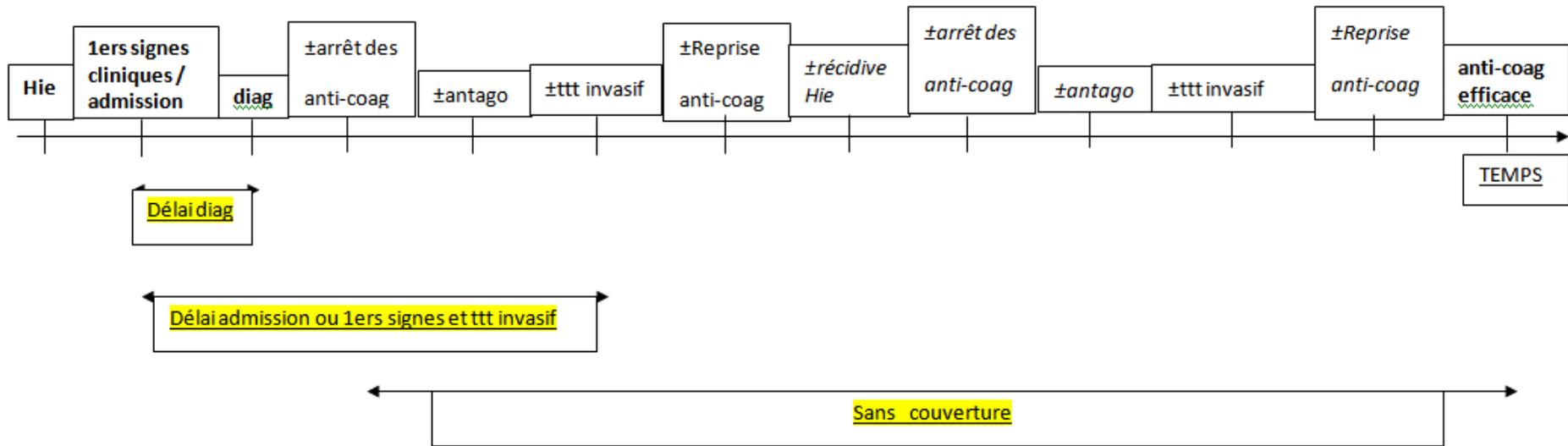


Figure 1. Chronologie de la prise en charge des évènements hémorragiques majeurs

Hie = hémorragie
 Diag = diagnostic
 Anti-coag = anti-coagulants
 Antago = antagonisation
 Ttt = traitement

IV - ANALYSE

Les éléments démographiques, de prise en charge des patients (antagonisation ou non, traitement invasif ou non, durée de l'absence de couverture anticoagulante, ...), et de devenir (complications, décès) ont été comparés entre de groupes de patients répartis en fonction :

*de la cause :

- hémorragie survenue dans un contexte péri-opératoire ou non

- hémorragie d'origine chirurgicale ou non (c'est-à-dire : qui nécessite une chirurgie pour contrôler l'hémorragie ou non)

*de la réalisation d'un traitement invasif à visée hémostatique ou non

*de l'absence de couverture anti-coagulante volontaire en aigu ou non

*des complications en réanimation :

- avec et sans complication quelle qu'elle soit

- avec et sans complication liée à l'hémorragie

- avec et sans récurrence précoce

*des complications à 6 mois : toutes confondues, TE seulement, décès.

V – STATISTIQUES :

Aucune répartition de données ne suivait la loi normale, selon les résultats notamment des tests de Shapiro qui ont été effectués.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel R. Un test de Wilcoxon-Mann-Whitney et un test exact de Fisher ont été utilisés pour comparer les populations. Une ANOVA a également été réalisée. Le seuil de significativité était à 0,05.

Les variables continues sont exprimées en moyenne et médiane, les variables discrètes sont exprimées en nombres et pourcentages.

RESULTATS

I – GENERALITES

Au cours de la période d'étude, 79 épisodes hémorragiques chez 73 patients ont été analysés. 24 accidents sont survenus en dehors de tout contexte chirurgical ou interventionnel. 2 épisodes hémorragiques étaient consécutifs à un traumatisme. Les 53 autres sont survenus moins d'un mois après un geste invasif ou une chirurgie, dont 43 étaient directement liés à l'acte, contre 10 survenant à un autre site (Figure 2).

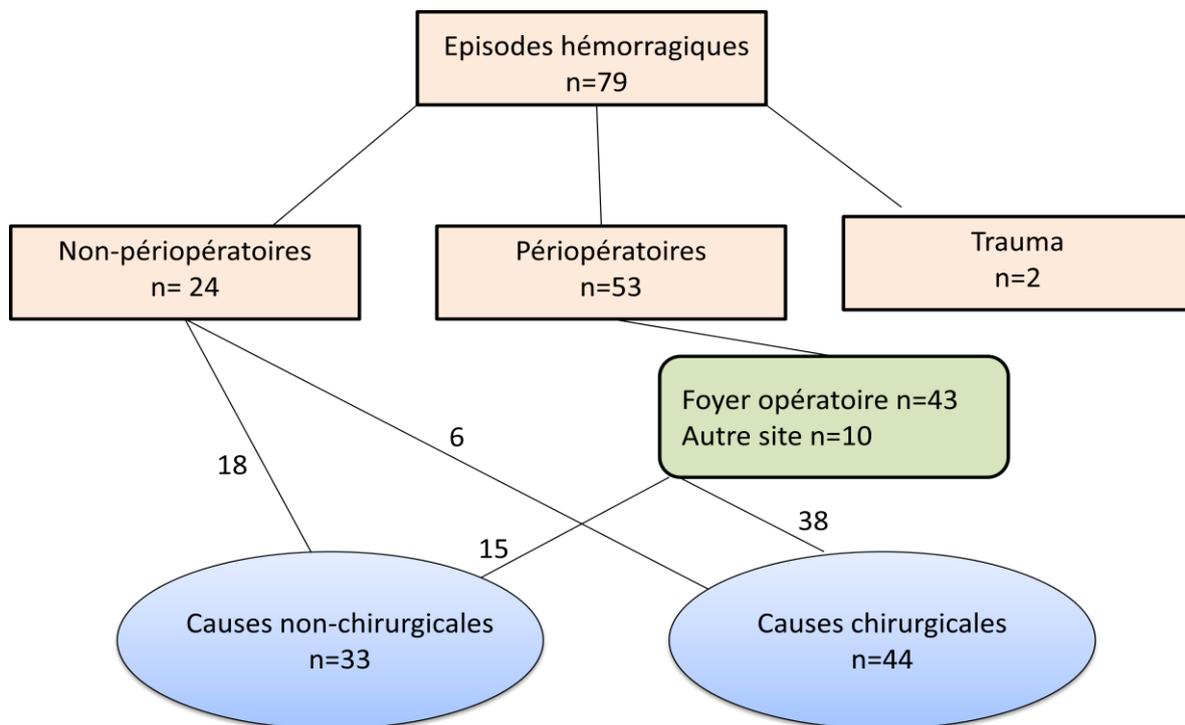


Figure 2. Répartition de la population en fonction du contexte d'hémorragie

Les 24 hémorragies qui étaient survenues hors contexte péri-opératoire avaient les localisations décrites dans le tableau 1.

Tableau 1 : Localisation des évènements hémorragiques survenus hors contexte périopératoire.

LOCALISATION :	NOMBRE
- Hémorragie digestive	13
- Hématome rétro-péritonéal	3
- Hémopéritoine	2
- Hématurie	1
- Hématome sous-dural	1
- Hémoptysie	1
- Hématome de la paroi thoracique	1

Les hémopéritoinies étaient dus à une rupture d'un follicule post-ovulatoire et à une rupture de kyste hémorragique. Les hématomes intramusculaires concernaient le grand pectoral dans un cas et les muscles grands droits dans un autre.

Les 53 évènements hémorragiques post-opératoires ou post-gestes invasifs sont décrits dans le tableau 2.

Tableau 2 : Chirurgies précédant les évènements hémorragiques d'origine peri-opératoire

CHIRURGIE PRE-HEMORRAGIE	NOMBRE
- Chirurgie cardiaque	30
- Chirurgie urologique	7
- Chirurgie digestive	6
- Chirurgie gynécologique (césarienne)	3 (2)
- Chirurgie thoracique	2
- Chirurgie vasculaire	1
- Endoscopie digestive (polypectomie)	1
- Chirurgie bucco-dentaire	1
- Pose de cathéter de dialyse	1
- Ponction d'ascite	1

Les évènements hémorragiques qui ont suivi n'étaient pas forcément directement liés à la chirurgie ; les saignements ne survenaient pas nécessairement au niveau du site opératoire.

II – DESCRIPTION DES PATIENTS

Les caractéristiques générales et cardiaques incluant les comorbidités cardiaques et les facteurs TE surajoutés sont indiquées dans les tableaux 3, 4 et 5.

Tableau 3 : Caractéristiques générales des 73 patients

Age, moyenne \pm DS	60,2 \pm 11,9
Genre (M/F)	43/30
NYHA>2, n	28 (5 NYHA inconnus)
Cancer, n (%)	10 (14%)
ATCD TE, n(%)	16 (22%)
FDR TE, n (%)	61 (77%)
- 1 FDR	- 16 (22%)
- 2 FDR	- 20 (27%)
- 3 FDR	- 15 (20%)
- 4 FDR	- 8 (11%)
- \geq 5 FDR	- 3 (4%)
Diabète, n (%)	10 (14%)
HTA, n(%)	30 (41%)
Insuffisance Rénale, n(%)	20 (27%)
ATCD hémorragique majeur, n(%)	25 (32%)

DS = déviation standard

NYHA = classification de la dyspnée selon la New York Heart Association

ATCD = antécédent

HTA = hypertension artérielle

La population présentait un risque TE élevé avec 77% des patients ayant au moins FDR TE, dont 16 avaient déjà eu un accident TE.

Le tableau 4 montre les caractéristiques des valves mécaniques portées par les patients au moment de l'évènement hémorragique.

Tableau 4 : Caractéristiques des valves

Age de la valve, an \pm DS	6,3 \pm 5,9
<1an, n (%)	28 (38%)
NOMBRE	
Unique, n(%)	57 (78%)
Double, n(%)	16 (22%)
LOCALISATION	
Aortique, n(%)	30 (41%)
Mitrale, n(%)	27 (37%)
Mixte, n(%)	16 (22%)
TYPE DE VALVE	
Bille, n(%)	6 (8%)
Double-ailette, n(%)	62 (85%)
ND, n(%)	5 (7%)

Le tableau 5 montre que 43 patients avaient au moins une valve en position mitrale. Il faut noter que 38% des valves dataient de moins de un an, et certaines avaient été mises en place dans les jours précédents l'épisode hémorragique.

Tableau 5 : Caractéristiques cardiaques

Coronaropathie, n(%)	17 (23%)
Fibrillation auriculaire, n(%)	44 (60%)
Paroxystique	11 (15%)
Chronique	33 (45%)
FEVG, % \pm DS	56 \pm 9,7 (3 FEVG non connues)
Dysfonction VG	23 (32%)
DTDVG, mm \pm DS	54 \pm 6,5 (11 DTDVG non connus)
Dilatation VG, n(%)	25 (34%) (7 patients : info non connue)
Dilatation OG, n(%)	53 (73%) (6 patients : info non connue)

Les traitements anticoagulants des patients lors de l'épisode hémorragique sont notés dans le tableau 6.

Seuls 10 (13%) patients étaient sous antiagrégants plaquettaires. Dans 38 (48%) épisodes, un surdosage en anticoagulants était noté à l'admission, et dans 28 (35,4%) cas dans les 48 heures précédents l'épisode hémorragique.

