



Thromboembolie et hémorragie majeure chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire mécanique au Centre Cardiaque de Shisong, Cameroun : à propos de six cas.

Thromboembolism and major bleeding in patients with mechanical valve prosthesis at the Cardiac of Shisong, Cameroon: about six cases.

Ngo Yon LC^{1,2*}, Mve Mvondo C^{1,2,3}, Tsague Kengni HN^{1,4}, Kobe ZF¹, M'baye Salissou SM⁵, Ngatchou Djomo W², Ngowe Ngowe M².

Mots-clés

Prothèse valvulaire mécanique, thromboembolie, hémorragie, chirurgie cardiaque, Afrique Subsaharienne.

Résumé

Introduction : Les patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques (PVM) sous anticoagulation orale (AO) présentent un risque accru de complications hémorragiques et thromboemboliques. L'objectif de cette étude est d'analyser les caractéristiques cliniques et évolutives des patients ayant subi un remplacement valvulaire mécanique (RVM) avec des complications thromboemboliques (TE) ou hémorragiques sous AO.

Patients et méthodes : Nous avons réalisé une étude descriptive et rétrospective entre novembre 2020 et décembre 2022 sur 6 patients présentant des complications thromboemboliques et hémorragiques, opérés pour RVM au Centre Cardiaque de Shisong. Les données cliniques, paracliniques et les résultats chirurgicaux ont été revus et une analyse statistique descriptive a été réalisée.

Résultats : Au total, 39 patients ont subi un remplacement valvulaire mécanique durant la période d'étude. Parmi eux, 6 patients ont présenté une complication thromboembolique et/ou hémorragique, soit une fréquence de 15,4 %. L'âge médian au moment de la chirurgie était de 29 ans (IIQ 17-31). L'AO utilisé était l'acénocoumarol et la dose quotidienne médiane était de 4 mg (IIQ 3,3-4,0). La médiane du rapport international normalisé (INR) à la sortie était de 3,5 (IIQ 3,00-4,15). Le délai médian entre la sortie et la survenue de l'événement thromboembolique ou hémorragique était de 2,5 mois (IIQ 1,25-3,75). Un déficit neurologique et une altération de la conscience étaient les raisons d'admission aux urgences pour 100 % des cas. Des complications hémorragiques majeures et TE sont survenues respectivement chez 5 patients (83,3 %) et 1 patient (16,7 %). À l'admission, les valeurs d'INR collectées étaient supérieures aux plages cibles pour 5 (83,3 %) patients et ceux-ci sont décédés d'une hémorragie intracrânienne pendant l'hospitalisation.

Conclusion : Cette étude montre un contrôle insuffisant de l'anticoagulation chez les jeunes patients porteurs de PVM dans un pays en développement. Améliorer la prise en charge des patients avec des valves mécaniques reste une préoccupation essentielle dans le suivi de ces derniers et est nécessaire pour réduire le fardeau des complications dans cette population.

Keywords

Abstract

Mechanical valve prosthesis, thromboembolic, hemorrhagic, cardiac surgery, sub-Saharan Africa.

Background: Patients with Mechanical Heart Valves (MHVs) on oral anticoagulation (OAC) have an increased risk of bleeding and thromboembolic complications. The purpose of this study is to analyze the clinical and evolutive characteristics of patients underwent mechanical valve replacement (MVR) with thromboembolic (TE) or hemorrhagic events in OAC.

Patients and methods: We made a retrospective study between November 2020 to December 2022 on 6 patients with TE and hemorrhagic complications, operated on for MVR at the Shisong Cardiac Center. Clinical patterns, paraclinical data and surgical outcomes were reviewed and descriptive statistical analysis done.

Results: A total of 39 patients underwent valve replacement with MHVs during the study period. Of these, 6 patients had a thromboembolic and/or hemorrhagic complication, representing a frequency of 15.4%. The median age at surgery was 29 years (IQR 17-31). The OAC was acenocoumarolo and the median daily dose was 4 mg (IQR 3.3-4.0). The median of international normalized ratio (INR) at discharge was 3.5 (IQR 3.00-4.15). The median time between discharge and the TE or hemorrhagic event occurred was 2.5 months (IQR 1.25-3.75). Neurological deficit and altered consciousness were the reasons for admission to the emergency room for 100% of the cases. Major hemorrhagic and TE complications occurred in 5 patients (83.3%) and 1 patient (16.7%), respectively. On admission, the INR values collected were above the target ranges for 5 (83.3%) patients and these died from intracranial hemorrhage during hospitalization.

