



UNIVERSITE DE LILLE

**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

**CARACTERISATION DE LA DIATHESE HEMORRAGIQUE DES  
PATIENTS ATTEINTS D'UN RETRECISSEMENT AORTIQUE AVANT  
REPLACEMENT VALVULAIRE TRANSCATHETER**

Présentée et soutenue publiquement le 19/06/2019 à 18h  
au Pôle Formation

**Par Hugues SPILLEMAEKER**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Eric VAN BELLE**

**Assesseurs :**

**Madame la Professeur Sophie SUSEN**

**Monsieur le Professeur Francis JUTHIER**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Flavien VINCENT**

---



## **LISTE DES ABREVIATIONS**

- A-1 Année avant TAVI
- A-2 2<sup>e</sup> année avant TAVI
- A-3 3<sup>e</sup> année avant TAVI
- A-4 4<sup>e</sup> année avant TAVI
- A-5 5<sup>e</sup> année avant TAVI
- AOD Anticoagulants oraux directs
- AOMI Artérite oblitérante des membres inférieurs
- AVK Anti-vitamines K
- AVC Accident vasculaire cérébral
- DFG Débit de filtration glomérulaire
- FA Fibrillation atriale
- FEVG Fraction d'éjection du ventricule gauche
- FVW Facteur Von Willebrand
- MHPM Multimères de haut poids moléculaire
- PFA Platelet Function Analyser
- RAo Rétrécissement aortique
- TAVI Remplacement valvulaire aortique transcatheter
- TO-ADP Temps d'occlusion à l'adénosine diphosphate

## TABLE DES MATIERES

Remerciements .....	Erreur ! Signet non défini.
Liste des abréviations .....	2
Table des matières .....	3
Résumé .....	5
Introduction .....	1
<b>I. Rétrécissement aortique et risque hémorragique .....</b>	<b>1</b>
i. Généralités .....	1
ii. Risque hémorragique du sujet âgé .....	2
iii. Anémie chez le sujet âgé .....	2
<b>II. Rétrécissement aortique et saignements .....</b>	<b>3</b>
i. Le syndrome de Heyde .....	3
ii. Angiodysplasies .....	4
iii. Prévalence des saignements digestifs associés au rétrécissement aortique .....	5
iv. Anémie et rétrécissement aortique .....	6
v. Autres saignements cutanéomuqueux .....	6
<b>III. Lien biologique entre rétrécissement aortique et hémorragie digestive .....</b>	<b>7</b>
i. Le syndrome de Willebrand de type 2A .....	7
ii. Le facteur Willebrand et sa régulation .....	8
<b>IV. Impact du traitement du RAO sur les saignements .....</b>	<b>9</b>
<b>V. Hypothèses .....</b>	<b>11</b>
<b>VI. Objectifs .....</b>	<b>12</b>
<b>Matériels et méthodes .....</b>	<b>13</b>
<b>I. Population étudiée .....</b>	<b>13</b>
<b>I. Collection des données .....</b>	<b>13</b>
i. Données cliniques .....	13
ii. Recueil des saignements majeurs .....	13
iii. Sévérité et types des saignements : .....	14
iv. Paramètres biologiques .....	15
a) Electrophorèse du facteur Von Willebrand .....	15
a) Temps d'occlusion plaquettaire à l'ADP .....	16
b) Autres paramètres biologiques .....	16
<b>II. Analyses statistiques .....</b>	<b>17</b>
<b>Résultats .....</b>	<b>18</b>
<b>I. Caractéristiques de la cohorte .....</b>	<b>18</b>
i. Cliniques .....	18
ii. Evaluation des anomalies de multimérisation du facteur Von Willebrand .....	20
<b>II. Evolution temporelle du risque de saignements majeurs .....</b>	<b>21</b>

<b>III. Caractérisation des types de saignement.....</b>	<b>23</b>
i. Types de saignements au cours des 5 ans d'évaluation .....	23
ii. Types de saignements durant l'année avant TAVI.....	23
<b>IV. Risque de récurrence des saignements d'origine gastro-intestinale.</b>	<b>25</b>
<b>V. Caractéristiques associées à l'apparition de saignements majeurs ..</b>	<b>27</b>
i. Caractéristiques cliniques .....	27
ii. Caractéristiques biologiques du facteur Willebrand.....	29
<b>VI. Analyse biologique du facteur willebrand dans le groupe de patients présentant un saignement digestif .....</b>	<b>31</b>
<b>Discussion.....</b>	<b>33</b>
<b>I. Diathèse hémorragique des patients porteurs d'un rétrécissement aortique</b>	<b>34</b>
<b>II. Sujets âgés et risque hémorragique.....</b>	<b>35</b>
<b>III. Anémie et rétrécissement aortique.....</b>	<b>36</b>
<b>IV. Degré de multimérisation du facteur Willebrand et diathèse hémorragique .....</b>	<b>37</b>
<b>V. Syndrome de Heyde.....</b>	<b>38</b>
<b>VI. Rôle causal du FVW dans la genèse des angiodysplasies ou simple facteur favorisant les saignements .....</b>	<b>39</b>
<b>VII. Forces et Limites.....</b>	<b>40</b>
<b>VIII. Perspectives .....</b>	<b>42</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>44</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>45</b>

---

## RESUME

**Introduction** : Les patients souffrant de rétrécissement aortique serré (RAo) pourraient présenter un risque de saignement augmenté notamment d'origine digestive. En effet, l'augmentation des forces de cisaillement liées à la sténose favorise le déficit en multimères de haut poids moléculaire (MHPM) du facteur Willebrand (FVW) (syndrome de Willebrand acquis de type 2A). L'objectif de ce travail est de décrire la diathèse hémorragique des patients atteints d'un RAo les années précédant leur prise en charge par remplacement valvulaire aortique transcatheter (TAVI) et d'identifier les facteurs de risques clinique et biologique.

**Méthode** : Etude rétrospective sur une cohorte de 446 patients pris en charge par TAVI dont 291 avec analyses biologiques du FVW. Recueil de l'historique transfusionnel des patients et identification des saignements majeurs (SM) dans les 5 ans avant procédure. Analyse des caractéristiques clinique, échographique et biologique du FVW avant TAVI selon la survenue de saignements majeurs (classification BARC  $\geq 3$ ).

**Résultats** : Parmi les 446 patients, 25% (n=112) ont présenté un SM dans les 5 ans avant TAVI. 93% des patients analysés biologiquement avaient un déficit en MHPM. Nous avons observé une majoration des SM avec 130 événements l'année avant TAVI (A-1). L'incidence du nombre de patients présentant un SM augmentait fortement passant de 7,2% (n=32) l'avant dernière année à 13,0% (n=58) à A-1. Les saignements A-1 étaient principalement de type gastro-intestinal (83%). Les patients ayant présenté un SM à A-1 recevaient plus fréquemment  $\geq 1$  traitement anti thrombotique (93,1% vs 79,6% ; p=0,027) et avaient un déficit plus important en MHPM ( $0,64 \pm 0,22$  vs  $0,72 \pm 0,21$  p=0,011). Après régression logistique et ajustement sur la prise de traitement anti-thrombotique, nous avons observé que le ratio des MHPM était associé au risque de SM (OR=0,170; (0,033–0,846); p=0,030).

**Conclusion** : Nous avons observé un risque hémorragique élevé, principalement gastro-intestinal dans l'année précédant le TAVI. Plus de 90% des patients présentaient un déficit en MHPM. L'intensité de ce déficit apparaît associée à une majoration du risque de SM. L'augmentation du risque hémorragique au cours des 5 années précédant l'intervention apparaît concomitante de celle de l'évolution du RAo et du déficit en MHPM. De nouvelles études sont nécessaires pour évaluer si une intervention valvulaire aortique précoce pourrait contrôler la diathèse hémorragique et améliorer la prise en charge de ces patients.

## INTRODUCTION

### I. Rétrécissement aortique et risque hémorragique

#### *i. Généralités*

Le rétrécissement aortique (RAo) correspond à une diminution de la surface d'ouverture de la valve aortique. Sa principale étiologie est dégénérative et touche donc les personnes âgées. Elle est appelée maladie de Mönckeberg. Elle se caractérise par un remodelage progressif des feuillets aortiques par remaniement fibro-calcaire. Les feuillets sont épaissis, calcifiés et les commissures tendent à fusionner générant une obstruction à l'éjection du sang par le ventricule gauche (VG). La deuxième cause de RAo dans les pays occidentaux est la bicuspidie aortique.

Le RAo est dit serré quand la surface valvulaire aortique, calculée par équation de continuité en échographie, est inférieure à  $1 \text{ cm}^2$  ( $0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ). La surface valvulaire aortique normale est de 3 à  $4 \text{ cm}^2$ . Lorsque le RAo est serré, un souffle aortique systolique est aisément entendu à l'auscultation dû à l'obstruction générée par la valve pathologique. La vitesse maximale du flux aortique s'élève alors à plus de 4 m/s avec un gradient de pression moyen entre le VG et à l'aorte supérieure à 40mmHg.

Dans les pays occidentaux, le RAo est la valvulopathie sévère la plus fréquente du fait du vieillissement de la population (1). Il s'agit de la troisième maladie cardio-vasculaire en termes de fréquence, après la coronaropathie et l'hypertension artérielle. On estime que 4 à 5% de la population de plus de 65 ans présente un RAo dégénératif (2) et 10% des octogénaires (3).

Quand le RAO est serré et en l'absence de traitement, le pronostic est extrêmement péjoratif avec une mortalité de plus de 50% à 2ans (4) et de plus de 80% à 5 ans (5).

Un RAO serré symptomatique est une indication formelle à un traitement curatif par remplacement de la valve aortique, soit de manière transcathéter par la technique appelée TAVI pour « transcatheter aortic valve implantation » soit de manière chirurgicale.

### ***ii. Risque hémorragique du sujet âgé***

L'âge est à lui seul un facteur de risque hémorragique reconnu. Le risque de saignement majeur ou léthal est significativement lié à l'âge. Ce risque associé à l'âge est le reflet des comorbidités, de la poly-médication de ces populations et de la fragilité vasculaire. Les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants sont également des facteurs de risques et sont fréquemment administrés chez les patients âgés qui présentent souvent des antécédents cardiologiques. Certaines co-morbidités comme l'insuffisance rénale et l'hypertension favorisent et aggravent les saignements dans cette classe de population (6).

### ***iii. Anémie chez le sujet âgé***

L'anémie est fréquente dans la population âgée. Sa prévalence est de 8 à 25% atteignant 40 à 72% dans la population âgée hospitalisée (7). Les principales étiologies de cette anémie chez les personnes âgées sont la carence martiale, l'insuffisance rénale, l'inflammation, les carences alimentaires en folates et vitamine B12, les syndromes myélodysplasiques et les hémopathies. Néanmoins ,un tiers des anémies restent inexplicées après explorations (8). Ces anémies sont souvent multifactorielles responsables d'une difficulté diagnostique et thérapeutique.

Ainsi, la survenue de saignements majeurs chez les personnes âgées conduit souvent à la réalisation d'une transfusion de culot globulaire rouge (CGR). Ce recours à la transfusion est un critère commun à de nombreuses classifications pour qualifier les saignements de majeurs. Il est recommandé de transfuser en cas d'anémie symptomatique ou en cas d'anémie inférieure à 7g/dL. Les recommandations actuelles prônent une attitude transfusionnelle restrictive : stabiliser l'hémoglobine entre 7 et 9 g/dL et lever la symptomatologie anémique. En cas d'ischémie coronaire une cible entre 8 et 10 g/dL est suggérée (9).

Certaines situations sont fréquemment associées à la transfusion de CGR chez les personnes âgées. On note un taux de transfusion, selon qu'une stratégie restrictive ou libérale soit adoptée, de respectivement 41 à 97% chez des patients opérés d'une fracture de hanche (moyenne d'âge d'environ 82 ans) (8). Les saignements digestifs sont souvent associés à ces transfusions. Ainsi, dans une cohorte de 55 patients de plus de 85 ans ayant présenté un saignement digestif avec recours à des exploration digestives, 65% avait nécessité une transfusion (10).