Tableau 6 : Traitements anti-coagulants et anti-plaquettaires en cours

AVK sans relais, n(%)	20 (25%)
HNF sans relais, n(%)	34 (43%)
HBPM sans relais, n(%)	1 (1%)
Relais AVK/HNF en cours, n(%)	23 (29%)
Relais AVK/HBPM en cours, n(%)	1 (1%)
AAP, n(%)	10 (13%)
ATCD hémorragique majeur, n(%)	25 (32%)
Surdosage à l'admission, n(%)	38 (48%) (1 donnée non-connue)
Surdosage précédent l'hémorragie, n(%)	28 (35%) (9 données non-connues)

III – LES EPISODES HEMORRAGIQUES ET LEUR PRISE EN CHARGE

La sévérité des épisodes hémorragiques estimée par le nombre de culots globulaires transfusés, la pression artérielle systolique, la fréquence cardiaque, le pic de lactate, et les scores de gravité à l'admission en réanimation, est notée dans le tableau 7.

Tableau 7 : Sévérité des épisodes hémorragiques

	Med	Moy	Min-max
PAS minimum, mmHg	85,5	90	30-156
FC maximum	100	104	60-200
Hb mini, g/dl	7,2	7,3	3,9-11,8
CG J1	2	2,6	0-8
CG tot, n	4	4,4	0-21
Lactate maxi, mmol/L	2,2	3,4	0,8-16
SOFA	3	4	0-13
APACHE II	15	15,3	4-34

Med = Médiane

Moy = Moyenne

Min-Max = Minimum - Maximum

CG1 = nombre de culots globulaires transfusés le premier jour

CG tot = nombre de culots globulaires transfusés au total

FC = Fréquence Cardiaque Maximale en aigu

Hb = hémoglobine minimale en aigu

Lactate maxi = lactate maximum en aigu

Le tableau 8 montre les surdosages éventuels des patients à l'arrivée en fonction de l'anticoagulant qu'ils recevaient, et en fonction du relais en cours le cas échéant, en donnant les tranches d'INR et antiXa.

A noter : Les évènements hémorragiques peuvent survenir même en l'absence de surdosage, et même en cas d'hémorragie spontanée. Ainsi, parmi les patients sous AVK et ayant subi un évènement hémorragique majeur spontané (non-periopératoire, non-traumatique), 5 au moins n'étaient pas surdosés avec un INR<4.

Par ailleurs, les périodes de relais semblent à risque de surdosage, puisque 4 (17,4%) patients en cours de relais AVK/HNF étaient en surdosage en AVK (INR>4) dont 1 (4,4%) avait un INR>6, et 5 (21,7%) patients avaient un surdosage en HNF avec un antiXa>0,6, dont 1 (4,4%) avait un antiXa>1.

Tableau 8 : Tranches d'INR et antiXa à l'arrivée en fonction de l'anti-coagulant en cours et/ou du relais en cours

	INR<4	INR 4-6	INR 6-10	INR>10	ND	antiXa <0,6	antiXa 0,6-1	antiXa >1	ND
AVK (n=20)	5	6	3	1	5	-	-	-	-
HNF (n=34)	-	-	-	-	-	13	4	2	15
HBPM (n=1)	-	-	-	-	-	-	-	1	-
AVK/HNF (n=23)	9	3	1	0	10	5	4	1	13
AVK/HBPM (n=1)	-	-	-	-	-	1	-	-	-

Les modalités de prise en charge sont notées dans le tableau 9.

Le délai médian entre l'admission à l'hôpital (ou les premiers signes cliniques dans le cas où le patient était déjà hospitalisé) et le début des investigations diagnostiques était de 6 heures avec des extrêmes allant de 0 à 48 heures. Dans 3 cas, il n'y a pas eu d'investigation diagnostique ; dans 3 autres cas, l'horaire de début des signes cliniques n'a pas été retrouvé dans le dossier médical.

Par ailleurs, le diagnostic a été posé dans un délai médian de 7 heures, avec des extrêmes allant de 0 à 57 heures.

Un traitement invasif a été réalisé dans 65 cas, pour lesquels, le délai médian entre le diagnostic étiologique et le traitement invasif était de 3 heures. Pour 1 évènement, ce dernier délai était non-retrouvé.

C'est dans 51 cas sur 65 (soit 78%) que le traitement invasif a été réalisé en première intention.

Tableau 9 : Prise en charge médicale et interventionnelle

	Médiane	Moyenne	Min	Max
Délai début des investigations	6	8,8	0	48
Délai de diagnostic	7	10,1	0	57
Traitement médical, n(%)	74 (94%)			
Délai traitement médical	3,75	10,25	0	154
Antagonisation PPSB/prota, n(%)	12 (15%)			
Traitement invasif hémostatique, n(%)	65 (82%)			
Délai traitement invasif	12	30	1	197
Délai entre diagnostic et ttt invasif	3	20,7	0	192
Ttt invasif en 1° intention, n(%)	51 (78%)			

Temps exprimé en heures

Le tableau 10 montre la façon dont les anticoagulants et l'hémostase ont été gérés. Seuls 33 (soit 41,8%) épisodes ont été traités en antagonisant l'anticoagulation de quelque façon que ce soit (vitamine K, PFC, PPSB, protamine). Les anticoagulants ont été arrêtés dans 63 cas (soit 80%).

Tableau 10 : Gestion hémostase médicale

	Médiane	Moyenne
Antagonisation, n(%)	33 (42%)	
Vit K, n	15	
Vit K sans facteurs	6	
PFC, n	19	
PFC sans vit K	12	
PPSB, n	10	
PPSB sans vit K	5	
Protamine, n	5	
Arrêt anti-coagulants, n(%)	63 (80%)	
Durée, heures	10,5	26,5
Temps d'équilibration	71	33
Temps sans couverture	46,5	100,5
Plaquettes, n(%)	6 (8%)	

A noter : 12 patients ont été antagonisés par PPSB et/ou protamine. Parmi eux, 3 patients ont été antagonisés par PPSB ET protamine (chez ces patients, un relais AVK/HNF était en cours).

Soixante-huit épisodes (soit 80%) ont été traités par traitement invasif (tableau 11). Celui-ci a été chirurgical dans 42 cas. 17 embolisations ont été réalisées pour des HRP, des hémopéritoines et des hématomes de paroi. Il y a eu 9 endoscopies digestives pour des hémorragies digestives. Pour 11 épisodes, il n'y a eu aucun traitement invasif.

Tableau 11 : Traitements invasifs en fonction du diagnostic.

	Chir hémo	Chir évac	Embo	Endo dig	Pas de ttt invasif
Non-périopératoires (24)	2	4	7	6	5
HD (13)	2	0	0	6	5
UGD (9)	1	0	0	4	4
Côlon (4)	1	0	0	2	1
HRP (3)	0	1	2	0	0
Hémopéritoine (2)	0	1	1	0	0
Hémoptysie (2)	0	1	1	0	0
Hématome paroi (3)	0	0	3	0	0
Hématome intra-crânien (1)	0	1	0	0	0
Peri-opératoires (53)	8	28	10	3	4
Foyer opératoire (43)	6	27	7	1	2
Autre site (10)	3	1	3	2	1
Traumatismes (2)	0	0	0	0	2
Total (79)	10	32	17	9	11

IV – LE DEVENIR DES PATIENTS

Le devenir en réanimation des patients est inscrit dans le tableau 12. L'arrêt au moins transitoire du saignement a été obtenu pour 71 épisodes (soit 90%) après le premier traitement invasif. En cas de succès initial de la prise en charge, une récurrence a été constatée dans 20 cas sur 71. 10 (soit 50%) de ces récurrences ont été concomitantes à la réintroduction de l'HNF ou d'un épisode de surdosage en anticoagulant. Il y a eu 9 décès (11%) parmi les 79 épisodes, dont 5 possiblement liés à l'hémorragie.

42 soit 53 % des épisodes a été marqués par des complications, dont 27 (34%) possiblement liés à l'hémorragie, et 6 (8%) à un accident TE. Le détail des accidents TE est décrit dans V-5) *b/ Comparatif entre complications TE et pas de complication TE à 6 mois.*

Parmi les complications des hémorragies, il y a eu 17 cas d'insuffisance rénale aiguë (IRA), et 5 compressions nerveuses dans le cadre d'un HRP.

Tableau 12 : Devenir des patients en réanimation

Succès 1 ^{er} traitement invasif, n(%)	71 (90%)
Récidive	20
Délai récurrence, jours (moyenne ; médiane)	(10 ; 5)
En rapport avec anticoagulants, n	10
Décès, n(%)	9 (11,4%)
Directement liés à l'hémorragie	5
Liés à un évènement TE	3
Liés à une pneumonie d'inhalation	1
Complications, n(%)	42 (53%)
Possible liées à l'hémorragie	27 (34%)
Possible liées à un évènement TE	6 (8%)
DS réa, jours (moyenne ; médiane)	15 ; 7

Une ETT et une ETO ont été réalisées respectivement chez 71 et 39 patients (Tableau 13)

Les ETT ont mis en évidence 1 thrombus obstructif doublé d'images d'endocardite infectieuse (pas d'ETO réalisée dans ce cas), ainsi que 3 thrombi périprothétiques non obstructifs, dont 1 était déjà présent avant l'épisode hémorragique.

Les ETO ont retrouvé 5 complications de plus que les ETT (tableau 13), alors qu'il en a été pratiqué beaucoup moins. Ainsi, 7 thrombus non-obstructifs ont été retrouvés par l'ETO, dont 4 n'avaient pas été détectés par une simple ETT ; parmi ces 4 patients, un souffrait d'AVC ischémique aigu au moment de la réalisation de l'ETO. Tous les thrombi non-obstructifs retrouvés en ETT ont été confirmés par l'ETO lorsqu'elle a eu lieu. Les ETO ont également retrouvé un contraste spontané et une endocardite infectieuse.

Tableau 13: Echographie cardiaque après hémorragie

	Image écho	Nbr	Clinique	Devenir à distance
ETT, n		71		
Valves normales		67		
Valves anormales	Thrombus non-obstructif	3		Image persistante / EI / Embol AMS + thrombectomie
	Thrombus obstructif + EI	1		RVM à distance
ETO, n		39		
Valves normales		30		
Valves anormales	Thrombus non-obstructif	7	1 AVC	Cf 3ETT / thrombus persistant / disparition / disparition puis EI / décès
	Contraste spontané	1	Décès réa sur probable ischémie mésentérique	
	EI	1		RAS

Le suivi à distance est noté dans le tableau 14. Sur les 70 patients sortis vivants de réanimation après leurs épisodes, les informations à 3 mois et à 6 mois étaient disponibles respectivement pour 58 et 55 patients.

Il a été constaté 4 nouveaux accidents hémorragiques, dont un conduisant au décès ; et 1 nouvelle complication TE.

Il y a eu 2 décès à 3 mois, dont un en rapport avec une récurrence hémorragique tardive, et l'autre à la suite d'une nouvelle chirurgie cardiaque.

Il y a eu 1 nouveau décès à 6 mois, en rapport avec une hémorragie cérébrale.

A 6 mois, deux patients ont développé une endocardite infectieuse dont un abcès annulaire. Un patient a développé un AVC.

Un patient a gardé des séquelles de compression du plexus lombaire par l'HRP.