Conclusions: This study shows the poorly anticoagulation control in young patients with MHVs in a developing country. Improving the care of patients with mechanical valves, remains an essential concern in the follow up and necessary to reduce the burden of complications in this population.

Introduction

La principale indication de chirurgie cardiaque dans les pays en développement reste la cardiopathie rhumatismale, la cause la plus fréquente de maladie valvulaire à l'échelle mondiale. Sa prévalence est mal connue, mais on estime à plus de 39 millions le nombre de patients atteints de cette maladie dans le monde, provoquant environ 300 000 décès par an [1]. La maladie cardiaque rhumatismale affecte les jeunes et conduit le plus souvent à un remplacement de valve. Les prothèses valvulaires mécaniques (PVM) sont préférées aux prothèses biologiques chez de nombreux patients subissant un remplacement de valve en raison de leur longévité [2]. Les PVM augmentent le risque de complications thromboemboliques et nécessitent un traitement anticoagulant oral à vie avec des antagonistes de la vitamine K (AVK) en prophylaxie contre les événements

thromboemboliques, encadré par une fenêtre thérapeutique étroite [3,4].

Affiliations :

¹Département de chirurgie Cardiothoracique et Vasculaire, Hôpital Général de Yaoundé, Yaoundé, Cameroun

²Département de Chirurgie, Faculté de Médecine et de Sciences Pharmaceutiques, Université de Douala, Douala, Cameroun.

³St Elizabeth Catholic General Hospital Shisong, Centre Cardiaque de Shisong, Kumbo, Cameroun

⁴Département des Sciences Cliniques, Faculté de Médecine et de Sciences Pharmaceutiques, Université de Douala, Douala, Cameroun.

⁵Département de Cardiologie, Hospital National de Zinder, Université André Salifou, Niger

*Auteur Correspondant : Laurence Carole Ngo Yon, MD. lc_yon@yahoo.fr ; 00237 655 683041

Dans certains contextes, il peut être difficile d'atteindre l'intervalle thérapeutique souhaité sans risque excessif de saignement ou d'événements thrombotiques. Par conséquent, les patients porteurs de PVM sous anticoagulation orale présentent un risque accru de complications hémorragiques et thromboemboliques. L'inci-dence des saignements majeurs chez ces patients varie de 0,34 à 2,91 pour 100 patient-années [5,6]. En l'absence de traitement antithrombotique chez les patients porteurs de PVM, le risque d'événement thromboembolique est d'environ 4 pour 100 patient-années. Ce risque est réduit à 1 pour 100 patient-années avec les anticoagulants oraux [7]. Le manque de données sur ce sujet dans notre contexte a motivé cette étude, dont l'objectif était d'analyser les caractéristiques cliniques et évolutives des patients ayant subi un remplacement de valve mécanique (RVM) présentant des événements thromboemboliques ou hémorragiques sous anticoagulation orale.

Matériels et méthode

Nous avons mené une étude rétrospective transversale de novembre 2020 à décembre 2022 au Centre Cardiaque de Shisong. La population d'étude était composée de patients ayant subi une chirurgie valvulaire cardiaque.

Nous avons utilisé une méthode d'échantillonnage non probabiliste, avec un recrutement consécutif et exhaustif des dossiers médicaux des patients répondant aux critères d'éligibilité. Nous avons inclus dans l'étude tous les patients ayant subi un remplacement de valve avec prothèse mécanique présentant une complication thromboembolique et/ou hémorragique, et donc les dossiers médicaux contenaient une échocardiographie pour le diagnostic médical, des données opératoires et postopératoires, ainsi que des informations sur le traitement anticoagulant. Nous avons exclu

les patients dont les dossiers étaient inexploitable (figure 1).