## **II. Rétrécissement aortique et saignements**

### *i. Le syndrome de Heyde*

Le docteur Heyde fut le premier dans une lettre publiée dans le New England Journal of Medicine en 1958, à rapporter chez dix patients atteints de RAo, la survenue de saignements digestifs sans étiologie retrouvée (11). La tendance aux hémorragies digestives des patients porteurs d'un RAo fut également rapportée par le docteur Schwartz la même année (12). De nombreuses études ont confirmé par la suite cette association entre saignements digestifs et RAo. L'étude épidémiologique de plus grande ampleur sur le sujet a été réalisée en Irlande sur des données datant de 1997 à 2001. Dans un population de 3,8 millions de patients, une

---

association significative entre RAO et saignement digestifs a été démontré avec un odds ratio à 4,5 (3 – 6,8 ;  $p < 0.0001$ ) (13).

L'origine présumée de ces saignements digestifs a été mise en évidence dans les années 1970. On a remarqué sur des séries autopsiques, la présence d'angiodyplasies de la muqueuse et de la sous-muqueuse digestive (14). Les angiodyplasies sont des anomalies vasculaires touchant les artérioles, les capillaires et les veinules caractérisées par des dilatations et tortuosités des vaisseaux associées à un amincissement de la paroi vasculaire. Ces anomalies exposent à un risque accru de saignements par rupture de la barrière vasculaire. Le lien entre RAO, angiodyplasies et saignements digestifs n'est cependant, à cette époque, pas expliqué.

## *ii. Angiodyplasies*

Comme le RAO, les angiodyplasies touchent principalement le patient âgé. On retrouve en coloscopie des angiodyplasies chez 3% des plus de 65 ans asymptomatiques(15). C'est l'anomalie gastro-intestinale la plus fréquemment observée et la 2<sup>e</sup> cause de saignements digestifs bas après la diverticulose colique chez les patients de plus de 60 ans. On estime qu'elles sont à l'origine de 1 à 6% des hémorragies digestives. Elles touchent de façon préférentielle le colon droit et le caecum mais peuvent être situées sur l'ensemble du tractus digestif (16).

Les angiodyplasies sont une cause méconnue de saignements digestifs et sont rarement évoquées puisqu'il s'agit d'un diagnostic d'exclusion. Leur diagnostic requiert d'éliminer toutes les autres causes de saignements digestifs par la réalisation d'explorations digestives complètes et invasives avec endoscopie haute et basse de bonne qualité. Le recours à la vidéocapsule est recommandé afin d'explorer la totalité des intestins (17).

---

Le saignement digestif lié aux angiodysplasies peut se manifester de différentes manières. Il peut être aigu avec extériorisation basse le plus souvent. Il peut également être chronique et évoluer à bas bruit (saignement occulte) ayant comme seul témoin une anémie ferriprive inexplicée. La prévalence exacte des saignements digestifs sur angiodysplasies est probablement sous-estimée du fait de cette variabilité d'expression clinique et de la difficulté d'affirmer le diagnostic. Cette prévalence est d'autant plus sous-estimée chez les patients âgés atteints de RAO dégénératif chez qui les explorations digestives sont souvent limitées à la seule fibroscopie gastroduodénale. La coloscopie sous anesthésie générale n'est presque jamais réalisée chez ces patients fragiles. Le recours à la vidéocapsule reste rare. Certains patients ne bénéficient d'aucune investigation.

### ***iii. Prévalence des saignements digestifs associés au rétrécissement aortique***

La prévalence exacte des saignements digestifs chez les patients atteints d'un RAO est à ce jour inconnue. Elle est probablement sous-estimée avec une incidence variant entre 1 et 5% selon les études. Dans la plus grande cohorte publiée sur le sujet, constituée de 400 patients atteints d'un RAO, 9,2% présentaient un antécédent de saignement digestif ou d'anémie inexplicée dont 1,7% associé à des angiodysplasies (18).

La prévalence même des saignements digestifs associés au RAO est débattue tant elle varie selon les études. Ces saignements toucheraient près de 20% des patients selon certains auteurs (19)(20)(21), atteignant même 39% en prenant pour seul critère l'anémie préopératoire (22).

La grande hétérogénéité concernant la prévalence des saignements digestifs associés au RAO est en partie expliquée par le fait que ces publications ont décrit les saignements de différentes manières: saignements liées à des angiodysplasies, saignements digestifs toutes

---

causes confondues, saignements des muqueuses et anémie martiale inexplicquée. Le degré de sévérité du RAo n'est également pas comparable dans toutes les études.

#### ***iv. Anémie et rétrécissement aortique***

L'anémie, témoin des hémorragies digestives à bas bruit, est extrêmement fréquente chez les patients atteints de RAo. Dans une étude épidémiologique récente portant sur 3403 patients souffrant de RAo serré, 63% présentaient une anémie. Ces patients anémiés présentaient un pronostic plus sombre avec un risque significativement augmenté de décès cardiovasculaire (HR 1,3 ; IC à 95%: 1,07 – 1,57). Les auteurs montraient également que les patients ne bénéficiant pas d'un traitement curatif de leur RAo et souffrant d'une anémie sévère présentaient un risque d'hémorragie majeure augmenté (HR 1,93 ; IC à 95% : 1,21 – 3,06) (23).

#### ***v. Autres saignements cutanéomuqueux***

Il existe d'autres types de saignements associés au RAo. Marggraf *et al.* décrivent en 2014 des épistaxis chez 3 patients dans une étude de 15 patients atteint d'un RAo (24). D'autres auteurs ont décrit 2 cas de patients souffrant d'épistaxis sévères dont le bilan avait mis en évidence des angiodysplasies de la muqueuse nasale (25). Vincentelli *et al.* en 2003 décrivent chez 42 patients atteints de RAo serré, la survenue de saignement spontané cutanéomuqueux chez 32% d'entre eux (épistaxis et ecchymoses), mais également la survenue d'hématurie, de gingivorragies et de saignements provoqués accrus après extraction dentaire (19).

### III. Lien biologique entre rétrécissement aortique et hémorragie digestive

#### *i. Le syndrome de Willebrand de type 2A*

Warkentin *et al.* en 1992, ont été les premiers à formuler l'hypothèse que les saignements digestifs étaient la conséquence d'un syndrome de Willebrand de type 2A acquis devant la constatation de similitudes avec la diathèse hémorragique des patients atteints du syndrome de Willebrand congénital de type 2A (26).

Le syndrome de Willebrand de type 2A congénital est une maladie hémorragique caractérisée par la perte des multimères de haut poids moléculaire (MHPM) du facteur Von Willebrand (FVW). Les malades présentent une tendance aux hémorragies spontanées des muqueuses et plus particulièrement de la muqueuse digestive sur des lésions d'angiodyplasies(27). Le syndrome de Willebrand de type 2A acquis consiste en l'apparition d'un syndrome hémorragique associé à une perte des MHPM du FVW. Il a été décrit dans diverses pathologies (lupus érythémateux diffus (28), gammopathies monoclonales de signification indéterminées (29) et cardiopathies à forces de cisaillement élevées comme le RAo (30). En effet, le travail de Vincentelli *et al* a démontré en 2003 l'excellente corrélation entre la sévérité du RAo et l'intensité du déficit en MHPM du FVW (19).

Comme le syndrome congénital, le syndrome de Willebrand de type 2A acquis est associé à des événements hémorragiques principalement cutanéomuqueux (31).

Il n'existe aucune étude avec des effectifs importants décrivant avec précision la prévalence de ce syndrome associé au RAo serré. On estime qu'environ 80% des patients atteints de RAo serré présentent une perte des MHPM du FVW (19)(21)(24)(32)(34). La prévalence de ce défaut biologique est cependant difficile à définir avec certitude puisqu'il

existe d'importantes variations selon les études : la prévalence la plus basse étant de 33% dans une série de 45 patients (35), la plus haute de 100% dans une série de 29 patients (18). Cette importante variation est expliquée par des différences dans les techniques de dosage, de seuils pour qualifier le haut poids moléculaire et des différences de sévérité du RAO.

Ainsi a été défini le syndrome de Heyde comme l'association clinico-biologique de saignements digestifs par angiodysplasies et un déficit en MHPM du FVW chez les patients porteurs d'un RAO.

## *ii. Le facteur Willebrand et sa régulation*

Le FVW est une large glycoprotéine de l'hémostase capable d'interagir avec son environnement par différents domaines. Le FVW est produit puis stocké dans les cellules endothéliales et les mégacaryocytes sous forme de MHPM de plus de 20,000 kDa. Le FVW est ensuite secrété dans le plasma pour accomplir son rôle hémostatique. Il est clivé par la métalloprotease ADAMTS13 après interaction avec le domaine A2 du FVW. Le FVW circule dans le plasma sous forme de multimères de différentes tailles. Les MHPM étant les plus efficaces sur le plan hémostatique (33). Le syndrome de Willebrand de type 2A inné est causé dans la plupart des cas par une mutation favorisant l'interaction entre le domaine A2 du FVW et ADAMTS13 (34).

Le lien entre RAO et protéolyse du FVW réside dans les forces de cisaillement. Un RAO serré expose la totalité de la masse sanguine, et donc du FVW circulant, à des forces de cisaillement élevées. La structure moléculaire du FVW et son caractère multimérisé avec poids moléculaire élevé le rendent sensible à ces forces. Sous un régime de forces de cisaillement élevées ( $>2000 \text{ s}^{-1}$ ), la protéine subit une modification de conformation par élévation. L'interaction avec ADAMTS13 est alors possible. Elle induit un clivage

---

enzymatique du FVW. Les multimères sont réduits en taille (perte des multimères de hauts poids moléculaires) et leur pouvoir hémostatique est diminué (35).

#### **IV. Impact du traitement du RAo sur les saignements**

De nombreuses études de faibles effectifs et cas cliniques ont montré la régression des saignements après traitement curatif de la valvulopathie.

En 1987, une étude a montré la régression des saignements digestifs chez 13 patients sur 14 après remplacement aortique avec un suivi post-opératoire de 8 à 12 ans, sans qu'aucune intervention ne soit réalisée sur le plan digestif (36).

Une étude de la Mayo Clinic publiée en 2012 s'était intéressée de manière précise à l'impact du remplacement valvulaire aortique sur le syndrome de Heyde. Parmi 57 patients présentant un syndrome de Heyde, défini par la présence de saignements digestifs et d'angiodyplasies, 79% n'ont pas présenté de récurrence hémorragique après remplacement valvulaire aortique sur une durée moyenne de suivi de 4,4 ans (IC 0,1 – 15 ans) (37).

Un cas clinique a montré chez un patient la recrudescence de saignements digestifs sur angiodyplasies 12 mois après remplacement aortique suite à une dégénérescence de bioprothèse sur un mode sténosant. Saignements qui cesseront de nouveau après implantation d'une prothèse mécanique et ce malgré l'anticoagulation au long cours (38).

On observe une normalisation du profil multimérique du FVW après traitement curatif efficace du RAo, que ce soit par méthode chirurgicale (30)(19)(21)(32), ou par TAVI (39)(40).

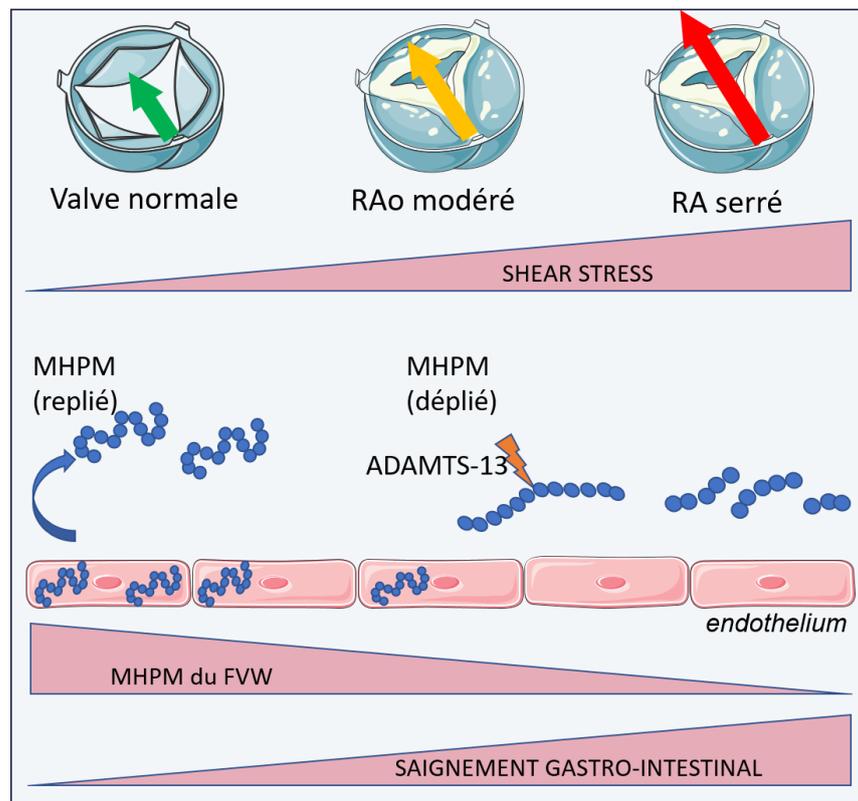
En 2003, Vincentelli *et al.* ont montré la régression des saignements associés au RAo de façon concomitante à la normalisation du FVW après remplacement aortique chirurgical (19). Chez 42 patients opérés d'un RAo, 21,4% présentaient un événement hémorragique préalable, principalement digestif. 6 mois après opération, seul un patient présentait une récurrence d'hémorragie sous forme d'épistaxis. A noter que ce patient présentait une dégénérescence

précoce de bioprothèse sous forme sténosante. Les autres patients ne présentaient pas de récurrence hémorragique, même ceux nécessitant une anticoagulation au long court suite à l'implantation d'une valve mécanique. Cette étude fut la première à montrer la normalisation du FVW après chirurgie associée à la régression des symptômes hémorragiques (22).

