



HAL
open science

Mesure par L'ACT (Activated Clotting Time) de l'hémostase sur sang total en cardiologie interventionnelle : essai de deux appareils

Hugo Manzi

► To cite this version:

Hugo Manzi. Mesure par L'ACT (Activated Clotting Time) de l'hémostase sur sang total en cardiologie interventionnelle : essai de deux appareils. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03297705

HAL Id: hal-03297705

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297705>

Submitted on 23 Jul 2021

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

MANZI HUGO

Le 29 avril 2019

**MESURE PAR L'ACT (*ACTIVATED CLOTTING TIME*)
DE L'HEMOSTASE SUR SANG TOTAL EN
CARDIOLOGIE INTERVENTIONNELLE :
ESSAI DE DEUX APPAREILS**

Membres du Jury :

Président : M. le Professeur Denis WAHL

Juges : M. le Professeur Edoardo CAMENZIND (Directeur de thèse)

M. le Professeur Patrick LACOLLEY

Mme le Docteur Marie TOUSSAINT-HACQUARD



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
International : Pr Jacques HUBERT
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====
DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE
Jean-Pierre CRANCE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX
Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN
Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN
Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL
Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET
Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT
Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT
Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC
Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT
Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT
Michel WEBER - Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER
François KOHLER - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER
Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD

Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY

Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI

Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL
Professeur Faiez ZANNAD

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS
Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^e sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^e sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

43° Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE

Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2° sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3° sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI (stagiaire)

2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4° sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

2° sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Docteur Cyril PERRENOT

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

5° sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7° Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19° Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS
Monsieur Christophe NEMOS

66° Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69° Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A notre Maître et Président de Jury, Monsieur le Professeur Denis WAHL

Professeur des universités, Praticien hospitalier de Médecine vasculaire

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Nous vous sommes extrêmement reconnaissants d'avoir accepté de juger ce travail. Nous apprécions votre contribution dans le domaine de la médecine vasculaire avec vos publications et travaux. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre sincère gratitude et respect.

A notre Maître et Juge, Monsieur le Professeur Edoardo CAMENZIND

Professeur des universités, Praticien hospitalier de Cardiologie et Maladies Vasculaires

Nous vous remercions de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ma thèse. Vous avez accepté également de diriger ce travail de thèse, et nous vous en sommes très reconnaissant. Pour votre disponibilité, patience et soutien. Pour vos idées et vos précieux conseils, Veuillez recevoir notre profond respect et sincère gratitude.

A notre Maître et Juge, Monsieur le Professeur Patrick LACOLLEY

Professeur des universités, directeur de l'Unité Inserm 1116

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et nous vous en remercions. Soyez assuré de toute notre estime.

A mon Maître et Juge, Madame le Docteur Marie TOUSSAINT-HACQUARD

Praticien Hospitalier en Hématologie Biologique

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et nous vous en remercions. Pour votre gentillesse. Pour votre implication dans ce travail. Pour votre disponibilité. Veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance.

A nos maîtres

M. le Professeur De Chillou

M. le Professeur Juillièrè

M. le Professeur Sadoul

Aux cardiologues du CHU : Les Docteurs Blangy, Brembilla-perrot, Djaballah, Huttin, Lemoine, Magnin-Poull, Metzdorf, Pinelli, Popovic, Sellal, Selton-Sutty.

A toute l'équipe de cardiologie de l'hôpital de Forbach,

Au Docteur Jean-Philippe Godenir, qui aura été mon premier maître en cardiologie et m'en aura appris les bases. J'aurais été si heureux de pouvoir vous recroiser un jour. Au Docteur Stephan Watremez. Merci de m'avoir encadré dans mes premiers pas d'interne.

A toute l'équipe de cardiologie de l'hôpital de Thionville,

Aux Docteurs Preiss, Halalchi, Al Daoud, Larminaux.

Merci de m'avoir soutenu, et notamment dans toutes ces gardes interminables.

A toute l'équipe de la réanimation médicale de central,

Aux Professeurs Bollaert, Gibot

Aux Docteurs Conrad, Cravoisy, Labrocat, Lemarie.