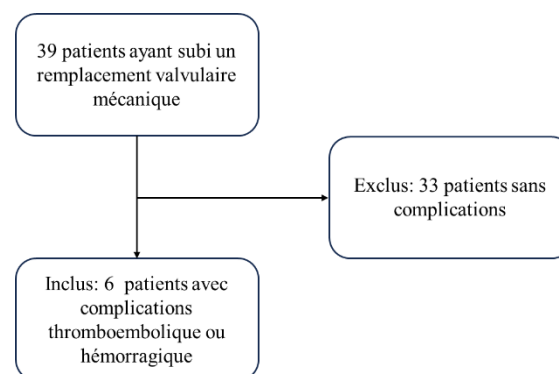


Figure 1 : Diagramme d'inclusion des participants

Un formulaire de collecte de données standardisée a été utilisé pour recueillir les informations sociodémographiques telles que l'âge, le genre et la région d'origine, les informations sur la symptomatologie, les informations cliniques et paracliniques incluant le statut de la coagulation, la fonction rénale et hépatique, ainsi que les résultats électrocardiographiques et échocardiographiques.

Les données sur les procédures opératoires et postopératoires ainsi que les résultats ont également été recueillis.

En période postopératoire, l'objectif de l'International Normalized Ratio (INR) était compris entre 2,5 et 3,5, les résultats des tests effectués quelques heures avant la visite, et la fréquence de surveillance de l'INR était d'une à deux fois par mois, selon les besoins de suivi.

Les complications thromboemboliques incluaient l'accident vasculaire cérébral ischémique, l'attaque ischémique transitoire, l'infarctus du myocarde, et les saignements majeurs étaient définis comme des saignements évidents entraînant une diminution du taux d'hémoglobine d'au moins 2 g/dl ou la transfusion d'au moins deux unités de concentrés globulaires rouges, survenant à un site critique tel que intracrânien, intraspinal, intra-oculaire, rétropéritonéal, intra-articulaire ou péricardique, ou intramusculaire avec

syndrome de compartiment [8]. La mortalité précoce a été déterminée et définie comme un décès survenant ≤ 30 jours après l'événement.

Le comité d'examen institutionnel a approuvé l'étude, et le formulaire de consentement a été levé pour cette étude rétrospective.

Analyse statistique

Les données ont été saisies à l'aide d'Excel 2007, et des analyses statistiques descriptives standard ont été effectuées à l'aide du logiciel R version 4.1.1 (R Foundation). Les variables qualitatives ont été exprimées en fréquences et proportions, tandis que les variables quantitatives ont été présentées sous forme de médiane avec leur intervalle interquartile (IIQ). Les résultats ont été présentés dans le texte et sous forme de tableaux, puis analysés, commentés et discutés.

Résultats

Pendant la période d'étude, au total de 39 patients ont subi un remplacement de valve

Tableau I : Les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et paracliniques de la population d'étude, données opératoires et postopératoires.

Variables	Valeur
Age	Age (ans), médian (IIQ)
	29 (17-31)
Sexe; Sex ratio=1	Féminin n (%)
	3 (50)
	Masculin n (%)
	1
Région	Zone rurale, n (%)
	4 (66.7)
	Zone urbaine, n (%)
	2 (33.3)
Étiologie	Rhumatismale n (%)
	5 (46,4)
	Endocarditique n (%)
	1 (16.7)
Symptômes	Dyspnée
	NYHA II n (%)
	1 (16.7)
	NYHA III n (%)
	4 (66.6)
	NYHA IV n (%)
	1 (16.7)
Caractéristiques électrocardiographiques	Rythme sinusal, n (%)
	5 (83.3)
	Fibrillation atriale n (%)
	1 (16.7)
Type d'intervention	Remplacement VM + annuloplastie VT, n (%)
	3 (50,0)
	Remplacement VMA + ERA n (%)
	2 (33,3)
	Remplacement VMA + annuloplastie VT, n (%)
	1 (16,7)
Données opératoires et post-opératoires	Temps de circulation extracorporelle (minutes) médiane (IIQ)
	147 (103.5-186.0)
	Temps de clampage aortique (minutes), médiane (IIQ)
	84 (60.0-120.75)
	Temps de ventilation assistée (heures), médiane (IIQ)
	2.5 (2.0-9.75)
	Total saignement (ml), médiane (IIQ)
	775 (575-1148)
	Transfusion sanguine (ml) médiane (IIQ)
	1250 (437-1500)
	Durée d'hospitalisation en USI (heures), médiane (IIQ)
	86 (67.0-89.25)
	Durée d'hospitalisation (jours), médiane (IIQ)
	7 (6.8-8.9)