## V. Hypothèses

Aucune étude n'a jusqu'à présent évaluée l'incidence transfusionnelle des patients atteints d'un RAo et les facteurs de risques clinique ou biologique de saignement dans cette population.

Notre hypothèse est que le risque hémorragique de ces patients est élevé et que l'origine de ces saignements est principalement gastro-intestinale en raison des anomalies de multimérisation du FVW induites par la sténose qui exposent les patients à des troubles de l'hémostase primaire. Notre deuxième hypothèse est que le risque hémorragique augmente au cours des années précédant la prise en charge par TAVI en raison de la progression de la sévérité de la sténose aortique (Figure 1).



**Figure 1 :** Schéma explicatif de l'hypothèse proposée pour expliquer la diathèse hémorragique associée au rétrécissement aortique

MHPM : multimères hauts poids moléculaires du facteur de von Willebrand ; FVW: facteur von Willebrand ; RAo : rétrécissement aortique

## **VI. Objectifs**

L'objectif principal de ce travail est de réaliser une étude descriptive des saignements majeurs dans une large population de patients atteints d'un RAO au cours des années précédant la prise en charge par TAVI

Les objectifs secondaires sont d'identifier les facteurs de risques cliniques et biologiques (dont l'intensité des anomalies de multimérisation du FVW) de saignements majeurs l'année précédant le TAVI.

## MATERIELS ET METHODES

### **I. Population étudiée**

Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique au CHRU de Lille en incluant consécutivement les patients ayant été traités par TAVI entre 2012 et 2016 dans le cadre de la cohorte WITAVI (NCT 02628509). Cette cohorte collecte les données cliniques des patients traités par TAVI et est associée à une banque de prélèvements biologiques. Un consentement écrit et signé a été recueilli auprès de tous les patients de la cohorte. Cette étude a été financée par l'université de Lille 2 et le CHU de Lille.

### **I. Collection des données**

#### *i. Données cliniques*

Les caractéristiques cliniques, échographiques ainsi que les traitements anti thrombotiques des patients ont été recueillies lors de l'admission du patient pour TAVI.

#### *ii. Recueil des saignements majeurs*

Nous avons recueilli pour chaque patient la totalité de l'historique transfusionnel par consultation de l'historique transfusionnel auprès de l'Etablissement Français du sang de la région Hauts de France depuis 1998 jusqu'à la date du TAVI (recensement exhaustif de toutes les transfusions de la région des Hauts de France).

Nous avons récupéré pour chaque patient les informations cliniques associées à ces transfusions par consultation des dossiers médicaux de chaque patient au CHRU et appel des médecins généralistes et cardiologues traitants.

Les évènements hémorragiques intra-cérébraux notifiés dans les antécédents des patients mais n'ayant pas nécessité de transfusion ont également été collectés.

Tous ces évènements associés ou non à une transfusion ont ensuite été adjudiqués par 2 médecins de notre équipe afin de déterminer le type, la sévérité ainsi que l'association ou non à un saignement occulte ou clinique.

Les évènements transfusionnels non associés à un saignement sont l'anémie inflammatoire, l'anémie sur insuffisance rénale chronique, les transfusions itératives dans le cadre de pathologies hématologiques (syndrome myélodysplasique, leucémie myéloïde chronique, etc.), l'anémie par malabsorption et l'anémie hémolytique.

### ***iii. Sévérité et types des saignements :***

Notre étude a recueilli les saignements majeurs survenus dans la cohorte avant TAVI selon la classification recommandée par le VARC-2 (Valve academic research consortium-2) (41) elle-même basée sur la classification BARC (Bleeding Academic Research Consortium) (42) .

Nous avons classifié les saignements selon plusieurs types : saignement gastro-intestinal, saignement d'origine traumatique ou péri-opératoire, saignement urologique et saignement cutané-musculaire.

Les saignements gastro-intestinaux ont eux-mêmes été classifiés en 4 sous-catégories ;

- saignements causés par angiodysplasies (syndrome de Heyde)
- saignement de cause inconnue après réalisation d'un bilan digestif comprenant au minimum une fibroscopie gastroduodénale,

- saignement digestif avec une cause autre que des angiodysplasies
- saignement digestif occulte non exploré ayant pour seul témoin une anémie ferriprive non expliquée.

Tous les saignements analysés dans notre travail étaient de sévérité BARC 3. En effet, de part la nature de la méthode de recueil par consultation d'une base de données d'évènements transfusionnels, les saignements concernaient des saignements ayant entraîné une transfusion de produit sanguin (BARC3a ou 3b) à l'exception de certains saignements intra-cérébraux (BARC 3c) non transfusés recueillis par consultation des dossiers médicaux des patients.

#### ***iv. Paramètres biologiques***

Un prélèvement sanguin sur tube citraté a été réalisé le jour du TAVI en début de procédure pour analyse du FVW chez 291 patients.

##### **a) Electrophorèse du facteur Von Willebrand**

Après obtention de plasma pauvre en plaquettes par centrifugation, les multimères du FVW sont séparé(e)s par électrophorèse sur gel d'agarose, comme décrit précédemment (43). Chaque échantillon a été analysé après normalisation des concentrations de FVW:AG (avec une valeur cible entre 10 et 15% après dilution).

La quantification des MHPM du FVW a été déterminée par intégration densitométrique des bandes > 15 mers (44).

Nous avons utilisé comme contrôle un Standard Humain plasmatique (SHP) (Siemens healthcare diagnostics, Marburg, Allemagne, coefficient de variation = 11%) identique pour chaque gel de migration.

---

Les MHPM sont exprimés par le ratio de MHPM d'un malade rapporté à celui d'un patient témoin réalisé sur le même gel d'électrophorèse. Le ratio normal est de 1.

#### **a) Temps d'occlusion plaquettaire à l'ADP**

L'hémostase primaire a également été étudiée par un test in vitro rapide appelé temps d'occlusion plaquettaire à l'ADP (TO-ADP) (Siemens Healthcare, Marburg, Germany). Ce test mesure le temps d'occlusion d'une membrane recouverte de collagène et d'adénosine-5-diphosphate. Le prélèvement sanguin en sang total sur tube citraté est déposé dans l'appareil. Le sang est aspiré via des microtubes simulant des forces de cisaillement élevées puis est mis en contact avec une membrane perforée et recouverte d'ADP, un activateur plaquettaire. Ce test mesure la durée nécessaire pour occlure la membrane (TO-ADP). Il n'est pas un test mesurant directement l'activité du FVW mais il est un indicateur des capacités d'agrégation plaquettaire du FVW en condition de forces de cisaillement élevées donc dépendante du FVW. Le résultat est obtenu de manière rapide en moins de 10 minutes. Le TO-ADP est sensible et spécifique (>95%) pour détecter la perte des MHPM du FVW (45). La valeur normale du CT-ADP est de moins de 120 secondes. Un temps compris entre 121 et 300 secondes est anormal. Le TO-ADP n'est pas modifié par un traitement par aspirine ou anti-vitamine K et inconstamment perturbé par les inhibiteurs de P2Y12 (46).

#### **b) Autres paramètres biologiques**

Le taux d'hémoglobine et le taux de plaquettes avant l'intervention ont été recueillis. L'anémie est définie selon l'Organisation mondiale de la santé par un taux d'hémoglobine inférieur à 13 g/dL chez l'homme et 12 g/dL chez la femme.

La créatine plasmatique a été récupérée et le débit de filtration glomérulaire a été calculé selon la formule de Cockcroft-Gault.

## II. Analyses statistiques

Les variables quantitatives numériques ont été décrites en termes de moyenne et de déviation standard et les variables qualitatives exprimées en nombre et pourcentage. La distribution normale des variables quantitatives a été vérifiée graphiquement et par le test de Shapiro-Wilk. Les analyses bivariées réalisées sur les caractéristiques initiales des patients ont été réalisées par le test t de Student pour les variables quantitatives et le test de Chi-2 (ou le test exact de Fisher si les fréquences attendues étaient  $< 5$ ) pour les variables qualitatives.

La comparaison de du ratio de MHPM selon la présence ou non d'un saignement a été réalisée à l'aide d'une régression logistique binaire puis ajustée avec la méthode d'entrée ascendante des covariables. L'odds ratio ainsi que l'intervalle de confiance à 95% ont été calculés.

La capacité du ratio de MHPM à identifier les patients qui ont présenté un saignement majeur a été estimée par courbes receiver-operating-characteristic (ROC). L'aire sur la courbe (AUC) a été calculée et le seuil optimal déterminé pour maximiser la sensibilité et la spécificité (Index de Youden).

Les analyses ont été réalisées avec SPSS Statistics v. 23 (IBM). Le seuil de significativité était défini par  $p < 0,05$  de manière bilatérale.

## RÉSULTATS

### I. Caractéristiques de la cohorte

#### *i. Cliniques*

Il s'agit d'une cohorte de patients de risque chirurgical intermédiaire (STS = 5.1%) âgés de 82 ans en moyenne avec une légère prédominance féminine (53,8%) présentant un RAO serré à gradient élevé (Gradient transaortique moyen = 46,2 mmHg) à fraction d'éjection normale (FEVG = 54,9 +/-11,7). On note que plus de 80% des patients recevaient au moins un traitement anti-thrombotique et près de 60% étaient anémiés.

L'ensemble des caractéristiques sont détaillées dans le tableau.

**Tableau 1 : Caractéristiques patients de la cohorte avant TAVI (n=446)**

Population totale (n=446)	
Caractéristiques cliniques	
STS	5,1 ±3,6
Age (années)	82 ± 6,9
Sexe féminin, n (%)	240 (53,8)
Classe NYHA, n (%)	
1	2 (0,4)
2	181 (40,6)
3	225 (50,4)
4	38 (8,5)
Hypertension artérielle, n (%)	348 (78)
Dyslipidémie, n (%)	239 (53,6)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,3 (23,1-30,5)
Coronaropathie, n (%)	274 (61,4)
AOMI, n (%)	139 (31,2)
Diabète, n (%)	136 (30,5)

Insuffisance rénale, n (%)	277 (62,1)
Insuffisance hépatique, n (%)	12 (2,7)
Dialyse, n (%)	18 (4,0)
Antécédent d'AVC, n (%)	60 (13,5)
Antécédent de chirurgie cardiaque, n (%)	86 (19,1)
Antécédent de FA, n (%)	175 (39,2)
Anémie, n (%)	264 (59,2)
<b>Biologie de routine</b>	
Hémoglobine	12,2 ± 1,7
Créatinine	12,1 ± 9,6
Débit Filtration glomérulaire (mL/min)	55,7 (36,7 - 68,9)
CRP (mg/L)	6,1 ± 7,1
Plaquettes (G/L)	205,5 (155-263)
<b>Traitements anti-thrombotique pré-TAVI</b>	
Aspirine n (%)	290 (65)
Inhibiteur du P2Y12 (%)	158 (35)
AOD, n (%)	13 (2,9)
AVK, n (%)	113 (25,3)
Bi-anti AAP, n (%)	124 (27,8)
AAP + Anticoagulant, n (%)	48 (10,8)
Trithérapie antithrombotique, n (%)	18 (4,0)
≥ 1 traitement anti-thrombotique, n (%)	363 (81,4)
<b>Echographie</b>	
FEVG (%)	54,9 ± 11,7
SFAo (cm <sup>2</sup> )	0,69 ± 0,20
Gradient transaortique moyen (mmHg)	46,2 ± 15,8
Vmax (m/sec)	4,2 ± 0,7
IAo > 2, n (%)	49 (12,9)
IM > 2, n (%)	70 (18,3)

AAP : anti-agrégant plaquettaire ; AOD : anticoagulant oral direct ; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; AVC : accident vasculaire cérébral ; AVK : anti-vitamine K ; FA : fibrillation atriale ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; IAo : insuffisance aortique ; IM : insuffisance mitrale ; IMC : indice de masse corporelle ; SD : deviation standard ; SFAo : surface fonctionnelle de la valve aortique ; Vmax : vitesse maximale transvalvulaire aortique

## ii. Evaluation des anomalies de multimérisation du facteur Von Willebrand

291 des 446 patients de notre cohorte ont bénéficié d'un prélèvement biologique pré-procédural à l'admission pour TAVI. 28 patients sur les 291 n'ont pas eu de TO-ADP réalisé au laboratoire. 92,4% des patients prélevés présentaient un déficit en MHPM et 84,4% un allongement du TO-ADP.