Tableau 14: Devenir à distance des 70 patients sortis vivants de réa

N=	3mois	6mois
RAS, n	48	44
DCD	2	3
Thrombus	3	2
Image non-thrombus	1	1
AVC	0	1
EI	0	2
Fuite para-prothétique	1	0
Hémorragie cérébrale	1	1 (DCD)
Récidive HD basse	1	1
Neuropathie périphérique*	1	1
Perdus de vue	12	15

*Neuropathie par compression radiculaire par HRP

V – COMPARATIFS

V-1) Comparatifs en fonction de la cause

V-1) a/ Causes périopératoires et non-périopératoires

Les patients ayant présenté un évènement hémorragique majeur en périopératoire étaient plus « graves » que ceux qui ont subi un évènement à distance de toute chirurgie ou geste spontané (score SOFA en moyenne de 5 vs. 3, $p=0,048$) (Tableau 15). La cause était plus souvent chirurgicale chez les patients péri-opératoires ($p<0,01$) leur délai diagnostique était plus court, ainsi que le délai entre l'admission, ou les premiers signes, et le traitement invasif.

Un surdosage précédant les évènements hémorragiques était plus souvent retrouvé chez les patients qui avaient un épisode hémorragique « spontané » ($p=0,02$).

Enfin, les patients n'ayant pas du tout reçu d'antagonisation étaient plus nombreux dans le groupe « périopératoire » que dans le groupe « non-périopératoire » (74% vs. 42% en moyenne, $p=0,02$).

En revanche, les patients qui ont eu un saignement non-périopératoire ont plus souvent été antagonisés par vitamine K seule (5 vs. 0 fois, $p=0,002$)

A noter : Un « traitement invasif » signifie que le patient a nécessité un traitement local pour arrêter l'hémorragie, c'est-à-dire une endoscopie digestive, un traitement chirurgical ou une embolisation.

Tableau 15: Comparaison des épisodes péri-opératoires et non-périopératoires

	Causes periop (n=53)	Causes non- periop (n=24)	P	Trauma (n=2)
PAS mini, mmHg (moy ; med)	86 ; 83	98 ; 90	0,03*	106,5 ; 106,5
CG tot, n (moy ; med)	4 ; 4	6 ; 4,5	0,4	1 ; 1
SOFA (moy ; med)	5 ; 4	3 ; 2	0,048*	1,5 ; 1,5
Cause (lesion) chirurgicale, n(%)	38 (72%)	6 (25%)	<0,01*	0 (0%)
Recours embolisation, n(%)	10 (19%)	8 (33%)	0,4	0 (0%)
Délai diagnostic (h, moy ; med)	7,6 ; 4	15,1 ; 9	0,01*	14,2 ; 14,2
Surdosage, n(%)	22 (41%)	15 (62%)	0,4	1 (50%)
Surdosage précédent, n(%)	14 (26%)	13 (54%)	0,02*	1 (50%)
Antago par Vit K seule, n (%)	0 (0%)	5 (21%)	0,002*	1 (50%)
Antago par PPSB/prota, n(%)	7 (11%)	6 (25%)	0,2	1 (50%)
Antago par PFC, n(%)	8 (15%)	3 (12%)	1	0 (0%)
Pas d'antago du tout, n(%)	38 (74%)	10 (42%)	0,02*	0 (0%)
Sans couverture (h, moy ; med)	89 ; 37	120 ; 89	0,19	161,5 ; 161,5
Ttt invasif, n(%)	46 (87%)	19 (79%)	0,5	0 (0%)
Délai admission ou 1ers signes et ttt invasif (h, moy ; med)	25 ; 8	41 ; 21	0,01*	Pas de ttt invasif
En 1° intention, n(%)	38 (72%)	13 (54%)	0,2	
Récidive ou échec, n(%)	19 (36%)	9 (37%)	1	0 (0%)
Complications en réa, n(%)	30 (57%)	10 (42%)	0,3	1 (50%)
Toutes complications à 6 mois, n(%)	36 (68%)	15 (62%)	0,8	1 (50%)
DS réa, jours (moy ; med)	15 ; 8	15 ; 6	0,18	32 ; 32
Décès en réa, n(%)	6 (11%)	3 (12%)	1	0 (0%)
Décès à 6 mois, n(%)	8 (15%)	4 (17%)	1	0 (0%)

Moy = moyenne

Med = médiane

PAS mini = PAS minimale à l'admission

CG tot = nombre de culots globulaires reçus au total

Antago = antagonisation

Ttt = traitement

DS réa = durée de séjour en réanimation

V-1) b/ Causes chirurgicales et non-chirurgicales (traumas exclus)

Les accidents de cause chirurgicale avaient majoritairement une origine péri-opératoire (p=0,0001). (Tableau 16).

Le nombre de culots globulaires transfusés était plus important dans les accidents de cause non-chirurgicale (en moyenne 6 vs. 3,5 culots globulaires en moyenne, $p=0,003$). Le délai diagnostic était significativement plus long de 4 heures chez ces patients non-chirurgicaux (12h vs. 8h, $p=0,001$).

Les embolisations étaient plus fréquentes dans le groupe « non-chirurgical » ($p<0,0001$) : en effet, elles ont pour objectif réussi de sursoir à la chirurgie. Dans 2 cas, il y a eu échec d'embolisation conduisant à la chirurgie.

En dehors de cela, la comparaison des accidents de causes chirurgicales et non chirurgicales ne met en évidence aucune différence, en particulier en termes d'hémostase biologique à l'admission, de prise en charge, et de devenir.

Tableau 16 : Comparaison entre épisodes de causes chirurgicales et non-chirurgicales (trauma exclus)

	Causes non chir (n=33)	Causes chir (n=44)	P
PAS mini, mmHg (moy ; med)	93,5 ; 85	87,4 ; 84,5	0,99
CG tot (moy ; med)	6 ; 5	3,5 ; 2,5	0,003*
SOFA (moy ; med)	4 ; 3	4 ; 3	0,3
APACHE II (moy ; med)	15 ; 15	15 ; 15	0,99
Cause peri-op, n(%)	15 (45%)	38 (86%)	0,0001*
Délai diagnostic (h, moy ; med)	12 ; 10	8 ; 4	0,001
Surdosage, n(%)	19 (58%)	18 (41%)	0,17
Surdosage précédent, n(%)	15 (45%)	12 (27%)	0,15
Antagonisation par vit K seuls, n(%)	4 (12%)	1 (2%)	0,16
Antago par PPSB/prota, n(%)	7 (21%)	6 (14%)	0,5
Antago par PFC, n(%)	5 (12%)	6 (14%)	1
Pas d'antagonisation du tout, n(%)	17 (51%)	31 (70%)	0,1
Absence de couverture (h, moy ; med)	103 (64)	96 (35)	0,4
Embolisation, n(%)	16 (48%)	2 (5%)	<0,0001*
Délai admission et ttt (h, moy ; med)	33 ; 16	28 ; 10	0,3
En 1° intention, n(%)	20 (61%)	31 (70%)	0,4
Récidive ou échec, n(%)	10 (30%)	10 (23%)	0,6
Complications en réa, n(%)	16 (48%)	25 (57%)	0,5
Ensemble complications, n(%)	17 (51%)	24 (54%)	0,8
DS réa, jours (moy ; med)	18,5 ; 6	12 ; 9	0,25
Décès en réa, n(%)	4 (12%)	5 (11%)	0,5
Décès à 6 mois, n(%)	4 (12%)	8 (18%)	0,5

V-2) Comparatif entre les évènements avec et sans traitement invasif (en première intention ou en rescue)

Les patients ayant reçu un traitement invasif avaient un score SOFA significativement plus élevé que ceux qui n'en ont pas reçu (Tableau 17) : 4 vs 2 en moyenne ($p=0,02$). Par ailleurs, ceux qui ont reçu un traitement invasif ont le plus souvent eu une antagonisation, quelle qu'elle soit (86% vs. 55%, $p=0,04$).

La réalisation d'un traitement invasif est donc, dans cette étude, le reflet de la gravité du patient. Le geste hémostatique invasif n'était lié à une diminution ni de la mortalité, ni du nombre de survenues de complications, et n'a pas influencé la durée de séjour en réanimation.

Tableau 17 : Comparaison des évènements ayant reçu un traitement invasif vs. pas de traitement invasif

	Ttt invasif (n=65)	Pas de ttt invasif (n=14)	P
PAS mini, mmHg (moy ; med)	88,5 ; 84	99,1 ; 96	0,1
CG tot (moy ; med)	4,4 ; 4	4,3 ; 5	0,7
SOFA (moy ; med)	4 ; 3	2 ; 1,5	0,02*
APACHE II (moy ; med)	15 ; 15	15 ; 15	0,9
Cause peri-op, n(%)	46 (71%)	7 (50%)	0,2
Délai diagnostic (h, moy ; med)	10,5 ; 7	8,5 ; 3,5	0,3
Surdosage, n(%)	30 (46%)	8 (57%)	0,6
Surdosage précédent, n(%)	24 (37%)	4 (29%)	0,8
Antagonisation par vit K seuls, n(%)	6 (9%)	0 (0%)	0,6
Antago par PPSB/prota, n(%)	13 (20%)	1 (7%)	0,4
Antago par PFC, n(%)	10 (15%)	1 (7%)	0,7
Pas d'antagonisation du tout, n(%)	36 (55%)	12 (86%)	0,04*
Absence de couverture (h, moy ; med)	103,3 ; 43	88,7 ; 54,5	0,7
Ttt invasif en 1ere intention, n(%)	51 (78%)		
Récidive ou échec, n(%)	25 (38%)	2 (14%)	0,1
Complications en réa, n(%)	35 (54%)	7 (50%)	1
DS réa, jours (moy ; med)	16,1 ; 7	12,3 ; 6	0,6
Décès en réa, n(%)	9 (14%)	0 (0%)	0,3

V-3) Comparatif entre l'anti-coagulation curative suspendue et maintenue

Pour deux patients, la suspension ou non de l'anti-coagulation curative n'a pas été retrouvée, ils ont donc été exclus de l'analyse qui suit.

Il n'a été retrouvé ni différence de prise en charge ni de différence en terme de devenir entre les patients anti-coagulés efficacement en continu pendant l'épisode et ceux chez qui l'anti-coagulation a été interrompue. (Tableau 18)

Tableau 18 : Comparatif entre les patients chez qui l'état d'anti-coagulation curative a été maintenu et ceux chez qui elle a été suspendue.

	Couverture interrompue (n=60)	Couverture maintenue (n=17)	P
PAS mini, mmHg (moy ; med)	91,5 ; 86	86,5 ; 80	0,3
CG tot (moy ; moy)	4,6 ; 4	4,2 ; 3	0,7
SOFA (moy ; med)	4 ; 3	3 ; 2	0,4
APACHE II (moy ; med)	16 ; 15	14 ; 10	0,2
Cause peri-op, n(%)	38 (63%)	13 (76%)	0,4
Cause chir, n(%)	32 (53%)	10 (59%)	0,8
Délai diagnostique (h, med)	10,7 ; 7	9,1 ; 7	0,7
Surdosage, n(%)	28 (47%)	9 (53%)	0,8
Surdosage précédent, n(%)	21 (35%)	6 (35%)	1
Antago par vit K seuls, n(%)	5 (8%)	1 (6%)	1
Antago par PPSB/prota, n(%)	12 (20%)	1 (6%)	0,3
Antago par PFCJ1, n(%)	7 (12%)	3 (18%)	0,7
Pas d'antago du tout, n(%)	36 (60%)	12 (71%)	0,6
Sans couverture (h, moy ; med)	129,2 ; 88,5	0 ; 0	
Ttt invasif, n(%)	48 (80%)	15 (88%)	0,7
Délai admission et ttt (h, moy ; med)	33,6 ; 12,5	21 ; 13	0,5
En 1° intention, n(%)	38 (63%)	11 (65%)	1
Récidive ou échec, n(%)	21 (35%)	6 (35%)	1
Complications en réa, n(%)	32 (53%)	8 (47%)	0,8
DS réa, jours (moy ; med)	15 ; 7	18,1 ; 6	0,3
Décès en réa, n(%)	5 (8%)	3 (18%)	0,4

V-4) Comparatif en fonction des complications en réanimation

V-4) a/ Comparatif avec et sans complication en réanimation

Les épisodes compliqués en réanimation survenaient chez des patients plus âgés (65 vs. 56 ans en moyenne, $p=0,048$), et qui avaient des scores de gravité et une durée de séjour en réanimation plus élevés (SOFA : 5 vs. 3 en moyenne, $p=0,002$; APACHE II : 18 vs. 11 en moyenne, $p<0,0001$). Les patients qui avaient une complication en réanimation avaient plus de risque de décéder en réanimation ($p=0,002$). Aucune différence de prise en charge n'a été relevée (tableau 17).