IIQ : intervalle interquartile, NYHA : New York Heart Association, VM : valvulaire mitrale, VT: valve tricuspide, VMA : valvulaire mitro-aortique, ERA: Elargissement de la racine aortique, USI: Unité de Soins Intensifs.

avec des PVM et 6 d'entre eux ont présenté une complication thromboembolique et/ou hémorragique, soit une fréquence de 15,4% (**Figure 1**). Parmi les 6 patients ayant eu des événements thromboemboliques et hémorragiques, 3 étaient des femmes avec un ratio de sexe de 1. L'âge médian des patients au moment de la chirurgie était de 29 ans (IIQ 17-31). Le principal symptôme avant la chirurgie était la dyspnée à l'effort, et 5 patients (83,3%) se trouvaient en classe fonctionnelle III ou IV de la New York Heart Association (NYHA). La fibrillation auriculaire était présente chez 1 patient (16,7%) à l'admission. Les étiologies valvulaires étaient rhumatismales (n=5, 83,3%) et endocarditique (n=1, 16,7%). Quatre patients (66,7%) présentaient une maladie à double valve et 2 (33,3%) une maladie à triple valve. Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients sont rapportées dans le

Tableau I.

Concernant les interventions chirurgicales, 3 (50,0%) ont été des remplacements mitraux et réparations de la valve tricuspide, 2 (33,3%) des remplacements mitro-aortiques et élargissement de la racine aortique, et 1 (16,7%) un remplacement mitro-aortique et réparation de la valve tricuspide. Trois interventions (50%) étaient des réinterventions. Tous les patients (100%) ont reçu une prothèse mécanique On-X. Toutes nos interventions se sont déroulées sous circulation extra-corporelle (CEC) avec clampage aortique après une sternotomie médiane. La durée médiane de circulation extracorporelle (CEC) et de clampage aortique était respectivement de 147 minutes (IIQ 103,5-186,0) et 84 minutes (IIQ 60,0-120,75). La plupart des patients ont été extubés dans la

première journée avec une durée médiane d'intubation de 2,5 heures (IIQ 2,0-9,7). La durée médiane de séjour en unité de soins intensifs était de 86 heures (IIQ 67,0-89,3), et la durée médiane d'hospitalisation était de 7 jours (IIQ 6,8-8,9). Les données opératoires et postopératoires sont présentées dans le **Tableau I**.

Tous les patients ont été traités par anticoagulants oraux (AO) avec de l'acenocoumarol, et la médiane de la dose quotidienne était de 4 mg (IIQ 3,3-4,0). La valeur médiane de l'INR à la sortie était de 3,5 (IIQ 3,00-4,15). Les données de laboratoire avant la sortie sont rapportées dans le **Tableau II**.

Tableau II : Les données hémato-biochimiques de la population d'étude à la sortie d'hospitalisation.

Variable	Valeur
Dose journalière d'Acenocoumarolo (mg), médiane (IIQ)	4 (3.3-4.0)
INR à la sortie, médiane (IIQ)	3.5 (3.00-4.15)
Délai d'apparition des complications (mois), médiane (IIQ)	2.5 (1.25-3.75)
NFS avant la sortie	
Globules blancs ($\times 10^9/L$), médiane (IIQ)	9.8 (9.3-11.06)
Globules rouges ($\times 10^{12}/L$), médiane (IIQ)	3.2 (3.03-3.26)
Hémoglobine (g/L), médiane (IIQ)	9.8 (9.5-10.4)
Plaquettes ($\times 10^9/L$), médiane (IIQ)	180 (155.2-195.8)
Fonction rénale avant la sortie	
Urée (g/L), médiane (IIQ)	0.29 (0.25-0.32)
Créatinine (mg/L), médiane (IIQ)	8.3 (8.2-9.9)
Fonction hépatique avant la sortie	
Aspartate Aminotransférase (UI/L), médiane (IIQ)	56.4 (53.4-59.0)
Alanine aminotransférase (UI/L), médiane (IIQ)	42.7 (26.8-50.8)
Bilirubine totale (mg/L), médiane (IIQ)	21.05 (16.9-22.4)
Bilirubine directe (mg/L), médiane (IIQ)	8.1 (4.8-9.6)

IIQR: intervalle interquartile, INR: International Normalised Ratio, NFS: numération formule sanguine.