**Tableau 2 : Analyse biologique de la cohorte avant TAVI (n=291)**

<b>Biologie du facteur Von Willebrand</b>	
Ratio de MHPM <1 n (%)	269 (92,4)
Ratio de MHPM <0,8 n (%)	185 (63,6)
Ratio de MHPM ratio, n (%)	0,71 ( $\pm$ 0,2)
TO-ADP (sec)	201 ( $\pm$ 69,7)
TO-ADP > 121, n (%)	222 (84,4)

MHPM : multimères hauts poids moléculaire du facteur Willebrand ; TO-ADP : temps d'occlusion plaquettaire à l'ADP.

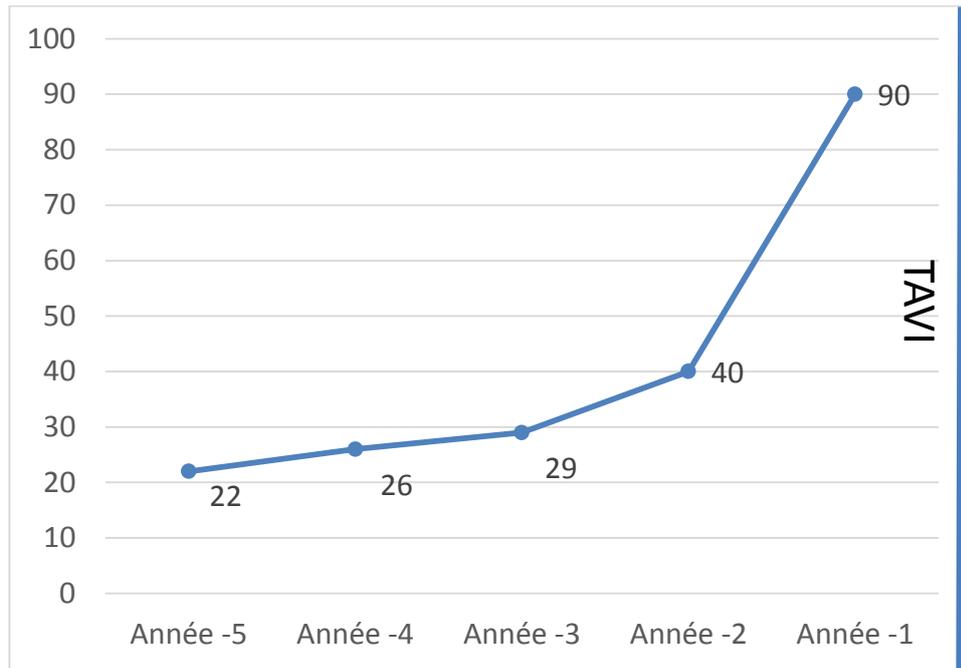
---

## II. Evolution temporelle du risque de saignements majeurs

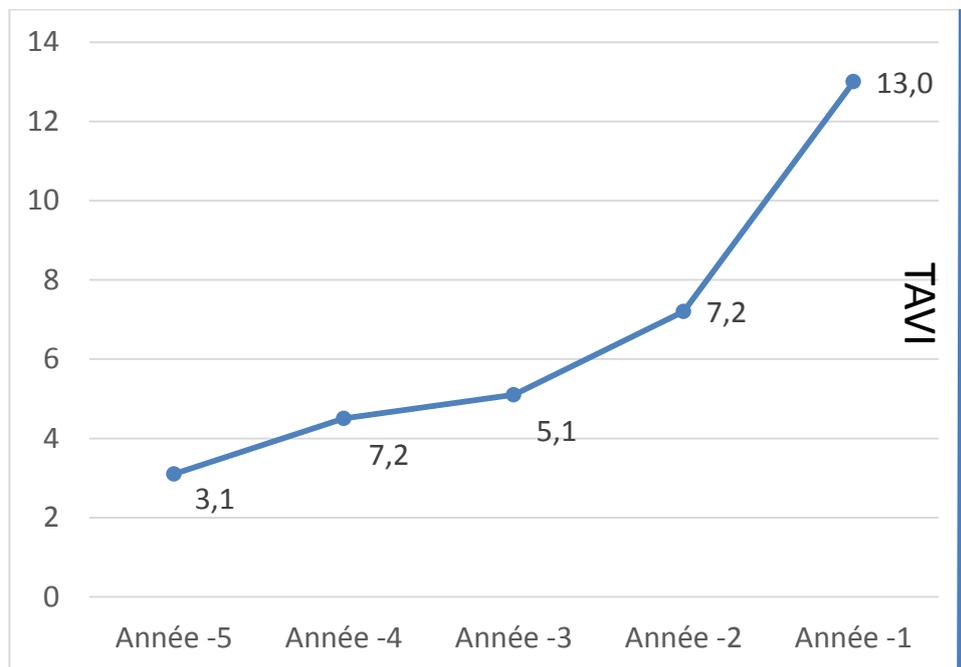
Au cours des 5 années pré-TAVI, notre cohorte de 446 patients a présenté 304 saignements majeurs ou évènements transfusionnels non associés à un saignement avec pour chaque année : A-5, n= 31; A-4, n=32 ; A-3, n=39 ; A-2, n=56 ; A-1, n=146. On remarque une majoration très importante du nombre de saignements annuels ou évènements transfusionnels non associés à un saignement entre l'avant-dernière année avant TAVI (A-2, n=56) et l'année précédant le TAVI (A-1, n=130).

Afin de conserver dans notre étude les évènements uniquement associés à un saignement majeur, nous avons exclus des analyses 81 évènements transfusionnels non associés à un saignement clinique dont 14 ayant eu lieu lors de l'admission pour TAVI (A-5, n= 9; A-4, n=6 ; A-3, n=10 ; A-2, n=16 ; A-1, n=54).

Ainsi, 112 patients de la cohorte (n=446), soit 25%, ont présenté un total de 209 saignements majeurs sur les 5 ans avant TAVI soit une moyenne de  $0,6 \pm 2,6$  saignements majeurs par patient. On remarque une augmentation du nombre de saignements majeurs passant de 40/an à A-2 à 90/an à A-1 (Figure 2). Cela correspond à une augmentation importante de l'incidence des patients ayant présenté un saignement majeur l'année avant TAVI passant de 7,2%/an (n=32) à A-2 à 13,0%/an à A-1 (n=58) (Figure 3).



**Figure 2 : Nombre de saignements majeurs par année avant TAVI (n = 446)**

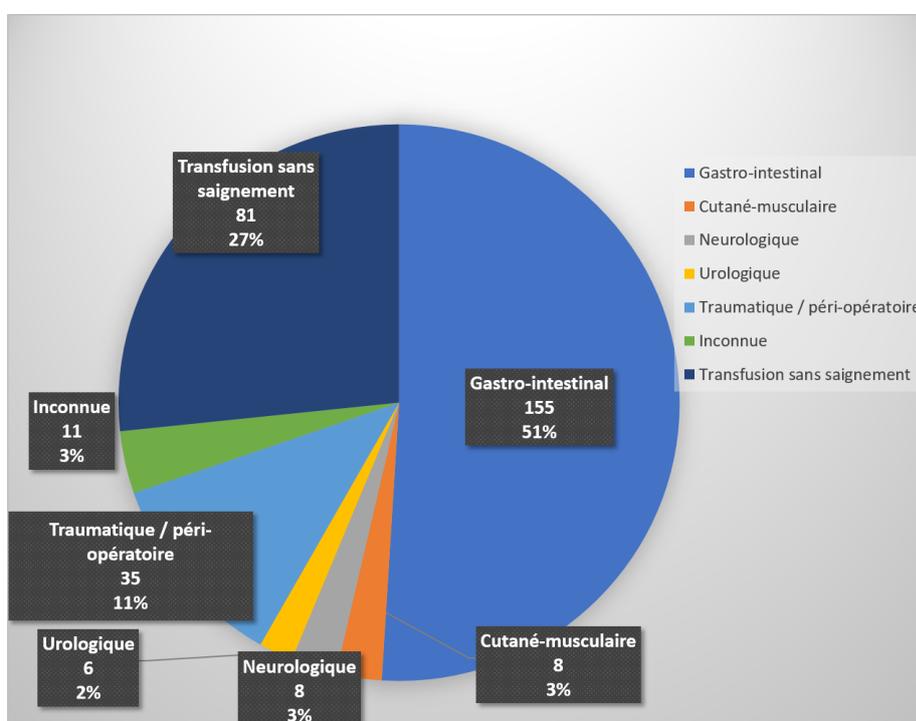


**Figure 3 : Incidence annuelle des patients ayant présenté un saignement majeur avant TAVI (n = 446)**

### III. Caractérisation des types de saignement

#### *i. Types de saignements au cours des 5 ans d'évaluation*

Au cours des 5 ans pré-TAVI on note que plus de la moitié des 304 saignements majeurs ou évènements transfusionnels non associés à un saignement sont liés à une origine gastro-intestinale (Figure 4)

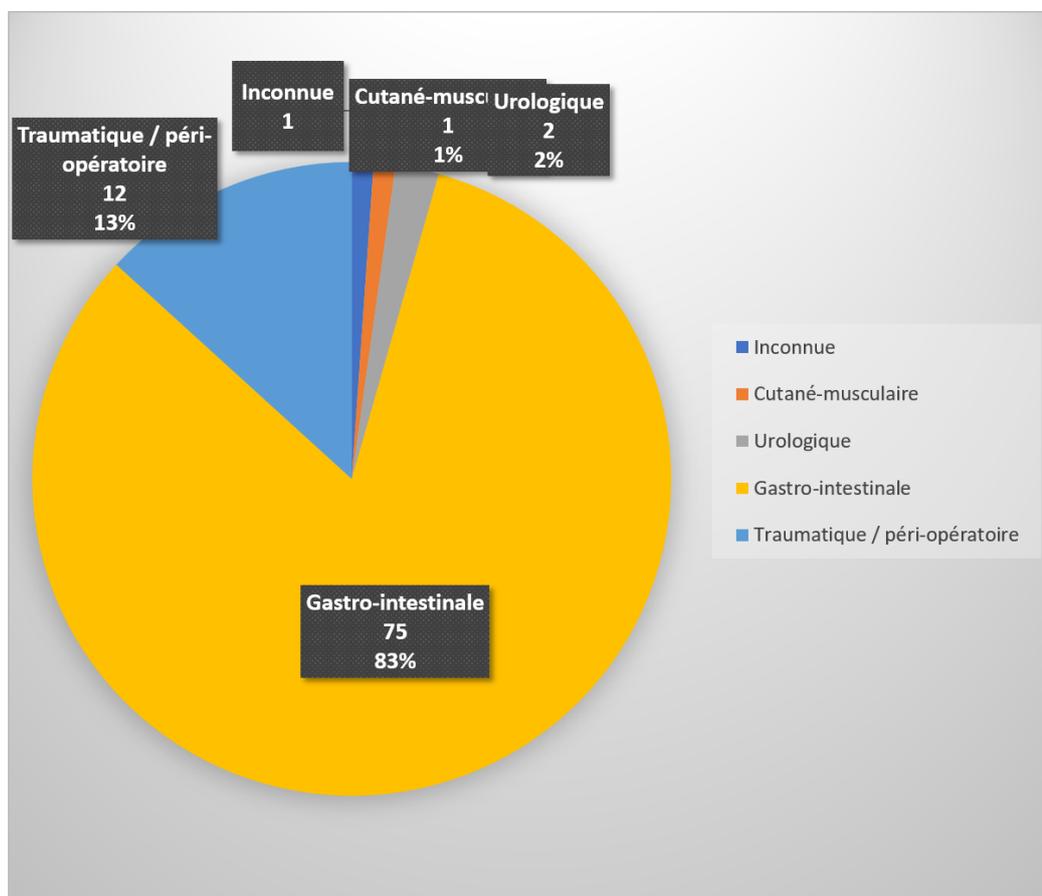


**Figure 4 :** Type de saignements majeurs ou évènements transfusionnels non associés à un saignement dans les 5 ans avant TAVI

#### *ii. Types de saignements durant l'année avant TAVI*

Concernant l'année avant TAVI, la répartition des types de saignements est représentée figure 5. On remarque la prédominance très importante des saignements gastro-intestinaux avec 75 saignements majeurs (81%) dont 24 liés à des angiodysplasies ; 24 d'étiologie

inconnue après exploration digestive complète ; 8 non liées à des angiodysplasies ; et 19 anémies par saignement occulte.