Merci de m'avoir fait découvrir cette belle spécialité qu'est la réanimation.

A toute l'équipe de la réanimation polyvalente de Mercy,

Aux Docteurs Gette, Barraud, Cadoz, Gagi, Larde, Le Tacon, Louis, Mellati, Novy, Perny, Perrein, Picard, Podrez, Schnitzler. Merci de m'avoir transmis tant de connaissances !

A toute l'équipe de cardiologie de l'hôpital de Mercy,

Aux Docteurs Khalife, Bayard, Benichou, Bertrand, Boursier, Heliot, Valla, Yassine, Zannad, Zanutto. Je suis très heureux de poursuivre ma formation à vos côtés !

A l'équipe Médical de la clinique Louis Pasteur :

Aux Docteurs Angoi, Breton, Lemoine, Maigrat, Simon, Bel hadj, Chaki, Olivier, Schwartz, ainsi qu'à l'équipe para médical et de secrétaires. Vous m'avez communiqué votre passion pour le cathétérisme cardiaque.

A tous mes co-internes de Cardiologie : Selin, Mathieu, Mathieu, Jérôme, Jordan, et en tout particulier Nathalie. A tous les « jeunes », ainsi que ceux que j'oublie : Max, Bizot, Antoine, Julien, Fanny, Margaux, et aux autres.

A tous ceux que j'ai pu rencontrer à l'internat de Thionville, un été de folie !

A tous les internes que j'ai pu rencontrer à l'internat de Metz (Luc, Ludo, Margaux, Marine, le bon Raouf, Rémy, Timé) et en particulier une à qui je dois déjà beaucoup. Vive le « Blabla...Car ! » Un semestre comme ça, je veux bien en refaire un !

A mes co-internes de RMC : Alex, Benji, Bérangère, Claire, Florence, Jordan : ce fut fou !

A mes co-internes de la Réa polyvalente de Metz : guillaume, Pascal, Julie. Vive les bitcoins !

A tous les internes que j'ai pu croiser au cours des différents stages, gardes, et surtout tonus...

A ma famille, pour leur soutien sans faille. Merci pour les valeurs que vous m'avez enseignées. Je ne vous serai jamais assez reconnaissant.

A tous mes amis proches à qui je pense énormément même si la médecine à tendance à nous éloigner : Agathe, Axelle, Charles, Charly, France, Guigui, Mickael, Océane, Xavier, Zaza et tant d'autres ...

Hélène et Edouard : j'espère pouvoir dorénavant venir vous voir dans le « sud » plus souvent, et que le « nord » ne vous fera pas trop peur pour venir me voir.

Lili : Très fier de pouvoir être à tes côtés dans ces moments importants de la vie.

Géraud : En plus de notre solide relation amicale, nous sommes dorénavant liés par un lien professionnel. Quand on pense que tout a commencé dans ton garage... On verra bien où tout cela nous mènera !

A celle qui se reconnaîtra : Merci pour tout, depuis notre rencontre. Merci pour ce que tu m'as offert et m'offres. Merci d'être présente au jour le jour. Merci de me soutenir dans mes projets accaparants.

Enfin à toutes celles et tous ceux que j'ai pu oublier.

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Table des matières

I. INTRODUCTION	16
II. HÉMOSTASE APPLIQUÉE AU CATHETERISME CARDIAQUE	17
Hémostase primaire	17
Hémostase secondaire	18
Régulation négative	19
III. ANTICOAGULATION	20
IV. L'ACT	24
Lien entre ACT et anti-Xa	25
Lien ACT et TCA	26
V. Dosage de l'ACT	27
VI. COMPARAISONS DE DOSAGE DE L'ACT.....	30
WHOLE BLOOD ACTIVATED CLOTTING TIME (ACT) MONITORING IN INTERVENTIONAL CARDIOLOGY:	31
ABSTRACT	32
Methods	34
Results	35
Discussion	37
REFERENCES.....	40
TABLES AND FIGURES	42
ABBREVIATIONS.....	48
DISCUSSION.....	49
CONCLUSION	51
BIBLIOGRAPHIE.....	52

I. INTRODUCTION

L'environnement pharmacologique des examens diagnostics et des interventions de revascularisation myocardique par voie percutanée poursuit essentiellement deux objectifs principaux : la prévention d'un évènement thromboembolique lors d'examen diagnostique et la prévention de la thrombose coronaire peropératoire, précoce ou différée du site coronaire dilaté.