Le délai médian entre la sortie et la survenue de l'événement thromboembolique ou hémorragique était de 2,5 mois (IIQ 1,25-3,75). Les motifs d'admission aux urgences étaient principalement un déficit neurologique et une altération de la conscience, survenus respectivement chez 6 (100%) et 5 (83,3%) des patients (**Tableau III**). À l'admission aux urgences, aucun des patients n'avait récemment

mesuré l'INR et n'était surveillé régulièrement. Les valeurs d'INR collectées ont montré l'INR médian était de 12,5 (IIQ 10,5-14,5) pour l'ensemble des patients. Des événements hémorragiques majeurs sont survenus chez 5 patients (83,3%), principalement au niveau du système nerveux central, dans la région occipitale (**Figure 2**) et le système ventriculaire. Un événement thromboembolique est survenu

chez 1 patient (16,7%), avec l'INR inférieur à 2,0. Les 5 patients (83,3%), dont les valeurs d'INR étaient supérieures à la plage cible, sont décédés d'une hémorragie intracrânienne pendant l'hospitalisation, malgré l'administration de vitamine K et de plasma frais congelé pour antagoniser l'anticoagulation. Tous les décès enregistrés sont survenus dans les 24 heures suivant l'admission. La mortalité à 30 jours de la cohorte était de 83,3% (5/6).

Tableau III : Caractéristiques paracliniques de la population d'étude après les complications thromboemboliques et hémorragiques, type de lésion et l'issue.

Variable	Valeur
Patient avec INR récent, n (%)	0 (0)
INR aux urgences, médiane (IIQ)	12.5 (10.5-14.5)
Présentation clinique aux urgences	
Déficit neurologique, n (%)	6 (100)
Altération de la conscience n (%)	5 (83.3)
Type de lésion	
AVC hémorragique, n (%)	5 (83.3)
AVC ischémique, n (%)	1 (16.7)
Issue	
Décès, n (%)	5 (83.3)
Favorable, n (%)	1 (16.7)
INR: International Normalised Ratio, IIQ: intervalle interquartile, AVC: accident vasculaire cérébral.	

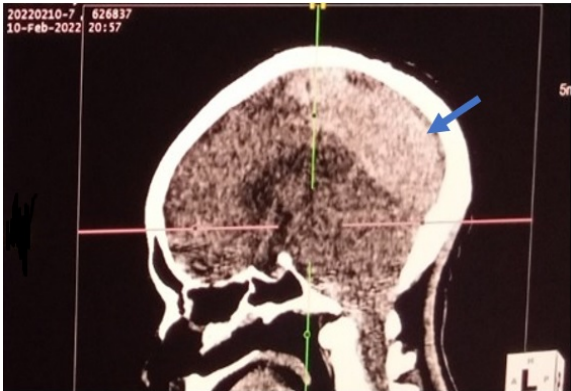


Figure 2 : Image tomодensitométrie cérébrale sagittale à l'admission montrant une hémorragie pariéto-occipitale (flèche).

Discussion

Les patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques nécessitent d’une anticoagulation à vie en raison du potentiel élevé des évènements thromboemboliques. Cette étude visait à évaluer les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et évolutives des patients présentant des complications thromboemboliques et hémorragiques sous AVK après remplacement valvulaire par PVM. La prévalence des complications thromboemboliques et hémorragiques était de 15,4% dans notre population, similaire aux résultats de Huang J et al., qui ont rapporté des taux d'évènements thromboemboliques de 13,1% et 14,3% respectivement dans les groupes de remplacement de valve aortique et mitrale, ainsi que des taux d'évènements hémorragiques de 22,8% et 24,6% respectivement [9].