**Figure 5 :** Type de saignements majeurs durant l'année avant TAVI

## **IV. Risque de récurrence des saignements d'origine gastro-intestinale.**

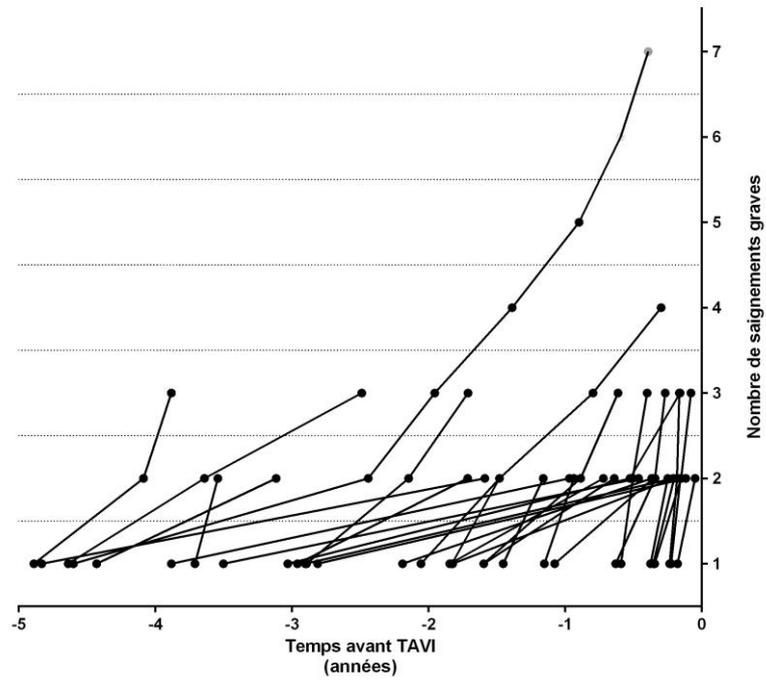
Au cours du suivi sur 5 ans, les saignements majeurs d'origine gastro-intestinale sont nettement prédominants avec 155 saignements majeurs (84%) et ont concerné 60 patients différents soit  $0,3 \pm 1,9$  saignements majeurs gastro-intestinaux par patient.

Nous avons établi que 27,1% (n=42) de ces saignements étaient liés à des angiodysplasies du tube digestif, 32,9% (n=51) à une cause non identifiée après explorations digestives endoscopiques, 22,6% (n=35) non liés à des angiodysplasies, et 17,4% (n=27) à des saignements occultes non explorés avant TAVI.

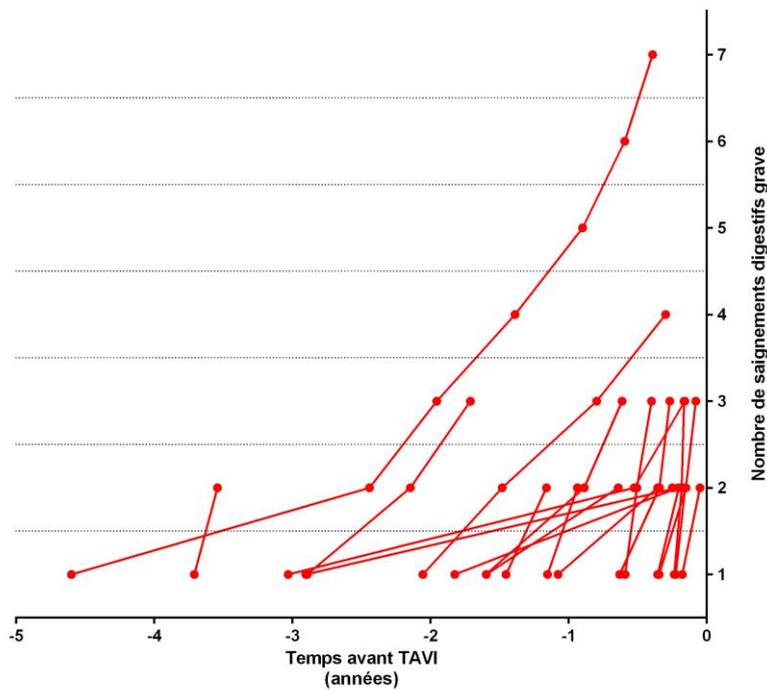
31 des 60 patients, soit 52% ont présenté une récurrence de saignement majeur au cours des années avant TAVI. Parmi ces patients récidivants, 22/31 soit 70%, ont saigné l'année précédant le TAVI. La description temporelle des saignements majeurs chez ces patients est présentée dans la figure 6.

Chez 27 de ces 31 patients, soit 87%, la récurrence hémorragique est de type digestive ( $\geq 2$  saignements majeurs dont le 2<sup>e</sup> est de type digestif). Parmi ces 27 patients, 20 ont présenté des récurrences de saignements digestifs majeurs ( $\geq 2$  saignements digestifs majeurs). 17 de ces 27, soit 85%, ont présenté au moins une récurrence l'année précédant le TAVI.

La description temporelle des saignements majeurs chez les patients ayant uniquement présenté des récurrences digestives est présentée dans la figure 7.



**Figure 6 :** Description temporelle patient par patient des saignements majeurs chez les patients présentant une récurrence (n =31)



**Figure 7 :** Description temporelle patient par patient des saignements digestifs majeurs d'origine digestive chez les patients présentant une récurrence de saignement majeur digestif (n =17)

## V. Caractéristiques associées à l'apparition de saignements majeurs

### i. Caractéristiques cliniques

Comme les caractéristiques cliniques et biologiques des patients ont été recueillies à l'admission pour TAVI, nous avons stratifié notre cohorte selon la présence d'un saignement majeur en se limitant à l'année précédant le TAVI. On observe que 58 patients ont présenté 90 saignements majeurs durant cette année (AN-1).

Comparativement aux patients indemnes de saignements majeurs, les patients ayant présenté un saignement majeur recevaient plus souvent à l'admission  $\geq 1$  traitement anti-thrombotique, (93,1% vs 79,6%;  $p=0,011$ ), avaient un débit de filtration glomérulaire (DFG) plus bas ( $48,2 \pm 24,0$  vs  $56,8 \pm 26,5$ ;  $p=0,019$ ) et étaient plus souvent anémiés ( $10,9 \pm 1,5$  vs  $12,3 \pm 1,7$ ;  $p<0,005$ ). Les autres caractéristiques cliniques étaient comparables.

**Tableau 3 : Comparaison des caractéristiques des patients ayant ou non présenté un saignement majeur l'année précédant le TAVI**

	Absence de saignements (n=388)	Saignements majeurs (n=58)	P
<b>Caractéristiques cliniques</b>			
STS, (%)	$6,9 \pm 4,4$	$5,8 \pm 3,5$	0,084
Age, (années)	$80,8 \pm 7,9$	$82,0 \pm 6,7$	0,815
Sexe féminin, n (%)	182 (46,9)	24 (41)	0,481
Classe NYHA, n (%)			
1	2 (0,5)	0	
2	161 (41,5)	20 (34,5)	0,192
3	193 (49,7)	32 (55,17)	0,264
4	32 (8,2)	6 (10,3)	0,613
Hypertension artérielle, n (%)	301 (77,6)	47 (81,0)	0,614
Dyslipidémie, n (%)	207 (53,3)	32 (55,2)	0,888
IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$26,9 \pm 5,6$	$27,4 \pm 5,7$	0,157

Coronaropathie, n (%)	233 (60,0)	41 (70,7)	0,148
AOMI, n (%)	116 (29,9)	23 (39,6)	0,171
Diabète, n (%)	118 (30,4)	18 (31,0)	1
Insuffisance rénale, n (%)	235 (60,6)	42 (72,4)	0,11
Dialyse, n (%)	12 (3,1)	6 (10,3)	0,02
Antécédent d'AVC, n (%)	53 (13,6)	7 (12,1)	0,839
Antécédent de chirurgie cardiaque, n (%)	77 (19,8)	9 (15,5)	0,592
Antécédent de FA, n (%)	147 (37,9)	28 (48,2)	0,15
Anémie, n(%)	215 (55,4)	49 (84,5)	<0,005
<b>Traitement antithrombotique</b>			
AVK, n (%)	95 (28,1)	18 (31,0)	0,331
Aspirine, n (%)	248 (63,9)	42 (72,4)	0,239
Inhibiteur du P2Y12, n (%)	135 (34,8)	21 (36,2)	0,883
Bi-anti AAP, n (%)	106 (27,3)	18 (31,0)	0,534
AAP + Anticoagulant, n (%)	41 (10,6)	7 (12,1)	0,656
Trithérapie antithrombotique, n (%)	16 (4,2)	2 (3,4)	1
≥1 traitement anti-thrombotique, n (%)	309 (79,6)	54 (93,1)	0,011
<b>Biologie de routine</b>			
Créatinine	11,8 ± 9,4	11,0 ± 1,4	0,114
DFG	56,8 ± 26,5	48,2 ± 24,0	0,019
Hémoglobine	12,3 ± 1,7	10,9 ± 1,5	<0,005
CRP	5,5 ± 4,5	10,3 ± 1,5	0,281
Plaquettes (mm <sup>3</sup> )	214 ± 82	220 ± 91	0,178
<b>Echographie</b>			
FEVG (%)	54,6 ± 10,8	55,0 ± 11,9	0,828
SFAo (cm <sup>2</sup> )	0,69 ± 0,2	0,70 ± 0,2	0,724
Gradient transaortique moyen (mmHg)	46,4 ± 15,9	44,6 ± 15,0	0,443
Vmax, (m/sec)	4,2 ± 0,7	4,2 ± 0,6	0,982
Iao > 2, n (%) (n=382)	45 (13,5)	4 (8,2)	0,366
IM > 2, n (%) (n=381)	60 (18,1)	10 (20,0)	0,7
<b>Biologie Willebrand</b>	n=248	n=43	n=291
Ratio MHPM	0,72 ± 0,21	0,64 ± 0,22	0,027
TO-ADP > 121, n (%)	188 (83,9) ( n=263)	34 (87,2) ( n=263)	0,811
TO-ADP (sec)	199 ± 70 ( n=263)	209 ± 67 (n=263)	0,398

AAP : anti-agrégant plaquettaire ; AOD : anticoagulant oral direct ; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; AVC : accident vasculaire cérébral ; AVK : anti-vitamine K ; FA : fibrillation atriale ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; IAO : insuffisance aortique ; IM : insuffisance mitrale ; IMC : indice de masse corporelle ; SD : déviation standard ; SFAo : surface fonctionnelle de la valve aortique ; MHPM : multimères hauts poids moléculaire du facteur Willebrand ; Vmax : vitesse maximale transvalvulaire aortique

## *ii. Caractéristiques biologiques du facteur Willebrand*

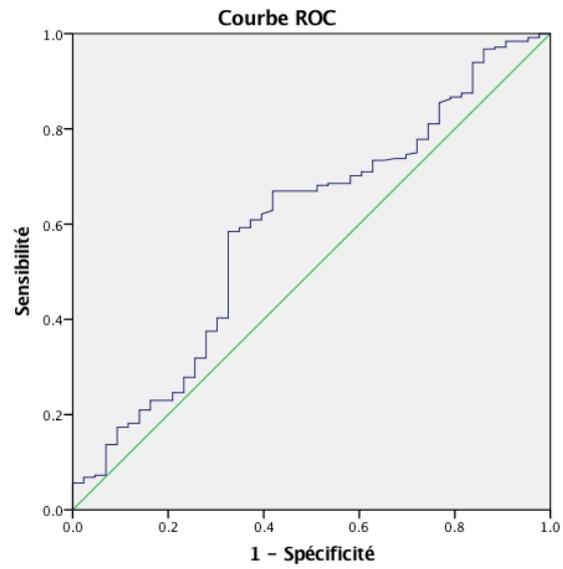
291 des 446 patients ont bénéficié de prélèvements sanguins pour analyse du FVW (43 parmi les 58 patients ayant présenté un saignement majeur et 248 parmi les 388 du groupe de patients n'ayant pas présenté de saignements majeurs).