Une anticoagulation efficace est donc nécessaire au cours de ces procédures diagnostiques et thérapeutiques, notamment dans la revascularisation per cutanée des lésions coronaires, ainsi que lors de situations cliniques prothrombotiques telles que les syndromes coronariens aigus. Cette anticoagulation est principalement assurée par l'héparine non fractionnée (HNF). Comme tout anticoagulant, il expose à un risque hémorragique, raison pour laquelle celui-ci peut être monitoré par le temps de céphaline plus activateur (TCA ou aPTT [activated Partial Thromboplastin Time]).

Il s'agit d'un test fait sur un prélèvement sanguin permettant de mesurer le temps de coagulation d'un plasma sanguin déplaqueté recalcifié en présence de céphaline (substitut du facteur 3 plaquettaire) ainsi qu'un activateur des facteurs de la phase contact (silice, kaolin). Il explore la voie dite intrinsèque de la coagulation. L'inconvénient de ce test est le délai permettant l'obtention du résultat, celui-ci étant de plusieurs dizaines de minutes.

L'héparinothérapie peut également être monitorée par un examen de biologie médicale délocalisé. Il s'agit de l'« Activated Clotting Time » (ACT). Celui-ci est réalisé sur sang total, en délocalisé, et utilise également un activateur de la phase contact (célite ou kaolin) et le résultat est connu en quelques minutes, ce qui permet une adaptation rapide de l'héparinothérapie. Différents laboratoires ont développé ce type d'appareil. L'appareil le plus utilisé en France est l'Hémochron (Werfen). Il est utilisé en France en chirurgie cardiaque, en cardiologie interventionnelle et en rythmologie, ainsi qu'en neuroradiologie interventionnelle et en dialyse. Son utilisation a particulièrement été étudié lors de l'utilisation d'une oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO), comme nous le verrons par la suite.

II. HÉMOSTASE APPLIQUÉE AU CATHETERISME CARDIAQUE

L'utilisation de cathéters au cours d'une coronarographie et/ou angioplastie provoque à elle seule la formation de thrombus, ainsi que des traumatismes responsables d'une mise à nu du sous-endothélium contenant du collagène interagissant avec le facteur de Willebrand et du facteur tissulaire, initiant respectivement l'hémostase primaire et secondaire. Ces deux phases de l'hémostase se déroulent en parallèle (1).

Hémostase primaire

Elle correspond à la première étape aboutissant à la formation rapide d'un clou plaquettaire (entre 3 et 5 minutes). Elle consiste dans un premier temps à une vasoconstriction des muscles lisses déclenchée par la libération de médiateurs (principalement plaquettaires comme la sérotonine et le thromboxane A₂). Puis vient le temps plaquettaire avec l'*adhésion plaquettaire* par l'intermédiaire de récepteurs plaquettaires glycoprotéiques (GpIa/IIa, GpVI) directement au collagène. Ce phénomène d'adhésion est potentialisé par le facteur de Von Willebrand (VWF) créant d'ultérieurs ponts entre les récepteurs plaquettaires GpIb/IX/V et le collagène sous endothélial. Par cette adhésion la plaquette s'active en sécrétant le contenu de multiples granules cytosoliques dans la circulation (phénomène de dégranulation). Ceci permet l'activation de plaquettes environnantes en surexprimant et activant les récepteurs Gp IIb/IIIa présents à la surface de la plaquette. Ceci induit un changement morphologique de la plaquette qui de sphérique développe des pseudopodes et devient stellaire. Le récepteur plaquettaire Gp IIb/IIIa est un récepteur du fibrinogène et l'expression des récepteurs Gp IIb/IIIa à la surface permet de former des ponts entre les plaquettes voisines : c'est l'*agrégation plaquettaire*.