A noter : pour un patient, la présence de complication ou non en réanimation n'a pas été retrouvée : ce patient a été exclu de l'analyse qui suit.

Tableau 19: Complications en réanimation

	Sans complication (n = 36)	Avec complication (n=42)	P
Age, ans (moy ; med)	56 ; 59,5	64,7 ; 64,5	0,048*
Hommes, n(%)	19 (53%)	26 (62%)	0,5
Age valves, ans (moy ; med)	6 ; 5	6,1 ; 3	0,5
PAS mini, mmHg (moy ; med)	94 ; 90	86 ; 84	0,3
CG tot (moy ;med)	4 ; 3	5 ; 5	0,3
SOFA (moy ;med)	3 ; 2	5 ; 4,5	0,002
APACHE II (moy ;med)	11 ; 10,5	18 ; 19	<0,0001*
Cause peri-op, n(%)	22 (61%)	30 (71%)	0,4
Cause chir, n(%)	19 (53%)	25 (59%)	0,7
Délai diagnostic (h, moy ; med)	9,5 ; 7	10,9 ; 7	0,99
Antago par vit K seule, n(%)	3 (8%)	3 (7%)	1
Antago par PPSB/prota, n(%)	7 (19%)	7 (17%)	0,8
Antago par PFC, n(%)	6 (17%)	5 (12%)	0,7
Pas d'antago du tout, n(%)	20 (56%)	27 (64%)	0,5
Absence de couverture (h, moy ; med)	67 ; 37,5	130 ; 52	0,1
Ttt invasif, n(%)	29 (81%)	35 (83%)	0,8
Délai entre admission et ttt (h, moy ; med)	28 ; 12	33 ; 12,5	0,6
En 1° intention, n(%)	23 (64%)	27 (64%)	1
DS réa, jours (moy ; med)	10,8 ; 5%	19,8 ; 10%	0,001*
Décès en réa, n(%)	0 (0%)	9 (21%)	0,002*
Décès à 6mois, n(%)	2 (6%)	9 (21%)	0,06

V-4) b/ Comparatif entre complications liées à l'hémorragie et pas de complication liée à l'hémorragie en réanimation

Les seuls facteurs semblant influencer la survenue de complications liées à l'hémorragie en réanimation sont les scores SOFA (p=0,01) et APACHE II (p=0,0002) à l'admission (Tableau 18). Notamment la notion de surdosage, la présence ou non d'une antagonisation quelle qu'elle soit et la durée sans couverture anticoagulante ne sont pas significativement associées à la survenue de complication hémorragique.

Tableau 20 : Complications liées à l'hémorragie vs pas de complication liée à l'hémorragie

	Compl° liée à Hie (n=28)	Pas de compl° liée à l'Hie (n=51)	P
PAS mini, mmHg, (moy ; med)	85,1 ; 85	93,3 ; 85,5	0,4
CG tot,(moy ; med)	4,5 ; 5	4,4 ; 4	0,4
SOFA, (moy ; med)	5 ; 4,5	3 ; 2	0,01*
APACHE II, (moy ;med)	19 ; 19,5	13 ; 12	0,0002*
Cause périop, n(%)	19 (68%)	34 (67%)	1
Cause chir, n(%)	14 (50%)	30 (59%)	0,5
Délai diagnostic (h, moy ; med)	9,6 ; 7	10,4 ; 7	0,9
Surdosage, n(%)	14 (50%)	24 (47%)	0,8
Surdosage précédent, n(%)	9 (32%)	19 (37%)	0,8
Antagonisation par vit K seule, n(%)	2 (7%)	4 (8%)	0,9
Antago par PPSB/protamine, n(%)	5 (18%)	9 (18%)	1
Antago par PFC, n(%)	4 (14%)	7 (14%)	1
Pas d'antago du tout, n(%)	17 (61%)	31 (61%)	1
Absence de couverture (h, moy ;med)	151 ; 103	73 ; 38,5	0,08
Ttt invasif, n(%)	23 (82%)	42 (82%)	1
Délai admission et ttt (h, moy ;med)	30 ; 13	29,9 ; 12	0,8
En 1° intention, n(%)	17/28 (61%)	34/51 (67%)	0,6
Récidive ou échec, n(%)	12 (43%)	16 (31%)	0,3
DS réa, jours (moy ; med)	14,4 ; 9	16 ; 6	0,1
Décès en réa, n(%)	5 (18%)	4 (8%)	0,3

Hie = Hémorragie

V-4) c/ Comparatif en fonction des récurrences hémorragiques précoces : avec et sans récurrence

Il y a eu plus de complications en réanimation ($p=0,02$) et la durée de séjour en réanimation était plus élevée (25 vs. 10j en moyenne, $p=0,02$) chez les patients qui présentaient un échec ou une récurrence précoce suite au premier traitement choisi (Tableau 21).

Aucune différence de prise en charge n'a été retrouvée entre les groupes « échec ou récurrence précoce » et « pas de récurrence précoce ».

Tableau 21 : Comparaison des épisodes avec et sans récurrence précoce

	Echecs ou récurrence (n=28)	Sans récurrence (n=51)	P
Age, ans (moy ; med)	60,3 ; 64	60,9 ; 64	0,9
PAS mini, mmHg (moy ; med)	87,2 ; 85,5	92,1 ; 85	0,7
CG tot, n (moy ; med)	4,8 ; 4	4,2 ; 4	0,5
SOFA (moy ; med)	4,1 ; 3	3,9 ; 3	0,6
APACHE II (moy ; med)	16,2 ; 17	14,8 ; 15	0,3
Cause peri op, n(%)	19 (68%)	34 (67%)	1
Cause chir, n(%)	17 (61%)	27 (53%)	0,6
Délai diagnostic, h (moy ; med)	10,9 ; 5,5	9,7 ; 7	0,6
Surdosage, n(%)	12 (43%)	26 (51%)	0,6
Surdosage précédent, n(%)	12 (43%)	16 (31%)	0,3
Antagonisation vit K seule, n(%)	1 (4%)	5 (10%)	0,4
Antago PPSB / prota, n(%)	5 (18%)	9 (18%)	1
Antago PFC, n(%)	2 (7%)	9 (18%)	0,3
Pas d'antago, n(%)	20 (71%)	28 (55%)	0,2
Absence de couverture, h (moy ; med)	129,6 ; 64	85,1 ; 44,75	0,6
Traitement invasif, n(%)	25 (89%)	40 (78%)	0,4
Délai entre admission et ttt, h (moy ; med)	30,8 ; 13	29,5 ; 12	0,6
En 1° intention, n(%)	21/28 (75%)	30/51 (59%)	0,2
Complications en réa, n(%)	20 (71%)	21 (41%)	0,02*
DS réa, jours (moy ; med)	24,8 ; 10,5	10,1 ; 6	0,02*
Décès en réa, n (%)	4 (14%)	5 (10%)	0,7

Absence de couverture = durée d'absence d'anti-coagulation efficace

V-5) Comparatif entre la durée sans couverture anticoagulante et le nombre de FDR

TE

Puisque la durée optimale d'arrêt des anticoagulants est inconnue, il est légitime de se demander si les patients qui avaient plus de FDR TE avaient une durée d'arrêt des anticoagulants plus courte, par crainte de la survenue d'un évènement TE.

Le tableau 22 montre la durée moyenne et médiane d'absence de couverture pour différents niveaux de risque TE.

Tableau 22 : Durée sans couverture anti-coagulante en fonction du nombre de FRD TE.

Nombre de FDR TE :	Durée sans couverture (jours) moyenne ; médiane
- 0 FDR TE	88 ; 89
- 1 FDR TE	143 ; 89
- 2 FDR TE	91 ; 42,5
- 3 FDR TE	62 ; 24
- 4 FDR TE	129 ; 52
- 5 FDR TE	34 ; 41

L'ANOVA n'a pas retrouvé de différence entre les groupes ($p=0,5$) : le nombre de FDR TE n'a pas influencé la décision de durée d'arrêt des anticoagulants.

V-6) Comparatif en fonction des complications survenues à 6 mois

V-6) a/Comparatif en fonction de toutes les complications à 6 mois tout confondu

Les patients qui ont présenté au moins une complication au total 6 mois après l'évènement avaient statistiquement une plus petite PAS à l'arrivée (99 vs. 86 mmHg en moyenne, $p=0,03$), mais aussi un score SOFA (4,7 vs. 2,6 ; $p=0,008$) et un score APACHE II (17 vs. 11 ; $p=0,0004$) plus élevés (Tableau 23). Par ailleurs, les patients ayant présenté au moins une complication ont plus souvent présenté une récurrence précoce ou un échec de contrôle de l'hémorragie initiale ($p=0,007$), et ont eu une durée d'hospitalisation en réanimation statistiquement plus longue ($p=0,009$).

Tableau 23 : Complications survenues à 6 mois vs. pas de complication du tout à 6 mois

	Compl° à 6 mois (n= 52)	RAS à 6 mois (n= 27)	P
PAS mini, mmHg, (moy ; med)	86,1 ; 83,5	98,9 ; 95,5	0,03*
CG tot, n, (moy ; med)	4,7 ; 4,5	3,9 ; 2	0,13
SOFA, (moy ; med)	4,7 ; 3	2,6 ; 1,5	0,008*
APACHE II, (moy ; med)	17,2 ; 18	11,5 ; 11,5	0,0004*
Cause peri op, n(%)	37 (71%)	16 (59%)	0,32
Cause chir, n(%)	31 (60%)	13 (48%)	0,35
Délai diagnostic (h), (moy ; med)	11,2 ; 7	8 ; 6	0,6
Surdosage, n(%)	22 (42%)	16 (59%)	0,16
Surdosage précédent, n(%)	18 (35%)	10 (37%)	1
Antagonisation par vit K seule, n(%)	4 (8%)	2 (7%)	1
Antago par PPSB/protamine, n(%)	8 (16%)	6 (22%)	0,4
Antago par PFC, n(%)	6 (12%)	5 (19%)	0,5
Aucune antagonisation, n(%)	34 (65%)	14 (52%)	0,3
Délai ttt med (h, moy ; med)	13,1 ; 4	4,2 ; 3,5	0,4
Absence de couverture (h, moy ; med)	118,9 ; 60,5	67 ; 33	0,15
Ttt invasif, n(%)	44 (85%)	21 (78%)	0,5
Délai admission et ttt (h, moy ; med)	33,2 ; 14	23,4 ; 6	0,065
En 1° intention, n(%)	33 (63%)	17 (63%)	0,8
Récidive ou échec, n(%)	24 (46%)	4 (15%)	0,007*
Complications en réa, n(%)	42 (81%)	0 (0%)	
DS réa, jours, (moy ; med)	19,4 ; 9	7,6 ; 5	0,009*