Après régression logistique, l'augmentation du ratio de MHPM était associée à une diminution du risque de saignement dans un modèle brut (OR=0,165 ; IC95% (0,034 – 0,808)); après ajustement sur la prise de  $\geq 1$  un traitement anti thrombotique (OR=0,170 ; IC95% (0,033 – 0,846) ;  $p=0,030$ ) ; ainsi qu'après ajustement supplémentaire sur la fonction rénale (DFG) (OR=0,166; IC95% (0,032–0,854) ;  $p=0,032$ ).

La prise de  $\geq 1$  traitement anti thrombotique était également associée au risque de saignement dans ce même modèle (OR=4,640; IC95% (1,070 – 20,127) ;  $p=0,040$ ).

Aucune association n'était retrouvée avec la valeur du TO-ADP pré-TAVI (OR=1,002 ; IC95% (0,997 – 1,007)).

Puisque la valeur du ratio de MHPM diffère significativement selon la présence ou non d'un saignement majeur, nous avons réalisé une courbe receiver-operating-characteristic (ROC) pour évaluer la capacité du ratio de MHPM à identifier parmi les patients ayant eu un prélèvement biologique, ceux qui ont présenté un saignement majeur l'année avant TAVI. Nous avons retrouvé une aire sur la courbe de 0,6 (IC 95% : 0,5-0,7). Le seuil optimal du ratio de MHPM a été calculé à 0,67 permettant d'obtenir une sensibilité de 0,68 et une spécificité de 0,59 (figure 8).



**Figure 8** : Courbe ROC de la capacité d'identification des patients ayant présenté un saignement majeur dans l'année pré-TAVI selon le ratio de MHPM \_\_\_\_\_

## **VI. Analyse biologique du facteur willebrand dans le groupe de patients présentant un saignement digestif**

45 patients ont présenté un saignement digestif l'année avant TAVI et 35 ont bénéficié d'une analyse du FVW (saignements par angiodysplasies confirmées par les explorations digestives (n=8 dont 6 avec analyse biologique disponible); saignements sans explication après exploration (n=13 dont 10 avec analyse biologique disponible) ; saignements avec cause identifiée après exploration et d'une autre nature que les angiodysplasies (n=8 dont 8 avec analyse biologique disponible; anémies par saignement occulte non transfusés (n=16 dont 11 avec analyse biologique disponible).

Parmi les patients ayant présenté un saignement par angiodysplasies, 100% présentaient également un déficit en MHPM soit un syndrome de Heyde confirmé.

Parmi les patients ayant présenté un saignement par angiodysplasies ou après explorations négatives, tous sauf 1 présentaient également un déficit en MHPM soit un syndrome de Heyde probable.

Parmi les patients ayant présenté un saignement par angiodysplasies ou après explorations négatives ou de saignement occulte tous sauf 2 présentaient également un déficit en MHPM soit un syndrome de Heyde possible.

Ainsi, la prévalence du syndrome de Heyde peut être estimée approximativement comme comprise entre 1,3% (6/446) au minimum et à 5,6% (25/446) au maximum sous réserve du biais d'échantillonnage lié à l'absence de prélèvements biologiques chez tous les patients (35/45) ayant présenté un saignement digestif.

Le tableau 4 présente les analyses biologiques du FVW selon le type de saignement digestif.

Par ailleurs, les patients ayant présenté un saignement digestif non lié à une angiodysplasie avaient un ratio MHPM de  $0,59 \pm 0,21$  et 100% avaient un MHPM ratio  $< 1$  et TO-ADP moyen à  $206 \pm 71$ .

**Tableau 4 : Analyse biologique du FVW selon le type de saignement digestif majeur durant l'année avant TAVI (A-1)**

	Saignement par angiodysplasies (n=6)	Saignement par angiodysplasies ou explorations négatives (n=16)	Saignement par angiodysplasies ou explorations négative ou occulte (n=27)	Saignement digestif toute cause (total) (n=35)
Ratio MHPM	$0,54 \pm 0,32$	$0,64 \pm 0,26$	$0,66 \pm 0,23$	$0,65 \pm 0,23$
Déficit en MHPM (ratio $< 1$ ) n, (%)	6 (100)	15 (94)	25 (93)	33 (94,3)
TO-ADP (sec)	$215 \pm 75$	$218 \pm 66$	$219 \pm 72$	$216 \pm 71$

## DISCUSSION

Ce travail est le premier à étudier précisément le risque hémorragique dans une large cohorte de patients porteurs d'un RAO au cours des années précédant la prise en charge interventionnelle par TAVI.

Les résultats principaux sont les suivants :

- le risque hémorragique est élevé surtout l'année avant TAVI ;
- les saignements sont majoritairement d'origine gastro-intestinale et fréquemment récidivants
- les anomalies de multimérisation du FWV sont quasi-constantes avant TAVI
- ces anomalies sont associées au risque hémorragique des patients

---

## **I. Diathèse hémorragique des patients porteurs d'un rétrécissement aortique**

Cette étude a montré que les patients atteints d'un rétrécissement aortique dégénératif étaient à haut risque hémorragique puisque 25% des patients ont présenté un saignement majeur dans les 5 années précédant le TAVI :

L'incidence des saignements majeurs n'était pas constante au cours du temps. Nous avons observé une augmentation brutale du risque de saignement la dernière année avec un nombre de saignement grave passant de 40/an à A-2 à 90/an à A-1 et concernant respectivement 7,2%/an à 13%/an des patients.

On note également un taux de récurrence important au cours de cette dernière année puisque parmi les 52% des patients qui récidivent un saignement majeur, 70% le font la dernière année. Ainsi, les résultats de notre étude suggèrent une augmentation du risque hémorragique associé à l'évolution du rétrécissement aortique.

La diathèse hémorragique des patients porteurs d'un RAO dans les années précédant leur prise en charge n'avait jamais fait l'objet d'une évaluation précise. Dans la littérature, une étude menée dans une cohorte de 400 patients avant TAVI retrouvait un taux très faible d'antécédents de saignement gastro-intestinal à 9,2% (toute gravité confondue) ou d'anémie inexplicable (18). Ce taux est semblable à l'incidence de saignement majeurs digestif l'année avant TAVI notre étude.

## II. Sujets âgés et risque hémorragique

La population la mieux décrite et se rapprochant le plus de celle de ce travail en terme d'âge et de comorbidité est la population de patients souffrant de fibrillation atriale. Il s'agit de patients généralement âgés, sous traitement anticoagulant et porteurs de comorbidités cardiovasculaires. Des études ancillaires des essais thérapeutiques évaluant les anticoagulants oraux ont été réalisées sur des populations de plus de 75 ans et sont très informatives pour apprécier leur risque hémorragique. Le tableau 5 collige les principaux résultats.

**Tableau 5 : Risque hémorragique des anticoagulants chez les patients âgés**

Etude	Traitement	n	Age	Saignement majeur (%/an)	Saignement neurologique (%/an)	Saignement gastro-intestinaux (%/an)
ROCKET-AF(47)		6229				
	Rivaroxaban		>75	4,86	0,66	2,81
	AVK		>75	4,4	0,83	1,66
ARISTOTLE(48)		5678				
	Apixaban		>75	3,33	0,43	ND
	AVK		>75	5,19	1,29	ND
AVERROES(49)		1898				
	Apixaban		>75	2,6	0,6	ND
	ASA		>75	2,2	0,7	ND
	Apixaban	366	>85	4,7	2,9	ND
	ASA		>85	4,9	0,5	ND
ENGAGE AF-TIMI(50)		8474				
	Edoxaban		>75	4	0,5	2,2
	AVK		>75	4,8	1,2	1,7
	Edoxaban faible dose		>75	2,3	0,4	0,6
	Edoxaban pleine dose		>75	4	0,5	1,1
		899				
	Edoxaban faible dose		>85	3,1	0,8	1,3
	Edoxaban pleine dose		>85	5	0,9	2,8
	AVK		>85	8,8	1,6	3,8

Au total, le risque de saignement majeur sous traitement anticoagulant rapporté dans la littérature semble très inférieur à celui des patients de notre cohorte (13% la dernière année

---

avant TAVI alors que seulement 28% étaient sous anticoagulants). Cela suggère qu'au-delà de l'âge et des comorbidités favorisant les saignements, les patients porteurs d'un RAo ont une diathèse hémorragique intrinsèque.

### **III. Anémie et rétrécissement aortique**

L'anémie concernait 59,2% des patients de notre cohorte ce qui était comparable à une étude précédente rapportant 63% d'anémie chez les patients présentant un RAo serré (23). Cependant, cette prévalence élevée est nettement supérieure à celle retrouvée dans une population générale âgée évaluée entre 8 et 25% (8).

La prévalence de l'anémie était plus importante chez les patients ayant présenté un saignement majeur l'année précédant le TAVI (84,5% vs 55,4%). Cette observation était cohérente avec l'origine principalement gastro-intestinale des saignements et suggérait la persistance de saignements occultes. Cependant, nous n'avions pas les données nécessaires pour caractériser la probable carence martiale et le caractère arégénératif de ces anémies dans le groupe de patients avec saignements majeurs.

---

## **IV. Degré de multimérisation du facteur Willebrand et diathèse hémorragique**

Notre cohorte de 291 patients ayant une analyse biologique du FVW est la plus grande décrite à ce jour dans la littérature. La prévalence des anomalies des MHPM du FVW est quasiment universelle dans notre cohorte de patients puisque 92,4% des patients ont un ratio de MHPM < 1 et 63,6% un ratio MHPM<0,8 pour un ratio moyen de 0,71 +/- 0,2. Les études existantes retrouvaient des taux comparables (21)(24)(32).

Dans notre étude nous avons observé une association entre intensité du déficit en MHPM et risque de saignement l'année précédant le TAVI avec un ratio des MHPM significativement plus bas chez les patients ayant présenté un saignement l'année précédant le TAVI. Cette différence reste significative après ajustement sur la prise d'au moins un traitement anti thrombotique et sur la fonction rénale. Aucune étude antérieure n'avait montré dans la littérature une telle association. Cette association suggère que le déficit en MHPM participe au risque hémorragique des patients porteurs d'un RAO. La sténose aortique étant une pathologie progressive évoluant sur plusieurs années et l'intensité du déficit en MHPM du FVW est corrélé à la sévérité de la sténose (19). Notre travail suggère donc que le risque hémorragique croissant observé durant les 5 années précédant le TAVI est lié au développement progressif du déficit en MHPM qui devient maximal quand la sténose est serrée l'année avant TAVI.

## V. Syndrome de Heyde

La prévalence du syndrome de Heyde n'a jamais été estimée avec précision en raison de la difficulté d'établir le diagnostic nécessitant le recours à des explorations endoscopiques (fibroscopie, coloscopie et vidéocapsule) et une analyse multimérique du FVW. Notre étude ne permet pas non plus de déterminer la prévalence du syndrome de Heyde car l'analyse biologique du FVW était postérieure au saignement et tous les patients ayant saigné du tube digestif n'ont pas eu de prélèvement sanguin.