Les patients de notre étude étaient comparables en âge à ceux d'autres études africaines décrivant les résultats après remplacement valvulaire par PVM [10]. Ceci peut être expliqué par le fait que la maladie rhumatismale cardiaque est une cause majeure de morbidité cardiovasculaire chez les enfants et les jeunes adultes des pays à faible et moyen revenu.

La dose optimale de l'anticoagulation chez les patients avec PVM fait l'objet de plusieurs lignes directrices. En 1994, l'American Heart Association a recommandé un régime d'anticoagulation moins intensif avec des valeurs de l'INR entre 2,5 et 3,5 [11]. Il existe de bonnes preuves que la thérapie par AVK, ciblée sur un INR de 2,5 (plage de 2,0 à 3,0), est associée à un risque plus faible de saignement que la thérapie ciblée sur un INR > 3,0 [12]. Le contrôle de l'INR reste un défi dans les pays en développement. Le médian de l'INR à la sortie d'hospitalisation après chirurgie cardiaque dans notre population était de 3,5 respectant les directives pour la gestion des patients atteints de maladies valvulaires cardiaques (13).

Cependant, sans un suivi régulier et un contrôle adéquat de l'INR, des complications hématologiques sont parfois inévitables. Les complications thromboemboliques et hémorragiques surviennent le plus souvent au cours des 6 premiers mois après l'opération, le risque diminue par la suite et reste constant pendant des années [14,15]. Dans notre étude, le délai médian de survenue des événements était de 2,5 mois. Dans notre pratique, pour les patients avec un contrôle stable de l'INR, il est recommandé une visite de suivi cinq à six semaines après la sortie de l'hôpital avec un contrôle de l'INR. Tous nos patients, à leur admission aux urgences, n'avaient pas eu de mesure récente de l'INR et n'étaient pas surveillés régulièrement. Cela pourrait s'expliquer par le fait que nos patients provenaient principalement de zones rurales, comme indiqué par leur district de résidence, qui souvent manque d'infrastructures sanitaires adéquates, et le fait que les patients continuaient leur traitement anticoagulant après la sortie de l'hôpital, sans surveillance de l'INR et donc sans possibilité d'ajustement thérapeutique. Le manque de contrôle de l'INR pourrait également être lié à un niveau potentiellement faible d'éducation, bien que malheureusement, cette information n'ait pas été documentée dans les dossiers des patients. Notre étude a enregistré un taux de complications hémorragiques de 83,3% et un taux de complications thromboemboliques de 16,7%. Le site commun de saignement était le système nerveux central. Ces résultats diffèrent de ceux rapportés par Chan et al., où le site de saignement le plus fréquent était gastro-intestinal, suivi de saignements systémiques [16]. De même, dans notre étude, en cas d'hémorragie, la valeur de l'INR au moment de l'événement clinique était supérieure aux valeurs recommandées. Pour les événements thromboemboliques, il existe deux principales complications thrombotiques : thrombus de la valve entraînant une défaillance valvulaire et

embolisation vers le cerveau et d'autres organes, en particulier chez les patients mal anticoagulés. Dans notre étude, l'événement thromboembolique est survenu chez 1 patient avec un INR inférieur à 2,0.

Comme dans la littérature, les événements hémorragiques dans notre étude ont été gérés avec de la vitamine K et du plasma frais congelé pour antagoniser l'anticoagulation dans tous les cas [17,18]. La réintroduction de l'anticoagulation se base sur l'équilibre entre le risque thromboembolique du patient et le risque de saignement. Malheureusement, dans notre étude, tous les patients avec hémorragie intracrânienne sont décédés dans les 24 heures suivant l'admission sans possibilité éventuelle de réintroduire l'AO. Notre étude mettait en évidence une mortalité élevée à 30 jours, similaire à d'autres études de la littérature où la mortalité associée à l'hémorragie intracrânienne liée aux anticoagulants oraux était d'environ 60% [19]. Cela souligne la nécessité d'un suivi adéquat de nos patients et d'une éducation thérapeutique adéquate pour atteindre un contrôle optimal de l'anticoagulation.

Limites de l'étude

Le principal inconvénient de cette étude réside dans sa nature rétrospective, ce qui a posé des défis pour la collecte des données en raison de certaines variables cruciales manquantes telles que le niveau d'éducation. De plus, l'étude incluait un nombre relativement restreint de patients.