V-6) b/ Comparatif entre complications TE et pas de complication TE à 6 mois

On ne retrouve pas de lien entre la survenue d'une complication TE à 6 mois et un autre facteur ; notamment, aucun aspect de la prise en charge ne semble a priori modifier le devenir TE. (Tableau 24)

Tableau 24: Complications TE vs. pas de complication TE à 6 mois (dont thrombi infra-cliniques)

	Avec compl° TE (n=11)	Sans compl° TE (n=68)	P
Valve mitrale ou mixte, n(%)	6 (55%)	42 (62%)	0,7
Age de la valve (moy ; med)	5,4 ; 4	4 ; 4	0,95
PAS mini, mmHg (moy ; med)	100,5 ; 85	88,7 ; 86	0,5
CG tot, (moy ; med)	4,4 ; 3	4,5 ; 4	0,6
SOFA, (moy ; med)	3,4 ; 2	4,1 ; 3	0,6
APACHE II, (moy ; med)	15,3 ; 16	15,3 ; 15	0,9
Cause peri-op, n(%)	7 (64%)	46 (68%)	1
Cause chirurgicale, n(%)	8 (73%)	36 (53%)	0,3
Délai diagnostic (h, moy ; med)	12 ; 8	9,8 ; 6	0,2
Surdosage au diagnostic, n(%)	7 (64%)	31 (46%)	0,4
Surdosage précédent, n(%)	4 (36%)	24 (35%)	1
Délai traitement médical (h, moy ; med)	8,4 ; 4	10,5 ; 3,75	0,97
Antagonisation par vitK seule, n(%)	1 (9%)	5 (7,4%)	1
Antago par PPSB/protamine, n(%)	2 (18%)	12 (17,6%)	1
Antago par PFC, n(%)	1 (9%)	10 (14,7%)	1
Pas d'antago du tout, n(%)	7 (64%)	41 (60%)	1
Absence de couverture (h, moy, med)	144 ; 79	93 ; 42,5	0,11
Ttt invasif, n (%)	11 (100%)	54 (79%)	0,2
Délai admission et ttt invasif (h, moy ; med)	48,2 ; 17	26,2 ; 11,5	0,12
En 1° intention, n (%)	8 (72%)	42 (62%)	1
Récidive ou échec, n (%)	4 (36%)	24 (35%)	1
DS réa, jours (moy ; med)	19,4 ; 8	14,8 ; 7	0,9
Décès à 6 mois, n(%)	2 (18%)	10 (14,7%)	0,7

Les 11 patients chez qui des complications TE ont retrouvées étaient les suivants :

- Une ischémie mésentérique a été retrouvée chez une patiente de 77 ans qui avait comme FDR TE un cancer et une insuffisance rénale chronique, ainsi qu'une dilatation de l'oreillette gauche avec une fibrillation atriale chronique. Elle avait une valve mécanique double-ailette St Jude en position aortique. L'hématome de paroi, survenu en post-opératoire d'une chirurgie digestive, et alors que les AVK avaient déjà été repris, a été traitée par une chirurgie évacuatrice. Les AVK avaient été arrêtés juste avant, et une antagonisation avait été réalisée par des PFC et de la vitamine K. La durée d'absence de couverture n'a pas été retrouvée. Elle est décédée

d'ischémie mésentérique en réanimation 2 jours après la reprise chirurgicale. L'ETO montrait un contraste spontané au niveau du cœur gauche...

- Un embol de l'artère mésentérique supérieure, traité efficacement par thrombectomie et patch veineux, ainsi qu'un thrombus de valve, ont été retrouvés chez une patiente de 56 ans. Elle avait comme FDR TE un antécédent de thrombose de sa valve mécanique et avait déjà fait un épisode aigu de fibrillation atriale. Elle avait 2 valves mécaniques ON-X en position mitrale et aortique. L'hémorragie, spontanée, était un hématome sous-dural chez une patiente surdosée à l'admission (INR=7,01). Elle a été traitée invasivement par une chirurgie évacuatrice. Les AVK avaient été arrêtés avant, et une antagonisation avait été réalisée par de la vitamine K. La durée « sans couverture » par anti-coagulants avait été de 314 heures soit 13 jours environ. 6 mois après les événements, elle était toujours en vie et n'avait pas rencontré de nouvelle complication.
- Une ischémie mésentérique a été retrouvée chez un patient de 78 ans qui avait comme FDR TE un cancer, une HTA et une dilatation de l'oreillette gauche sur une fibrillation atriale chronique. Il portait une valve mécanique double-aillette St Jude en position aortique. Il avait fait une hémorragie digestive haute spontanée sur ulcère gastrique. Il était surdosé au diagnostic (INR à l'arrivée non-retrouvé). Il a eu une gastrectomie d'hémostase en rescue, après échec de deux FOGD. Avant cela, les AVK avaient été arrêtés et il avait été antagonisé par CCP, sans vitamine K. L'absence de couverture par anti-coagulants avait été de 360 heures soit 15 jours environ.
- Un thrombus asymptomatique de valve a été retrouvé après une hémorragie chez une patiente de 27 ans. Elle avait, comme FDR TE, une dilatation de l'oreillette gauche et du ventricule gauche avec une fibrillation atriale chronique. Elle avait une valve mécanique double-aillette en position mitrale. L'hémorragie au site opératoire est survenue après une césarienne sous anesthésie générale, alors que de l'héparine avait été reprise, et que le relais par AVK était en cours. Une chirurgie évacuatrice a été réalisée, après arrêt des anticoagulants, mais sans antagonisation. La durée d'absence de couverture par anticoagulants avait été de 31 heures. 6 mois après, le thrombus était toujours présent, et toujours asymptomatique.
- Un autre thrombus asymptomatique de valve a été retrouvé après une rectorragie post-opératoire (polypectomie colique) chez une patiente de 38 ans. Elle avait, comme FDR TE, un antécédent de thrombose de sa valve mécanique, et une dilatation de l'oreillette gauche avec une fibrillation atriale chronique. Elle portait une valve mécanique St Jude en position mitrale. Une anti-coagulation par HNF avait été reprise après la polypectomie colique, et le relais par AVK était en cours. Elle était surdosée en HNF au moment du diagnostic de rectorragies (antiXa=0,92), mais pas en

AVK (INR=1,96). Ces anticoagulants ont tous été arrêtés, et une antagonisation par PPSB et vitamine K a été réalisée (pas de protamine). Une coloscopie avec pose de clips a été réalisée en première intention. La durée « sans couverture » par anticoagulants avait été de 79 heures, soit un peu plus de 3 jours. 6 mois après ces événements, alors que la patiente était asymptomatique, une image était retrouvée sur la valve en échographie, sans qu'il ne semble s'agir ni d'un thrombus, ni d'une végétation.

- Un syndrome coronarien aigu a été retrouvé chez un patient de 81 ans qui avait comme FDR TE un antécédent personnel d'AVC ischémique, un cancer, une insuffisance rénale chronique, ainsi qu'une dilatation de l'oreillette gauche et du ventricule gauche. Il portait une valve double-aillette en position aortique. Il a présenté une hémorragie du scarpia après la pose d'un cathéter de dialyse. L'HNF avait été repris et l'antiXa au moment du diagnostic était dans les cibles thérapeutiques (antiXa=0,38). Il n'a pas eu de traitement invasif mais simplement la pose d'un pansement compressif et un arrêt de l'HNF, sans antagonisation. La durée de « non-couverture » par anti-coagulants a été de 119 heures soit environ 5 jours. 6 mois après, le patient était vivant et allait bien.
- Un thrombus de valve doublé d'une endocardite infectieuse a été retrouvé précocément chez une patiente de 59 ans qui avait comme FDR TE un antécédent personnel de thrombose, et une dilatation de l'oreillette gauche avec fibrillation atriale chronique. Elle était sous HNF en postopératoire de l'implantation de deux valves double-aillette St Jude en position mitrale et aortique au moment où la tamponnade est survenue. Elle était n'était pas surdosée au moment du diagnostic (TCA=1,31), et n'a pas été antagonisée ; l'HNF a en revanche été arrêtée. Elle a eu une chirurgie évacuatrice de l'hémopéricarde. La durée d'absence de couverture anticoagulante était de 37 heures. Elle est décédée en réanimation.
- Un thrombus de la valve mitrale asymptomatique a été découvert chez une patiente de 41 ans, juste après l'évènement. Elle avait pour FDR TE une dilatation de l'oreillette gauche et avait déjà fait un épisode de fibrillation atriale. Elle était sous HNF en post-opératoire de l'implantation d'une valve mécanique double-aillette Carbomedics en position mitrale au moment où la tamponnade est survenue. Elle était surdosée au moment du diagnostic (TCA=2,08), mais n'a pas été antagonisée ; l'HNF a en revanche été arrêtée. Elle a reçu une chirurgie évacuatrice de l'hémopéricarde. La durée d'absence de couverture anticoagulante était de 40h. Juste après les événements, l'ETO a retrouvé un thrombus sur anneau mitral (3x4mm), disparu en 1 mois sous antiagrégants plaquettaires et AVK.

- Un thrombus infraclinique de valve chez un patient de 53 ans a été découvert juste après l'évènement. Il avait pour FDR TE une HTA, ainsi qu'une dilatation de l'oreillette gauche et du ventricule gauche. Il était sous HNF en postopératoire de l'implantation d'une valve mécanique double-ailette ON-X en position aortique au moment où la tamponnade est survenue. L'antiXa au moment du diagnostic était dans les cibles thérapeutiques (antiXa=0,56) ; l'HNF a été arrêtée mais pas été antagonisée. Il a eu une chirurgie évacuatrice de l'hémopéricarde. La durée d'absence de couverture anticoagulante était de 46,5h, soit presque 2 jours. 6 mois après les évènements, le thrombus avait disparu.

- Un thrombus de valve infraclinique a été découvert à 3mois des évènements chez un patient de 60 ans. Il avait comme FDR TE une insuffisance rénale chronique et une HTA. Il était porteur d'une valve double-ailette en position aortique, et était sous HNF sous-cutanés au moment de la survenue spontanée d'un hématome des grands droits. Il a eu une embolisation sélective pour traiter ce saignement, ainsi qu'un arrêt de l'HNF, mais pas d'antagonisation. La durée « sans couverture » par anticoagulants a été de 314 heures soit environ 13 jours. A 6 mois, le thrombus avait disparu sans traitement spécifique, le patient allait bien.

- Enfin, un thrombus obstructif, conduisant à un nouveau remplacement valvulaire mitral, a été découvert chez une patiente de 70 ans. Elle avait pour FDR TE une HTA, et une dilatation de l'oreillette gauche avec une fibrillation atriale chronique. Elle était sous HBPM pour une valve double-ailette Carbomedics en position mitrale, et était en post-opératoire d'une chirurgie digestive quand l'hématome rétro-péritonéal est survenu. Elle était surdosée en HBPM au moment du diagnostic (antiXa=1,25). Elle a eu une chirurgie et une embolisation pour traiter l'hémopéritoine, ainsi qu'un arrêt des HBPM, et une antagonisation par PFC. La durée « sans couverture » par anticoagulants a été de 125 heures soit environ 5 jours.

V-6) c/ Comparatif en fonction des décès à 6 mois tous confondus :

Le seul facteur prédictif retrouvé conditionnant significativement la survenue de décès à 6 mois est la PAS minimum à l'arrivée (Tableau 25) : 93 vs. 77 mmHg ; p=0,04.

On ne retrouve rien, dans la prise en charge, qui influe significativement sur le décès à 6 mois.