Cependant nous avons pu montrer que dans l'année précédant le TAVI, chez 25% des patients (8/45), les saignements digestifs étaient liés à des angiodysplasies. Les anomalies de multimérisation du FVW étant quasiment universelles dans cette population (100% présentaient un ratio MHPM anormal avec une moyenne à  $0,54 \pm 0,32$ ). On peut considérer qu'au minimum 1,7% des patients (8/446) ont un syndrome de Heyde les mois précédant le TAVI. Une estimation intermédiaire à 3,4% (15/446) est possible en intégrant les saignements sans cause retrouvées après exploration (probable angiodysplasies du grêle non explorées) et l'estimation la plus permissive est à 5,6% en intégrant les saignements occultes (25/446).

Il faut garder en considération que ces estimations sont réalisées sous réserve d'un biais d'échantillonnage puisque tous les patients n'ont pas bénéficié d'un prélèvement sanguin (35/45). On peut également estimer que ce taux est sous-estimé puisque dans notre étude ne sont renseignés que les saignements majeurs transfusés et que de nombreux syndromes de Heyde sont sans doute responsables d'anémie ferriprive par saignements occultes non explorés.

---

## **VI. Rôle causal du FVW dans la genèse des angiodysplasies ou simple facteur favorisant les saignements**

Aucune étude n'a pu jusqu'à présent établir formellement le rôle causal du déficit en MHPM du FVW dans la physiopathologie des angiodysplasies chez les patients porteurs d'un RAo. En effet, les facteurs de risque habituels d'angiodysplasie sont également souvent présents chez les patients porteurs d'un RAo (âge avancé, insuffisance rénale, utilisation de warfarine, ...)(51)(52). De plus nous avons retrouvé un déficit en MHPM chez plus de 90% de notre cohorte alors que seulement 10% ont présenté un saignement digestif majeur l'année avant TAVI et seulement 1.3% liés à des angiodysplasies documentés. Ainsi, les anomalies de l'hémostase primaire induites par le déficit en MHPM du VWF pourraient être seulement un facteur de risque de saignement sur des angiodysplasies préexistantes (15).

Cependant, de nombreuses données plaident pour un rôle direct du déficit en MHPM dans la genèse des saignements digestifs par angiodysplasies.

Une étude américaine épidémiologique de grande ampleur retrouvait dans une population de patients atteints d'une maladie de Willebrand, dont l'âge moyen était de 58 ans, une prévalence d'hémorragie digestive anormalement élevée de 3.7%. L'étiologie la plus fréquemment retrouvée étaient des angiodysplasies (16.3% pour les hémorragies digestives hautes et 19.7% pour les hémorragies digestives basses) (53). Or ces patients ne présentent pas les facteurs de risques habituels d'angiodysplasies.

De plus, les travaux d'Anna Randi ont mis en évidence un potentiel rôle pro-angiogénique du FVW (54). Ces travaux ont été corroborés par Kang et al. qui ont mis en évidence la présence d'angiodysplasies sur des séries autopsiques de patients ayant bénéficié

---

d'une assistance circulatoire (dispositifs également responsables d'un syndrome de Willebrand de type 2A acquis) (55).

## VII. Forces et Limites

Une des forces de ce travail malgré son caractère rétrospectif, était que le recueil des saignements responsables de transfusion (saignement majeur) dans la région des Hauts de France est exhaustif avec date et lieu d'hospitalisation puisqu'il est nécessaire pour procéder à une transfusion de renseigner cette base depuis 1998 sur la région des Hauts de France. Seuls 3% des évènements transfusionnels n'ont pas pu être caractérisés rétrospectivement (transfusions de cause inconnue).

Cependant, notre étude souffre de plusieurs biais sous-estimant le risque de saignements chez les patients porteurs d'un RAO. Les saignements minimes tels que les épistaxis, les ecchymoses, les gingivorragies sont cliniquement pertinents car ils altèrent la qualité de vie des patients et sont sources d'anémie ferriprive chronique. Ces saignements ne sont pas recensés dans notre travail. Notre méthodologie ne nous permettant pas non plus de capturer les saignements les plus graves à l'origine du décès du patient (notamment les saignements neurologiques). Les évènements hémorragiques survenus en dehors de la région ont pu être omis par le recueil de données. Il est également possible que la prise en charge médicale du patient ait entraîné la réalisation de transfusion plus précoce qu'en l'absence de prise en charge médicale, notamment pour anémie liée à un saignement occulte. Ainsi, il n'est pas impossible que comparativement aux années antérieures, l'incidence des saignements majeurs l'année avant TAVI souffre d'un biais de surestimation. Afin de limiter ce potentiel biais, évènements liés à une transfusion à l'admission la veille du TAVI n'ont pas été pris en compte dans les analyses car liés essentiellement à une optimisation pré-opératoire. Ainsi, notre étude mésestime probablement le risque de saignement global des patients porteurs d'un RAO et

n'est pas représentative de l'ensemble de la diathèse hémorragique des patients porteurs d'un RAo.

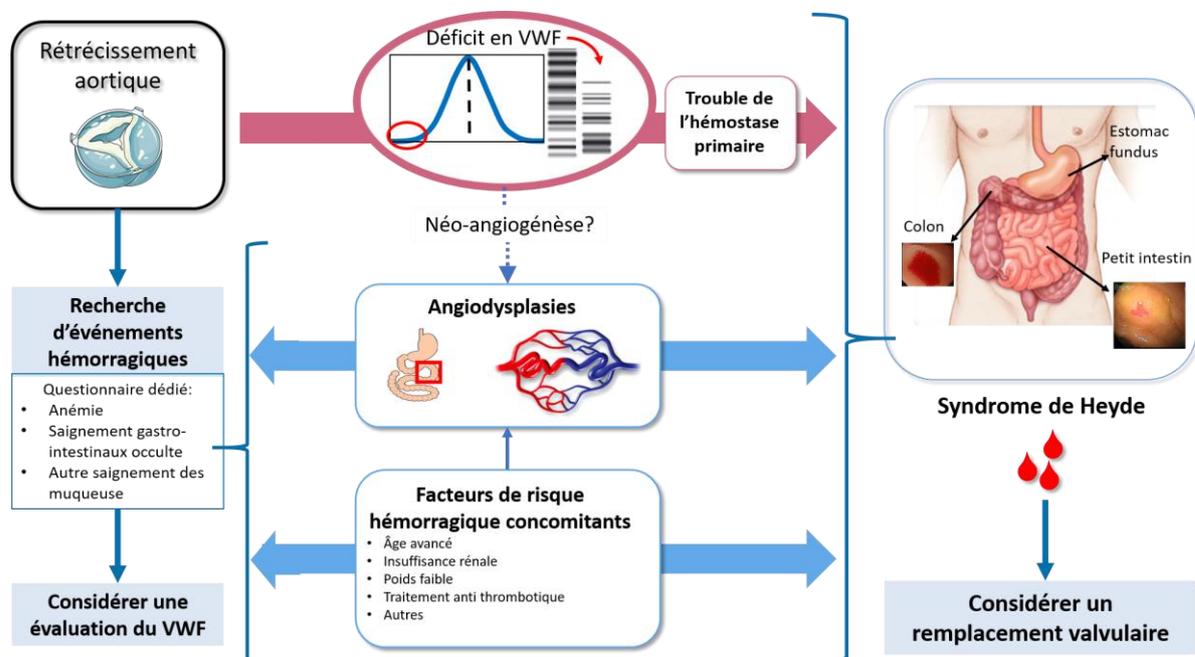
Les patients ont été inclus dans notre cohorte lors de la réalisation du TAVI, ce qui génère un biais de sélection en excluant de principe les patients pris en charge chirurgicalement et les patients traités médicalement. Ainsi notre cohorte ne peut être représentative de l'ensemble des patients porteurs d'un RAo.

Les caractéristiques des patients dans notre étude ainsi que les dosages biologiques ont été recueillis avant la prise en charge TAVI alors même que le RAo était serré et symptomatique. L'absence de données les années précédentes ne permet pas d'évaluer au cours du temps (en dehors de l'année pré-TAVI où nous pouvons estimer que les caractéristiques des patients n'ont pas présenté de modifications importantes) les liens entre les caractéristiques cliniques et biologiques des patients à l'évolution du risque hémorragique.

## VIII. Perspectives

Selon les recommandations actuelles, un remplacement aortique doit être envisagé quand le rétrécissement est serré et symptomatique sous forme d’une dyspnée, d’un angor ou d’une syncope. La diathèse hémorragique n’est actuellement pas reconnue comme une indication opératoire. Notre travail s’inscrit dans une littérature qui suggère fortement que le risque hémorragique de ces patients est important, favorisé par les anomalies de multimérisation du FVW et que le remplacement valvulaire permettrait de corriger ce risque.

Il semble ainsi tout à fait légitime, chez les patients présentant une sténose aortique et des saignements hémorragiques gastro-intestinaux liés à des angiodysplasies, de réaliser une analyse biologique du FVW et de considérer une intervention valvulaire précoce avant que des symptômes cardio-vasculaires apparaissent (figure 9).



**Figure 9 :** Intérêt de la recherche de la diathèse hémorragique et dosage du VWF dans la prise de décision d’un remplacement valvulaire aortique (d’après Van Belle et al, JACC 2019)

Nous envisageons de prolonger l'analyse de notre cohorte en post-TAVI afin de déterminer l'impact de la normalisation (ou non) du profil multimérique du FVW sur le risque de saignements, l'influence du traitement anti-thrombotique post-TAVI et le retentissement clinique à long terme des saignements.

L'analyse des données recueillies dans la cohorte historique HEMORAO constituée de patients porteurs d'une sténose aortique modérée ou sévère ayant bénéficiés d'une analyse du FVW est également prévue et permettra de renforcer nos données.

Enfin, la création d'une large cohorte prospective incluant des patients porteurs d'un RAO asymptomatique semble nécessaire pour asseoir définitivement le lien entre risque hémorragique, sévérité du RAO et anomalies de multimérisation du VWF.

## CONCLUSION

Notre travail a montré que le RAo est associé à un risque hémorragique qui se majore au cours des 5 années précédant le TAVI et devient très élevé l'année précédente, principalement par saignements gastro-intestinaux.

Plus de 90% des patients de notre cohorte qui avaient bénéficiés d'une analyse biologique du FVW présentaient un déficit en MHPM. L'intensité de ce déficit était associée à une majoration du risque de saignement majeur.

Notre étude renforce l'idée que les saignements présentés par les patients atteints de rétrécissement aortique doivent être pris en compte dans la décision de remplacement aortique. Des études sont nécessaires pour démontrer qu'une intervention valvulaire aortique précoce dans l'évolution du RAo permettrait d'interrompre cette diathèse hémorragique et d'améliorer la prise en charge de ces patients présentant des saignements majeurs récidivants.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 21 sept 2017;38(36):2739- 91.
2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet Lond Engl*. 16 sept 2006;368(9540):1005- 11.
3. Everbom GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart Br Card Soc*. mars 2013;99(6):396- 400.
4. Ross John, Braunwald Eugene. Aortic Stenosis. *Circulation*. 1 juill 1968;38(1s5):V- 61.
5. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. avr 1988;9 Suppl E:57- 64.
6. Li L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM, Oxford Vascular Study. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. *Lancet Lond Engl*. 29 2017;390(10093):490- 9.
7. Joosten E. Iron deficiency anemia in older adults: A review. *Geriatr Gerontol Int*. 2018;18(3):373- 9.
8. EVALUATION AND MANAGEMENT OF ANEMIA IN THE ELDERLY [Internet]. [cité 20 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4289144/>
9. Retter A, Wyncoll D, Pearse R, Carson D, McKechnie S, Stanworth S, et al. Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *Br J Haematol*. févr 2013;160(4):445- 64.
10. Clere-Jehl R, Schaeffer M, Vogel T, Kiesmann M, Pasquali J-L, Andres E, et al. Upper and lower gastrointestinal endoscopies in patients over 85 years of age. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 3 nov 2017 [cité 20 mai 2019];96(44). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5682804/>
11. Gastrointestinal Bleeding in Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 24 juill 1958;259(4):196- 196.
12. Schwartz B. Additional Note on Bleeding in Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 1958;259(9):456- 456.
13. Pate GE, Mulligan A. An epidemiological study of Heyde's syndrome: an association between aortic stenosis and gastrointestinal bleeding. *J Heart Valve Dis*. sept