Conclusion

Le pneumothorax spontané est peu fréquent dans notre étude. Il concerne plus l'adulte jeune de sexe masculin. Le pneumothorax spontané primitif est plus fréquent. L'infectiologie domine dans les étiologies du pneumothorax spontané secondaire. Malgré la faiblesse de notre plateau technique, l'évolution est majoritairement favorable avec moins de décès et de récurrence. La prise en charge du

pneumothorax spontané était multidisciplinaire.

Conflit d'intérêts : aucun

Références

1. Organisation Mondiale de la Santé: La cardiopathie rhumatismale. CONSEIL EXÉCUTIF EB141/4 Cent quarante et unième session 1er mai 2017 Point 6.2 de l'ordre du jour provisoire. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/273670/B141_4_fr.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
2. Dunning J, Gao H, Chambers J, Moat N, Murphy G, Pagano D, et al. Aortic valve surgery: Marked increases in volume and significant decreases in mechanical valve use—an analysis of 41,227 patients over 5 years from the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland National database Acquired Cardiovascul. J Thorac Cardiovascular Surgery. 2011; 142:776–82.
3. Head SJ, Kappetein AP. Aortic valve replacement in younger adults: a biological valve is not the logical choice. *European heart journal*. 2016 Sep 7;37(34):2668-70.
4. Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, Lingala B, Patrick WL, Fischbein MP, et al. Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2017 Nov 11; 377(19):1847.
5. Hering D, Piper C, Bergemann R, Hillenbach C, Dahm M, Huth C, et al. Thromboembolic and bleeding complications following St. Jude Medical valve replacement: results of the German Experience With Low-Intensity Anticoagulation Study. *Chest*. 2005; 127(1):53–9.
6. Labaf A, Svensson PJ, Renlund H, Jeppsson A, Sjölander A. Incidence and risk factors for thromboembolism and major bleeding in patients with mechanical valve prosthesis: A nationwide population-based study. *Am Heart J*. 2016 Nov 1; 181:1–9.
7. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*. 1994; 89(2):635–41.
8. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005 Apr; 3(4):692–4.
9. Huang JT, Chan YH, Wu VCC, Cheng YT, Chen DY, Lin CP, et al. Analysis of Anticoagulation Therapy and Anticoagulation-Related Outcomes Among Asian Patients After Mechanical Valve Replacement. *JAMA Netw Open*. 2022 Feb 1;5(2): e2146026.
10. Rusingiza EK, El-Khatib Z, Hedt-Gauthier B, Ngoga G, Dusabeyezu S, Tapela N, et al. Outcomes for patients with rheumatic heart disease after cardiac surgery followed at rural district hospitals in Rwanda. *Heart*. 2018;104(20):1707–13.
11. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. AHA Scientific Statement: Guide to anticoagulant therapy: heparin: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* . 2001;103:2995–3019.
12. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest Journal*. 2008 Jun;(6 Suppl):257S-298S.
13. Writing Committee Members, Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Feb 2; 77(4):450–500.
14. Levine MN, Hirsh J, Landefeld S, Raskob G. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest [Internet]*. 1992 Oct 1; 102(4 SUPPL.):352S-363S. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369215413327/fulltext>
15. Stein PD, Alpert JS, Copeland J, Dalen JE, Goldman S, Turpie AGG. Antithrombotic Therapy in Patients With Mechanical and

- Biological Prosthetic Heart Valves. *Chest*. 1992 Oct 1;102(4):445S-455S.
16. Chan V, Jamieson WRE, Lam BK, Ruel M, Ling H, Fradet G, et al. Influence of the On-X mechanical prosthesis on intermediate-term major thromboembolism and hemorrhage: A prospective multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(5):1053–8.
 17. Hanslik T, Prinseau J. The use of vitamin K in patients on anticoagulant therapy: a practical guide. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004;4(1):43–55.
 18. Huda SA, Kahlow S, Jilani MH, Chaudhuri D. Management of Life-Threatening Bleeding in Patients With Mechanical Heart Valves. *Cureus*. 2021;13(6):e15619.
 19. Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral Anticoagulants and Intracranial Hemorrhage. Facts and Hypotheses. *Stroke*. 1995 Aug 1;26(8):1471–7.