Tableau 25 : Comparatif en fonction des décès à 6 mois

	DCD à 6 mois (n=12)	VV à 6 mois (n=67)	P
PAS mini, mmHg, (moy ; med)	77,2 ; 77,5	92,7 ; 88	0,04*
CG tot, n, (moy ; med)	6 ; 4	4,2 ; 4	0,3
SOFA, (moy ; med)	6 ; 4,5	4 ; 3	0,06
APACHE II, (moy ; med)	16 ; 18	15 ; 15	0,6
Cause peri op, n(%)	8 (67%)	45 (67%)	1
Cause chir, n(%)	8 (67%)	36 (54%)	0,5
Délai diagnostic (h), (moy ; med)	9,9 ; 4,5	10,1 ; 7	0,6
Surdosage, n(%)	4 (33%)	34 (51%)	0,4
Surdosage précédent, n(%)	5 (42%)	23 (51%)	0,7
Antagonisation par vit K seule, n(%)	0 (0%)	6 (9%)	0,6
Antago par PPSB/protamine, n(%)	3 (25%)	11 (16%)	0,4
Antago par PFC, n(%)	2 (17%)	9 (13%)	0,7
Aucune antagonisation, n(%)	7 (58%)	41 (61%)	1
Absence de couverture (h), (moy ; med)	131 ; 37	95,6 ; 47,5	0,9
Ttt invasif, n(%)	12 (100%)	53 (79%)	0,1
Délai admission et ttt (h), (moy ; med)	27,2 ; 20	30,5 ; 12	0,5
En 1° intention, n(%)	9 (75%)	42 (63%)	0,5
Récidive ou échec, n(%)	6 (50%)	22 (33%)	0,07
Complications en réa, n(%)	9 (75%)	33 (49%)	0,06
DS réa, jours, (moy ; med)	35,2 ; 14	12,2 ; 6,5	0,2

DISCUSSION

Notre objectif était de retrouver des signaux statistiques suggérant qu'une prise en charge plus agressive en terme diagnostique, de contrôle de l'hémostase médicale et de contrôle local du saignement s'accompagnait de moins de récurrences hémorragiques, de moins d'accidents TE et de moins de complications en général.

Les résultats ne permettent pas de mettre cela en évidence, sans que cela ne démontre le contraire. En effet, l'étude étant purement observationnelle et monocentrique, l'objectif était probablement trop ambitieux. L'objectif de prise en charge consistait à prioriser la maîtrise du saignement sur une éventuelle reprise de l'anticoagulation trop précoce.

I-RAPPEL DES RESULTATS

I-1) Gravité de la population et ses conséquences sur son devenir

On constate d'emblée la gravité du terrain de la population de cette étude. 14% avaient un cancer ; 14% avaient un diabète ; 41% avaient une HTA ; 27% avaient une insuffisance rénale chronique ; 32% avaient un antécédent d'évènement hémorragique majeur. 77% avaient au moins un FDRTE et 25% en avaient au moins 3. 23% avaient une coronaropathie, 60% avaient déjà fait au moins un épisode de fibrillation atriale, et 32% avaient une insuffisance cardiaque gauche.

28 patients ont expérimenté une complication directement liée à l'hémorragie initiale en réanimation (les insuffisances rénales aiguës étant au premier plan de ces complications).

A 6 mois, 11 patients avaient eu une complication TE à un moment donné, dont :

- 5 étaient des thrombus de valve infra-cliniques qui n'ont pas eu de conséquence
- 3 étaient des ischémies mésentériques (dont une a été traitée invasivement par thrombectomie avec une évolution favorable au décours et deux ont conduit au décès)
- 1 syndrome coronarien aigu traité médicalement avec des suites favorables
- 1 thrombus obstructif de valve engendrant un nouveau remplacement valvulaire mitral en urgence et finalement une évolution favorable
- 1 thrombus de valve doublé d'une endocardite infectieuse ayant entraîné le décès du patient en réanimation.

A 6 mois, 12 patients étaient décédés, dont :

- 4 suite à une récurrence hémorragique massive
- 3 suite à un thrombus (2 ischémies mésentériques, 1 suite à un SDRA compliquant une endocardite infectieuse associée à un thrombus de valve)
- 1 suite à une pneumonie d'inhalation
- 1 état de mort encéphalique
- 1 suite à un arrêt cardio-respiratoire de cause indéterminée,
- 1 suite à un nouveau remplacement valvulaire pour dysfonction de prothèse avec insuffisance cardiaque aiguë.

Il y a donc eu plus de décès et bien plus de complications liées aux hémorragies initiales et aux récurrences hémorragiques que de complication et de décès liés aux événements TE.

De même, les patients ayant présenté au moins une complication ont plus souvent présenté une récurrence précoce de l'hémorragie ou un échec de contrôle de l'hémorragie initiale.

Par ailleurs, la gravité initiale des patients a influé sur leur devenir.

Ainsi, les épisodes compliqués en réanimation survenaient chez des patients plus âgés (65 vs. 56 ans en moyenne), et qui avaient des scores de gravité et une durée de séjour en réanimation plus élevés. Les patients qui avaient une complication en réanimation avaient plus de risque de décéder en réanimation.

Les patients qui ont présenté au moins une complication au total 6 mois après l'évènement avaient statistiquement une plus petite PAS à l'arrivée (99 vs. 86 mmHg en moyenne), mais aussi un score SOFA (4,7 vs. 2,6) et un score APACHE II (17 vs. 11) plus élevés.

Enfin, le seul facteur prédictif retrouvé conditionnant significativement la survenue de décès à 6 mois est la PAS minimum à l'arrivée (93 vs. 77 mmHg en moyenne), ce qui est un marqueur de gravité.

I-2) Eléments de prise en charge et leurs conséquences sur le devenir des patients

On n'a pas pu démontrer de façon formelle qu'un élément de prise en charge en particulier pouvait modifier le devenir des patients. Cependant, des pistes de réflexion se sont dégagées.

I-2) a/ Faut-il arrêter les anticoagulants ?

Dans notre étude, la discontinuation de l'effet anticoagulant, qui n'a été obtenu que dans 78% cas, n'a eu de conséquence ni sur la survenue de complications quelle qu'elle soit, ni sur la durée de séjour en réanimation, ni sur la mortalité.

Il n'a été retrouvé ni différence de prise en charge ni de différence en terme de devenir entre les patients anticoagulés efficacement en continu pendant l'épisode et ceux chez qui l'anti-coagulation a été interrompue.

Ces résultats ne correspondent pas aux recommandations, de faible niveau de preuve, qui préconisent d'arrêter les anticoagulants (5) (32). Plusieurs choses pourraient expliquer que notre étude n'ait pas réussi à démontrer l'intérêt de l'arrêt des anticoagulants : le défaut de puissance lié au nombre de patients insuffisant, ou encore l'hétérogénéité des épisodes en terme de gravité (même si ils sont tous « majeurs »).

Nos résultats ne remettent donc pas en cause l'impératif d'arrêter les anticoagulants même si tous les patients ne semblent pas en bénéficier. La question de la durée d'arrêt optimale des anticoagulants est posée un peu plus loin dans la discussion.

I-2) b/ Faut-il réaliser une antagonisation des anticoagulants ? Pourquoi ?

Comment ?

Sur les 79 évènements hémorragiques, seuls 31 ont été antagonisés de quelque manière que ce soit, soit 39%, dont 13 (42%) par PPSB et 11 (35%) par PFC (les autres ont reçu une antagonisation inadéquate par vitamine K seule). L'antagonisation des patients, par quelque moyen que ce soit, n'a pas été associée à une modification du devenir des patients, que ce soit en terme de complications globales ou liées à l'hémorragie, de récurrence hémorragique ni de survie.

Le manque de respect des recommandations dans notre étude est liée à plusieurs éléments : l'évolution de celles-ci durant les vingt années du recueil (l'indication « large » d'antagonisation n'étant apparue que récemment), la crainte de l'évènement TE par le praticien et peut-être l'absence de surdosage à l'admission, qui pourrait rendre inutile l'antagonisation aux yeux de certains médecins.

I-2) c/ Intérêt d'un geste invasif à visée hémostatique

Il est plus que probable qu'il y ait un intérêt majeur à contrôler l'hémorragie par un geste hémostatique invasif lors des hémorragies majeures chez les porteurs de valve mécanique. Les gestes invasifs possibles sont l'endoscopie digestive à visée hémostatique pour les hémorragies digestives, l'embolisation, et la chirurgie (évacuation d'hématome et/ou hémostase chirurgicale).

Le nombre de culots globulaires transfusés était plus important dans les accidents de cause non-chirurgicale (en moyenne 6 vs. 3,5 culots globulaires en moyenne). On peut émettre l'hypothèse qu'un geste invasif à visée hémostatique, comme une chirurgie, permet de contrôler une hémorragie plus rapidement que l'hémostase biologique seule, et qu'elle induirait ainsi une épargne transfusionnelle.

Les embolisations étaient plus fréquentes dans le groupe « non-chirurgical » : en effet, l'embolisation a pour objectif de surseoir à la chirurgie, ce qui semble avoir été le cas dans cette étude. Dans 2 cas, il y a eu échec d'embolisation conduisant à la chirurgie.

Dans notre étude, 65 épisodes soit 82% ont été traités par un geste invasif (une chirurgie dans 44 cas et une embolisation dans 21 cas). La comparaison entre les patients ayant reçu un traitement invasif et ceux n'en ayant pas reçu, ne montre qu'une différence de gravité (du score SOFA, de 4 vs. 2 en moyenne) et une différence en terme d'antagonisation quelle qu'elle soit (ceux qui ont reçu un traitement invasif étaient plus souvent antagonisés : 86% vs. 55%). Il semble donc que les patients « moins graves » initialement ont été pris en charge de façon « moins agressive », sans qu'il y ait eu de conséquence. Aucune différence n'a été retrouvée en terme de devenir (complications, mortalité).

Notre étude, prenant en compte des événements hémorragiques de sites très hétérogènes, faisait intervenir des traitements invasifs d'efficacité très variables : scléroses d'ulcères gastro-duodénaux, embolisation, évacuation chirurgicale d'une tamponnade... sont des traitements très différents les uns les autres en terme d'implications et de conséquences. Il était donc difficile de retrouver une vertu du « traitement invasif ».

I-2) d/ Anti-coagulants : durée d'arrêt ? quand les reprendre ?

Les recommandations sur la prise en charge périopératoire des anticoagulants chez les porteurs de valve mécanique, stipulent de reprendre les anticoagulants à H6 postopératoire au plus tôt (32) (36) (16). L'objectif est de diminuer au maximum la durée de non-exposition aux anticoagulants, pour éviter la survenue d'évènement TE comme le suggère la revue de la littérature parue sous forme de lettre en 2015 et publiée par Flint AC (42).

Les praticiens pourraient avoir tendance à reproduire ce délai pour la reprise des anticoagulants après un événement hémorragique majeur, en les reprenant 6 heures après

le geste invasif à visée hémostatique. Plusieurs patients, dans notre étude, ont ainsi eu une reprise des anticoagulants à H6 du geste invasif. Il n'y a pas de preuve, cependant, que raccourcir autant la durée « sans couverture » soit si bénéfique, le risque de resaignement étant important chez ces patients. En effet, dans notre étude, sur les 79 événements hémorragiques, il y a eu 27 soit 34% d'échec de contrôle de l'hémorragie ou récurrence hémorragique précoce, et comme nous l'avons vu, les conséquences des hémorragies initiales et des récurrences hémorragiques semblent bien plus délétères que les événements TE. Parmi les 27 échecs de contrôle de l'hémorragie initiale ou récurrence hémorragiques précoce, 14 étaient en lien avec la reprise des anticoagulants, mais aucun lien n'a été retrouvé entre la durée d'arrêt et l'échec ou la récurrence précoce. Il y a là un biais car les patients les plus graves initialement ont probablement eu une interruption plus longue des anticoagulants.