- 2004;13(5):713- 6.
14. Boss EG, Rosenbaum JM. Bleeding from the right colon associated with aortic stenosis. *Am J Dig Dis.* mars 1971;16(3):269- 75.
  15. Veyradier A, Balian A, Wolf M, Giraud V, Montembault S, Obert B, et al. Abnormal von Willebrand factor in bleeding angiodysplasias of the digestive tract. *Gastroenterology.* févr 2001;120(2):346- 53.
  16. Pate GE, Chandavimol M, Naiman SC, Webb JG. Heyde's syndrome: a review. *J Heart Valve Dis.* sept 2004;13(5):701- 12.
  17. Regula J, Wronska E, Pachlewski J. Vascular lesions of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22(2):313- 28.
  18. Godino C, Lauretta L, Pavon AG, Mangieri A, Viani G, Chieffo A, et al. Heyde's Syndrome Incidence and Outcome in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Coll Cardiol.* 12 févr 2013;61(6):687- 9.
  19. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, et al. Acquired von Willebrand Syndrome in Aortic Stenosis. *N Engl J Med.* 24 juill 2003;349(4):343- 9.
  20. Yoshida K, Tobe S, Kawata M, Yamaguchi M. Acquired and reversible von Willebrand disease with high shear stress aortic valve stenosis. *Ann Thorac Surg.* févr 2006;81(2):490- 4.
  21. Casonato A, Sponga S, Pontara E, Cattini MG, Basso C, Thiene G, et al. von Willebrand factor abnormalities in aortic valve stenosis: Pathophysiology and impact on bleeding. *Thromb Haemost.* juill 2011;106(1):58- 66.
  22. Tamura T, Horiuchi H, Imai M, Tada T, Shiomi H, Kuroda M, et al. Unexpectedly High Prevalence of Acquired von Willebrand Syndrome in Patients with Severe Aortic Stenosis as Evaluated with a Novel Large Multimer Index. *J Atheroscler Thromb.* 2015;22(11):1115- 23.
  23. Nagao K, Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, et al. Anemia in Patients with Severe Aortic Stenosis. *Sci Rep [Internet].* 13 févr 2019 [cité 10 juin 2019];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6374463/>
  24. Marggraf O, Schneppenheim S, Daubmann A, Budde U, Seiffert M, Reichenspurner H, et al. Correction of acquired von Willebrand syndrome by transcatheter aortic valve implantation. *J Invasive Cardiol.* déc 2014;26(12):654- 8.
  25. Schödel J, Oberfell A, Maass AH. Severe aortic valve stenosis and nosebleed. *Int J Cardiol.* 21 août 2007;120(2):286- 7.
  26. Warkentin TE, Moore JC, Morgan DG. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the link? *Lancet Lond Engl.* 4 juill 1992;340(8810):35- 7.
  27. Ramsay DM, Buist TA, Macleod DA, Heading RC. Persistent gastrointestinal bleeding due to angiodysplasia of the gut in von Willebrand's disease. *Lancet Lond Engl.* 7 août

- 1976;2(7980):275- 8.
28. Simone JV, Cornet JA, Abildgaard CF. Acquired von Willebrand's Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. *Blood*. 1 juin 1968;31(6):806- 12.
  29. Veyradier A, Jenkins CS, Fressinaud E, Meyer D. Acquired von Willebrand syndrome: from pathophysiology to management. *Thromb Haemost*. août 2000;84(2):175- 82.
  30. Weinstein M, Ware JA, Troll J, Salzman E. Changes in von Willebrand factor during cardiac surgery: effect of desmopressin acetate. *Blood*. juin 1988;71(6):1648- 55.
  31. Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, Budde U, van Genderen PJ, Mohri H, et al. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thromb Haemost*. août 2000;84(2):345- 9.
  32. Bolliger D, Dell-Kuster S, Seeberger MD, Tanaka KA, Gregor M, Zenklusen U, et al. Impact of loss of high-molecular-weight von Willebrand factor multimers on blood loss after aortic valve replacement. *Br J Anaesth*. mai 2012;108(5):754- 62.
  33. Lenting PJ, Casari C, Christophe OD, Denis CV. von Willebrand factor: the old, the new and the unknown. *J Thromb Haemost*. 1 déc 2012;10(12):2428- 37.
  34. Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem*. 1998;67:395- 424.
  35. Springer TA. von Willebrand factor, Jedi knight of the bloodstream. *Blood*. 28 août 2014;124(9):1412- 25.
  36. King RM, Pluth JR, Giuliani ER. The association of unexplained gastrointestinal bleeding with calcific aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*. nov 1987;44(5):514- 6.
  37. Thompson JL, Schaff HV, Dearani JA, Park SJ, Sundt TM, Suri RM, et al. Risk of recurrent gastrointestinal bleeding after aortic valve replacement in patients with Heyde syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1 juill 2012;144(1):112- 6.
  38. Soran H, Lewis M, Whorwell PJ. Bleeding angiodysplasia: should we concentrate more on the aortic valve than on the bowel? *Int J Clin Pract*. mars 2002;56(2):155- 6.
  39. Van Belle E, Rauch A, Vincent F, Robin E, Kibler M, Labreuche J, et al. Von Willebrand Factor Multimers during Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 28 juill 2016;375(4):335- 44.
  40. Spangenberg T, Budde U, Schewel D, Frerker C, Thielsen T, Kuck K-H, et al. Treatment of acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis with transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 27 avr 2015;8(5):692- 700.
  41. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. nov 2012;42(5):S45-60.
  42. Hicks Karen A., Stockbridge Norman L., Targum Shari L., Temple Robert J. Bleeding

- Academic Research Consortium Consensus Report. *Circulation*. 14 juin 2011;123(23):2664- 5.
43. Warkentin TE, Moore JC, Anand SS, Lonn EM, Morgan DG. Gastrointestinal bleeding, angiodysplasia, cardiovascular disease, and acquired von Willebrand syndrome. *Transfus Med Rev*. oct 2003;17(4):272- 86.
  44. Studt JD, Budde U, Schneppenheim R, Eisert R, von Depka Prondzinski M, Ganser A, et al. Quantification and facilitated comparison of von Willebrand factor multimer patterns by densitometry. *Am J Clin Pathol*. oct 2001;116(4):567- 74.
  45. Rauch A, Caron C, Vincent F, Jeanpierre E, Ternisien C, Boisseau P, et al. A novel ELISA-based diagnosis of acquired von Willebrand disease with increased VWF proteolysis. *Thromb Haemost*. 02 2016;115(5):950- 9.
  46. Lordkipanidzé M, Pharand C, Nguyen TA, Schampaert E, Palisaitis DA, Diodati JG. Comparison of four tests to assess inhibition of platelet function by clopidogrel in stable coronary artery disease patients. *Eur Heart J*. 1 déc 2008;29(23):2877- 85.
  47. Halperin Jonathan L., Hankey Graeme J., Wojdyla Daniel M., Piccini Jonathan P., Lokhnygina Yuliya, Patel Manesh R., et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared With Warfarin Among Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 8 juill 2014;130(2):138- 46.
  48. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 21 juill 2014;35(28):1864- 72.
  49. Ng KH, Shestakovska O, Connolly SJ, Eikelboom JW, Avezum A, Diaz R, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in the elderly: a subgroup analysis from the AVERROES trial. *Age Ageing*. 1 janv 2016;45(1):77- 83.
  50. Kato Eri Toda, Giugliano Robert P., Ruff Christian T., Koretsune Yukihiro, Yamashita Takeshi, Kiss Robert Gabor, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc*. 5(5):e003432.
  51. Karagiannis S, Goulas S, Kosmadakis G, Galanis P, Arvanitis D, Boletis J, et al. Wireless capsule endoscopy in the investigation of patients with chronic renal failure and obscure gastrointestinal bleeding (preliminary data). *World J Gastroenterol*. 28 août 2006;12(32):5182- 5.
  52. Holleran G, Hall B, Hussey M, McNamara D. Small bowel angiodysplasia and novel disease associations: a cohort study. *Scand J Gastroenterol*. avr 2013;48(4):433- 8.
  53. Tsagianni A, Comer DM, Yabes JG, Ragni MV. Von Willebrand disease and gastrointestinal bleeding: A national inpatient sample study. *Thromb Res*. juin 2019;178:119- 23.

54. Randi AM. Endothelial dysfunction in von Willebrand disease: angiogenesis and angiodyplasia. *Thromb Res.* 1 mai 2016;141:S55- 8.
55. Kang J, Hennessy-Strahs S, Kwiatkowski P, Bermudez CA, Acker MA, Atluri P, et al. Continuous-Flow LVAD Support Causes a Distinct Form of Intestinal Angiodysplasia. *Circ Res.* 29 sept 2017;121(8):963- 9.

**AUTEUR :** SPILLEMAEKER Hugues:

**Date de Soutenance :** 19/06/2019

**Titre de la Thèse :** Caractérisation de la diathèse hémorragique des patients atteints d'un rétrécissement aortique avant remplacement valvulaire transcathéter.

**Thèse - Médecine - Lille 2019**

**Cadre de classement :** *Cardiologie et maladies hémorragiques*

**DES + spécialité :** Cardiologie et maladies vasculaires

**Mots-clés :** Rétrécissement aortique, TAVI, hémorragies, facteur von Willebrand

**Résumé :**

**Introduction :** Les patients souffrant de rétrécissement aortique serré (RAo) pourraient présenter un risque de saignement augmenté notamment d'origine digestive. L'augmentation des forces de cisaillement liées à la sténose favorise le déficit en multimères de haut poids moléculaire (MHPM) du facteur Willebrand (FWV) (syndrome de Willebrand acquis de type 2A). L'objectif de ce travail est de décrire la diathèse hémorragique des patients atteints d'un RAo les années précédant leur prise en charge par remplacement valvulaire aortique transcathéter (TAVI) et d'identifier les facteurs de risques clinique et biologique.

**Méthode :** Etude rétrospective sur une cohorte de patients pris en charge par TAVI. Recueil de l'historique transfusionnel des patients et des saignements majeurs (SM) dans les 5 ans avant procédure. Analyse des caractéristiques clinique, échographique et biologique du FWV avant TAVI selon la survenue de saignements majeurs (classification BARC  $\geq 3$ ).

**Résultats :** Parmi les 446 patients, 25% (n=112) ont présenté un SM dans les 5 ans avant TAVI. Sur les 291 patients ayant une analyse biologique du FWV, 93% avaient un déficit en MHPM. Nous avons observé une majoration des SM avec 130 événements l'année avant TAVI (A-1). L'incidence du nombre de patients présentant un SM augmentait fortement passant de 7,2% (n=32) l'avant dernière année à 13,0% (n=58) à A-1. Les saignements A-1 étaient principalement de type gastro-intestinal (83%). Les patients ayant présenté un SM A-1 recevaient plus fréquemment  $\geq 1$  traitement anti thrombotique (93,1% vs 79,6% ; p=0,027) et avaient un déficit plus important en MHPM ( $0,64 \pm 0,22$  vs  $0,72 \pm 0,21$  p=0,011). Après régression logistique et ajustement sur la prise de traitement anti-thrombotique, nous avons observé que le ratio des MHPM était associé au risque de SM (OR=0,170; (0,033–0,846); p=0,030).

**Conclusion :** Nous avons observé un risque hémorragique élevé, principalement gastro-intestinal et dans l'année précédant le TAVI. Plus de 90% des patients présentaient un déficit en MHPM. L'intensité de ce déficit apparaît associée à une majoration du risque de SM. L'augmentation du risque hémorragique au cours des 5 années précédant l'intervention est parallèle à l'évolution de la valvulopathie et du déficit consécutif en MHPM.

De nouvelles études sont nécessaires pour évaluer si une intervention valvulaire aortique précoce pourrait contrôler la diathèse hémorragique et améliorer la prise en charge de ces patients.

**Composition du Jury :**

<b>Président :</b>	<b>Monsieur le Professeur Eric VAN BELLE</b>
<b>Assesseurs :</b>	<b>Madame la Professeur Sophie SUSEN</b>
	<b>Monsieur le Professeur Francis JUTHIER</b>
<b>Directeur de Thèse :</b>	<b>Monsieur le Docteur Flavien VINCENT</b>