Les recommandations qui traitent spécifiquement du problème des événements hémorragiques majeurs chez les porteurs de valve mécanique, n'évoquent aucune durée d'arrêt des anticoagulants. Elles stipulent simplement d'en discuter en fonction des risques hémorragiques et TE du patient (5) (16).

Dans notre étude, la durée d'absence de couverture était, au minimum, nulle, et au maximum, de 835 heures (soit quasiment 35 jours). Il s'agissait d'un patient de 54 ans, qui portait une valve aortique double-aillette en position aortique, et qui a eu une transformation hémorragique d'un abcès occipital qui faisait suite à une endocardite infectieuse après chirurgie dentaire. L'HNF avait été antagonisée par de la protamine. L'endocardite infectieuse s'est par la suite transformée en abcès de valve, mais il n'y avait pas de thrombus de valve et pas de complication TE de façon générale.

La durée médiane de l' « absence de couverture » par anticoagulants était de 46,5 heures soit quasiment 2 jours, et la durée moyenne était de 100,7 heures soit environ 4 jours.

Concernant la durée de l'absence de couverture par anticoagulants, on peut considérer que le résultat « tend » vers une différence significative entre le groupe « complications en réanimation » et « pas de complications en réanimation ». En effet, la médiane d'arrêt était de 52 heures soit 2,2 jours et la moyenne de 130 heures soit 5,4 jours dans le groupe « complications en réanimation », vs. 37,5 heures soit 1,6 jours de médiane et 67 heures soit 2,8 jours de moyenne dans le groupe « pas de complications en réanimation » ($p=0,1$). Donc une durée d'arrêt plus élevée serait éventuellement associée à plus de complications en réanimation. Il est possible qu'un plus grand nombre de patients aurait permis de mettre en évidence une différence significative entre les deux groupes, ce qui irait dans le sens de la revue de littérature publiée en 2015 (42).

De même, on peut considérer que le résultat « tend » vers une différence significative entre le groupe « complications TE à 6 mois » et « pas de complications TE à 6 mois ». En effet, la médiane d'arrêt était de 79 heures soit 3,3 jours et la moyenne de 144 heures soit 6 jours

dans le groupe « complications TE à 6 mois », vs. 42,5 heures soit 1,8 jours de médiane et 93 heures soit 3,9 jours de moyenne dans le groupe « pas de complications TE à 6 mois » ($p=0,11$). Donc une durée d'arrêt plus élevée serait éventuellement associée à plus de complications TE. Il est possible qu'un plus grand nombre de patients aurait permis de mettre en évidence une différence significative entre les deux groupes, ce qui irait alors dans le sens de la revue de littérature publiée en 2015 (42).

Dans notre étude, la durée d'arrêt des anticoagulants n'avait pas statistiquement été modifiée par le nombre de facteurs de risque TE des patients ($p=0,5$). Or, on ne sait pas chez quels patients les facteurs de risque TE étaient connus à l'arrivée (par exemple l'échocardiographie de base ou même les antécédents dans le cas d'un patient non-suivi sur le site et arrivant en urgence) ; ou encore si les facteurs de risque TE ont été pris en compte seulement chez certains types de patients pour prendre les décisions.

I-2) e/ Surveillance échographique à court et long terme

Il semble important, même chez les porteurs de valves mécaniques asymptomatiques après un évènement hémorragique majeur, de réaliser une ETT et au mieux une ETO, afin de dépister les thrombi de valve asymptomatiques, qui seront à surveiller, voire à traiter.

Dans notre étude, parmi les 11 complications TE au total sur les 79 épisodes hémorragiques étudiés, 5 étaient des thrombi de valve asymptomatiques, dont 1 est apparu 3 mois après les évènements. 6 mois après l'évènement hémorragique majeur, ces 5 thrombi étaient soit stables, soit avaient disparu.

Il est connu que les thrombi asymptomatiques de valve peuvent s'aggraver, et que leur traitement médical ou interventionnel est possible et doit être discuté.

Il n'est donc pas raisonnable, après un évènement hémorragique majeur chez un porteur de valve mécanique qui semble guéri, d'envisager un retour à domicile sans contrôle échographique et sans surveillance clinique et échographique rapprochée par un cardiologue ; surtout dès lors que les AVK ont été arrêtés et une antagonisation réalisée.

II – LIMITES DE L'ÉTUDE :

Notre étude comporte des limites.

Premièrement, il s'agit d'une étude monocentrique, et même si le recueil des données a été prospectif, elles ont été colligées et analysées de façon rétrospective, d'où quelques données manquantes qui sont précisées dans les résultats.

Deuxièmement, l'étude n'a inclus que 79 patients, d'où probablement un manque de puissance qui a empêché de retrouver des effets des éléments de prises en charge sur le devenir des patients. Il s'agit cependant d'une des études qui a inclus le plus de patients sur le sujet des événements hémorragiques majeurs chez les porteurs de valve(s) mécanique(s) : il s'agit d'un événement qui reste rare parmi les motifs d'admission en réanimation.

Troisièmement, le recueil de données a eu lieu sur une longue période. Les recommandations, essentiellement sur la nécessité de l'antagonisation, et surtout l'expérience du centre ont changé au cours du recueil, ce qui peut en partie expliquer la grande variabilité de prise en charge des patients. Notamment, la « crainte » des événements TE est moins importante actuellement du fait de l'expérience clinique et de la diminution de l'INR-cible de certaines recommandations au cours des années sans majoration des événements TE.

Quatrièmement, l'étude a inclus des événements intracrâniens et des événements extra-crâniens. Or dans la littérature, ces deux événements sont traités séparément le plus souvent. En effet, les hémorragies intracrâniennes sont très spécifiques du fait de l'extrême gravité potentielle de leurs séquelles, et du fait que l'hémostase locale impose une chirurgie intracrânienne lourde de conséquences (en comparaison à une fibroscopie oeso-gastro-duodénale ou à une embolisation par exemple). Cependant, notre étude ne comportait que deux saignements intracrâniens.

III – PREVENTION : COMMENT EVITER LA SURVENUE DES HEMORRAGIES ?

III-1) Tentatives de diminution de l'objectif d'INR

De nombreuses études ont été réalisées ces dernières années pour tenter de diminuer l'INR-cible des patients sous AVK au long cours pour des valves mécaniques. L'objectif était de diminuer le risque hémorragique tout en prévenant le risque TE.

Par exemple, l'étude AREVA parue en 1996 a montré, dans un essai contrôlé randomisé, que des patients ayant reçu un remplacement valvulaire par valve mécanique, mitrale ou aortique, et sans facteur de risque TE supplémentaire, avaient autant de complications TE et

moins d'évènements hémorragiques s'ils avaient un objectif d'INR entre 2 et 3 que s'ils avaient un objectif d'INR entre 3 et 4,5 (50).

L'étude LOWERING-IT, parue en 2010, comparait des objectifs d'INR de 1,5-2,5 à des objectifs d'INR de 2-3 chez des patients porteurs d'une valve mécanique double-ailette en position aortique. Il a alors été démontré que l'objectif d'INR à 1,5-2,5 était plus sécurisant, car il y avait alors autant d'évènements TE et significativement moins d'hémorragies en comparaison à la cible 2-3. (51).

Enfin, une méta-analyse de 2016 et portant sur des porteurs de valve mécanique double-ailette en position mitrale, a montré qu'une réduction de l'INR-cible de 2,5-3,5 à 2-2,5 était associé à une diminution significative des hémorragies et à un risque TE identique (52).

Ainsi, depuis 2017, les recommandations américaines préconisent qu'une cible d'INR plus basse (1,5 à 2) pourrait être considérée raisonnable chez les patients porteurs de valves ON-X en position aortique et n'ayant pas d'autre facteur de risque TE, traités par AVK et de petites doses d'aspirine. Ce nouvel objectif d'INR n'est à envisager qu'après 3 mois d'objectif entre 2 et 3. Cette nouvelle recommandation est basée sur une seule étude contrôlée randomisée (35) (16). Elle montre à quel point l'analyse des facteurs de risque est importante lorsqu'on détermine un objectif d'INR chez un patient, et sa prise en charge anticoagulante de manière générale, en phase aiguë comme chronique.

III-2) Préférer les bioprothèses ?

La morbidité des patients était liée à leur évènement hémorragique initial plus qu'à notre prise en charge : on a vu que les patients présentant les score de gravité initiale les plus élevés étaient ceux qui présentaient le plus de complications.

Les patients porteurs de bioprothèses valvulaires ont l'avantage de ne devoir prendre des anticoagulants à dose curative que pendant 3 mois, puis ils peuvent complètement les arrêter, car les bioprothèses sont à faible risque de thrombose. Leur risque hémorragique est donc considérablement moindre. Les bioprothèses ont, cependant, tendance à la détérioration avec le temps, et la nécessité d'une réintervention pour nouveau remplacement valvulaire est inéluctable après une dizaine d'années. Il n'y a pas de différence de survie entre les deux techniques dans les méta-analyses publiées. Le choix doit donc se faire en fonction de l'âge et de l'espérance de vie du patient, de ses facteurs de risque hémorragiques et TE intrinsèques, et de son choix éclairé (5).

Les valves mécaniques seront préférées chez les patients qui le choisissent, chez qui l'anticoagulation au long cours n'est pas contre-indiquée, qui ont déjà une prothèse valvulaire mécanique dans une autre position, ou qui sont déjà anticoagulés de façon

curative au long cours pour une autre raison, qui ont moins de 60 ou 65 ans, ou qui ont une espérance de vie élevée (5).

Les valves biologiques seront préférées chez les patients qui le choisissent, qui sont à risque hémorragique élevé ou peu compliants, chez qui une réintervention chirurgicale cardiaque est à faible risque, chez les femmes qui ont un projet de grossesse et chez les patients de plus de 65 ou 70 ans (5).

Il est déjà arrivé que des patients porteurs de valves mécaniques et souffrant d'évènements hémorragiques majeurs récurrents et engageant le pronostic vital, bénéficient d'un remplacement valvulaire par bioprothèse, et n'aient donc plus d'anticoagulants à prendre au long cours et donc, ne présentent plus d'évènement hémorragique.

CONCLUSION

Aucun élément de prise en charge n'a influencé le pronostic des patients en dehors d'une tendance non statistiquement significative d'augmentation des accidents TE avec la durée d'interruption de l'anticoagulation. La survenue des complications, de façon générale, était essentiellement en rapport avec la sévérité de l'hémorragie initiale et non pas avec une stratégie médicale propre.

La prééminence de la sévérité initiale de l'hémorragie dans la morbidité des patients confirme les données de la littérature, et va dans le sens d'une priorisation de la maîtrise du saignement.

Nos résultats suggèrent que les patients les moins graves n'ont pas souffert d'une prise en charge moins incisive en terme de contrôle de l'hémostase médicale et de traitement invasif. Tous les sous-groupes de patients ne « réagiraient » donc pas de façon identique. La place de la discussion multidisciplinaire reste donc aussi importante que l'application des recommandations.

La prochaine étape serait celle d'une étude observationnelle multicentrique, en faisant des sous-groupes en fonction de la localisation de l'hémorragie.



A chaque instant de la prise en charge des patients porteurs de valve mécanique, qu'elle soit aigue en phase d'hémorragie ou chronique, il est important de peser la balance bénéfice-risque entre la nécessité d'anticoaguler ces patients à risque de thrombose (liée à leur(s) valve(s) mécanique(s) et à leurs propres FDR TE) et d'arrêter l'hémorragie ou de prévenir la récurrence hémorragique (facilités par les anticoagulants).

BIBLIOGRAPHIE

1. BROWN JM., O'BRIAN SM., WU C. *et al.* 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;137:82–90.
2. ELLIOT L., CHAIKOF. MD, PhD. The Development of Prosthetic Heart Valves — Lessons in Form and Function. *N Engl J Med*, 2007; 357:1368-1371.
3. GOTT VL., ALEJO DE., CAMERON DE. Mechanical heart valves : 50 years of evolution. *Ann Thorac Surg*. 2003 Dec;76(6):S2230-9.
4. PERIER P., DELOCHE A., CHAUVAUD S. *et al.* Comparative evaluation of mitral valve repair and replacement with Starr, Björk, and porcine valve prostheses. *Circulation*. 1984 Sep;70(3 Pt 2):I187-92.
5. VAHANIAN A., ALFIEERI O., ANDREOTTI F. *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); *European Heart Journal*, Volume 33, Issue 19, 1 October 2012, Pages 2451–2496.
6. VONGPATANASI W., HILLIS LD., LANGE RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996;335:407-16.
7. ROUDAUT R., SERRI K., LAFITTE S. Thrombosis of prosthetic heart valves: diagnosis and therapeutic considerations. *Heart*. 2007 Jan; 93(1): 137–142.
8. HORSTKOTTE D., LENGYEL M., MISTIAEN WP. *et al.* Working Group on Infection, Thrombosis, Embolism and Bleeding of the Society of Heart Valve Disease. Recommendations for reporting morbid events after heart valve surgery. *J Heart Valve Dis*. 2005;14:1-7.
9. CANNEGIETER SC., ROSENDAAL FR., BRIER E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 89:635–641. 1994

10. KVIDAL P., BERGSTROM R., MALM T. *et al.* Long-term follow-up of morbidity and mortality after aortic valve replacement with a mechanical valve prosthesis. *Eur Heart J.* 2000 Jul;21(13):1099-111.
11. VAN NOOTEN GJ., CAES F., FRANCOIS K. *et al.* Twenty years' single-center experience with mechanical heart valves: a critical review of anticoagulation policy. *J Heart Valve Dis.* 2012 Jan;21(1):88-98.
12. GARG J., PALANISWAMY C., PINNAMANENI S. *et al.* Prosthetic Valve Thrombosis: Diagnosis and Management. *Am J Ther.* 2016 Jan-Feb;23(1):e252-5.
13. ROUDAUT R., ROUDAUT MF., LAFITTE S. *et al.* Thrombose de prothèse valvulaire mécanique : modalités diagnostiques et thérapeutiques. *mt cardio* 2006 ; 2 (3) : 372-9
14. ALLOU N., PIEDNOIR P., BERROETA C. *et al.* Incidence and risk factors of early thromboembolic events after mechanical heart valve replacement in patients treated with intravenous unfractionated heparin. *Heart.* 2009 Oct;95(20):1694-700.
15. BUTCHART EG., IONESCU A. PAYNE N. *et al.* A new scoring system to determine thromboembolic risk after heart valve replacement. *Circulation* 2003;108 Suppl 1:II68-74.
16. NISHIMURA RA., OTTO CM., BONOW RO. *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. *Circulation* 2017;135:e1159-e1195
17. GOLDBABER SZ. Bridging and mechanical heart valves. Perils, promises, and predictions. *Circulation* 2006;113:470-472.
18. MEURIN P., TABET JY., WEBER H. *et al.* Low-molecular-weight heparin as a bridging anticoagulant early after mechanical heart replacement. *Circulation.* 2006 Jan 31;113(4):564-9.
19. CALDEIRA D., DAVID C., SANTOS AT. *et al.* Efficacy and safety of low molecular weight heparin in patients with mechanical heart valves: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014 May;12(5):650-9.
20. EIKELBOOM JW., STUART JC., BRUECKMANN M. *et al.* Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves *N Engl J Med* 2013; 369:1206-1214.

21. HART RG., BOOP BS., ANDERSON DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke*. 1995 Aug;26(8):1471-7.
22. HYLEK EM., SINGER DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med*. 1994;120:897-902.
23. FRANKE CL., DE JONGE J., VAN SWIETEN JC. *et al*. Intracerebral hematomas during anticoagulant treatment. *Stroke*. 1990;21:726-730.
24. BUTLER AC., TAIT RC. Restarting anticoagulation in prosthetic heart valve patients after intracranial haemorrhage: a 2-year follow-up. *Br J Haematol*. 1998 Dec;103(4):1064-6.
25. MATTLE H., KOHLER S., HUBER P. *et al*. Anticoagulation-related intracranial extracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989 Jul;52(7):829-37.
26. 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.
27. LEVINE MN., RASKOB G., BEYTH RJ. *et al*. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):287S-310S.
28. VAZQUEZ FJ., GONZALEZ JP., LEGAL G. *et al*. Risk of major bleeding in patients receiving vitamin K antagonists or low doses of aspirin. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2016 Feb;138:1-6.
29. LORIOT MA., BEAUNE P. Pharmacogenetics of oral anticoagulants : individualized drug treatment for more efficacy and safety. *Rev Prat*. 2007 Jun 30;57(12):1281-6.
30. CANNEGIETER SC., ROSENDAAL FR., WINTZEN AR. *et al*. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 1995 Jul 6;333(1):11-7.

31. TOOLE JM., STROUD MR., KRATZ JM. *et al.* Twenty-five year experience with the St. Jude medical mechanical valve prosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2010 May;89(5):1402-9.
32. HAUTE AUTORITE DE SANTE. [Good management practices for oral anticoagulant overdose, situations of hemorrhagic risk and hemorrhagic events in patients taking oral anticoagulants in the ambulatory and hospital setting--April 2008]. *J Mal Vasc.* 2008 Dec;33(4-5):202-13.
33. SCHULMAN S., KEARON C. *et al.* Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005 Apr;3(4):692-4.
34. SCHULMAN S., ANGERAS U., BERGQVIST D. *et al.* Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2010 Jan;8(1):202-4.
35. PUSKAS J., GERDISCH M., NICHOLS D. *et al.* Reduced anticoagulation after mechanical aortic valve replacement: interim results from the prospective randomized On-X valve anticoagulation clinical trial randomized Food and Drug Administration investigational device exemption trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 147:1202-10; discussion 10-11.
36. GODIER A., GOUIN-THIBAUT I., ROSENCHER N. Gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs. Conférence d'Actualisation. 2014 SFAR.
37. KAWAMATA I., TAKESHITA M., KUBO O. Management of intracranial hemorrhage associated with anticoagulant therapy. *Surg Neurol.* 1995 Nov;44(5):438-42; discussion 443.
38. KUWADA SK., BALM R., GOSTOUT CJ. The risk of withdrawing chronic anticoagulation because of acute GI bleeding. *Am J Gastroenterol.* 1996 Jun;91(6):1116-9.
39. PHAN TG., KOH M., WIJDICKS EF. Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage at high thromboembolic risk. *Arch Neurol.* 2000 Dec;57(12):1710-3.
40. ANANTHASUBRAMANIAM K., BEATTIE JN., ROSMAN HS. *et al.* How safely and for how long can warfarin therapy be withheld in prosthetic heart valve patients hospitalized with a major hemorrhage? *Chest.* 2001 Feb;119(2):478-84.

41. THOMOPOULOS KC., MIMIDIS KP., THEOCHARIS GJ. *et al.* Acute upper gastrointestinal bleeding in patients on long-term oral anticoagulation therapy: endoscopic findings, clinical management and outcome. *World J Gastroenterol.* 2005 Mar 7;11(9):1365-8.
42. FLINT AC., LINGAMNENI R., RAO VA. *et al.* Risks of Thrombosis and Rehemorrhage During Early Management of Intracranial Hemorrhage in Patients With Mechanical Heart Valves. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Oct 13;66(15):1738-9.
43. CRAWLEY F., BEVAN D., WREN D. Management of intracranial bleeding associated with anticoagulation: balancing the risk of further bleeding against thromboembolism from prosthetic heart valves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 Sep;69(3):396-8
44. MAKRIS M., GREAVES M., PHILLIPS WS. *et al.* Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost.* 1997 Mar;77(3):477-80.
45. HAWRYLUK GW., FURLAN JC., AUSTIN JW. *et al.* Individual characteristics and management decisions affect outcome of anticoagulated patients with intracranial hemorrhage. *World Neurosurg.* 2014 May-Jun;81(5-6):742-51.
46. HANLEY JA., LIPPMAN-HAND A. If nothing goes wrong, is everything all right? Interpreting zero numerators. *JAMA.* 1983 Apr 1;249(13):1743-5.
47. PRASHANTH P., AL-MUKHAINI M., AL-MUSLAHI M. *et al.* Management dilemmas in patients with mechanical heart valves and warfarin-induced major bleeding *World J Cardiol.* 2012 Mar 26; 4(3): 54–59
48. CHANDRA D., GUPTA A., GROVER V. *et al.* When should you restart anticoagulation in patients who suffer an intracranial bleed who also have a prosthetic valve? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013 Apr;16(4):520-3.
49. ALKHERAYF F., XU Y., GANDARA E. *et al.* Timing of vitamin K antagonist re-initiation following intracranial hemorrhage in mechanical heart valves: Systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2016 Aug;144:152-7.

50. ACAR J., IUNG B., BOISSEL JP. *et al.* AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation*. 1996 Nov 1;94(9):2107-12.
51. TORELLA M., TORELLA D., CHIODINI P. *et al.* LOWERing the INTensity of oral anticoagulant Therapy in patients with bileaflet mechanical aortic valve replacement: results from the "LOWERING-IT" Trial. *Am Heart J*. 2010 Jul;160(1):171-8.
52. XU Z., WANG ZP., OU JS. Is low anticoagulation intensity more beneficial for patients with bileaflet mechanical mitral valves? A meta-analysis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2016 Feb;57(1):90-9.

Etude de la prise en charge d'évènements hémorragiques majeurs chez des patients ayant des valves cardiaques mécaniques

RESUME

INTRODUCTION – La prise en charge des hémorragies majeures chez les porteurs de valve mécanique est complexe et diverse. L'objectif était d'évaluer la prise en charge des patients et mesurer son impact sur leur devenir.

MATERIELS ET METHODES – Les patients ont été inclus entre 1996 et 2016. Ont été recueillis : les données démographiques, les antécédents, les facteurs de risque thrombo-emboliques (TE), les états cliniques à l'admission, les éléments de prise en charge diagnostique et thérapeutique, le devenir (complications, décès, suivi à 6mois). Les éléments de prise en charge et de devenir ont été comparés en fonction : de la cause, de la réalisation d'un traitement invasif, de l'arrêt des anticoagulants et des complications.

RESULTATS – 79 hémorragies ont été incluses chez 73 patients. Il y a eu plus de décès et plus de complications liées aux hémorragies et aux récives hémorragiques, que de complications et de décès liés aux évènements TE. Les complications survenaient chez des patients qui avaient des scores de gravité à l'admission plus élevés. On n'a pas pu démontrer qu'un élément de prise en charge pouvait modifier le devenir des patients.

DISCUSSION – Il semble qu'il faille arrêter les anticoagulants et les antagoniser, et réaliser un traitement invasif à visée hémostatique : en tous cas chez les patients les plus graves. A tout moment de la prise en charge, il est indispensable de balancer le risque TE et le risque hémorragique des patients : en sachant que les complications et récives de l'hémorragie sont fréquentes et graves, et les évènements TE moins fréquents et moins graves.

MOTS-CLES

Hémorragies ; Hémorragies majeures ; Valves mécaniques ; Prothèses mécaniques ; Anticoagulants ; Antagonisation ; Prise en charge ; Complications ; Evènements thrombo-emboliques.

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06