Hémostase secondaire

La cascade de coagulation est constituée de deux voies de coagulation interactives, appelées voies intrinsèque et extrinsèque (dépendante du facteur tissulaire), qui mènent à la formation du caillot de fibrine. (Figure 1)

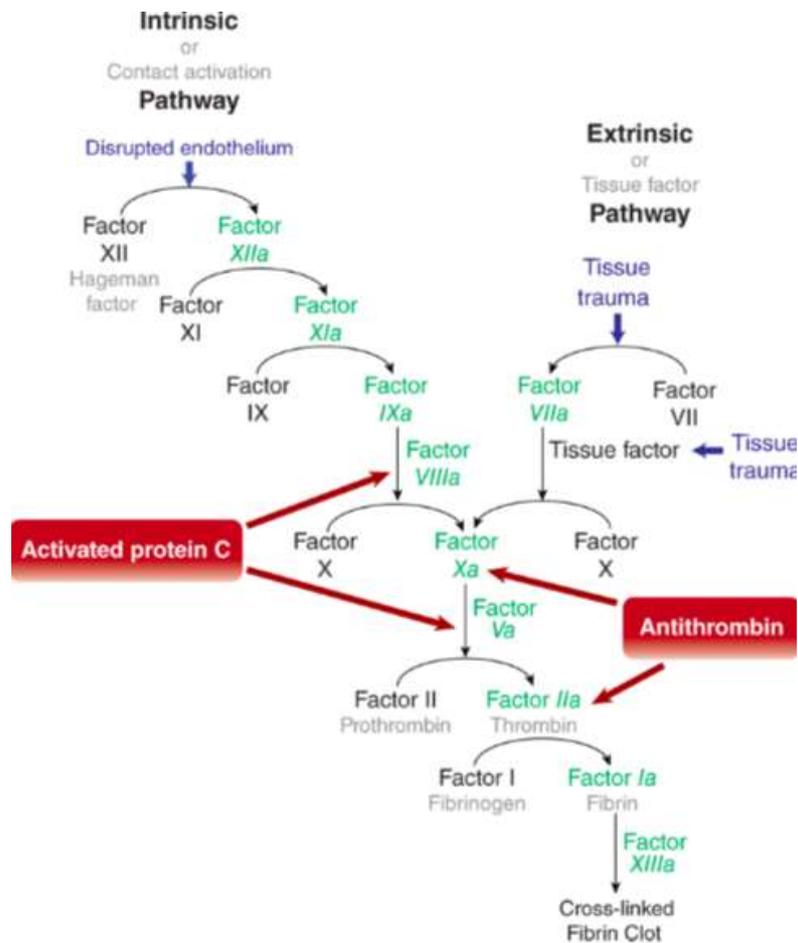


Figure 1: *Cascade de coagulation, d'après CD.E. Longnecker, S.C. Mackey, M.F. Newman, W.S. Sandberg, W.M. Zapol: Anesthesiology, 3^e, 2018.*

Les facteurs de coagulation impliqués dans ces voies sont numérotés de I à V et de VII à XIII. Ils sont - de base - inactifs dans le plasma, et ont besoin d'être activés pour être fonctionnels. Les facteurs V et VIII sont des cofacteurs. Les plaquettes, cofacteurs indispensables à cette réaction, fournissent la surface phospholipidique plaquettaire sur laquelle les réactions de coagulation se produisent.

La voie intrinsèque commence par l'activation de contact du facteur XII puis en cascade le XI, VIII et IX. Le complexe provoque la conversion du facteur X inactif au X actif (Xa).

La voie extrinsèque débute par l'interaction du facteur tissulaire (physiologiquement non présent à la surface des cellules) avec le facteur VII. Le facteur VII activé via le Facteur Tissulaire, des phospholipides et du calcium, active les facteurs IX et X.

La voie intrinsèque et la voie extrinsèque convergent en une voie commune qui s'initie avec l'activation du facteur X en Xa. Le complexe Xa-Va, phospholipides et calcium convertit la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa). La thrombine convertit le fibrinogène (facteur I) en fibrine lâche qui est instable. Cette fibrine lâche va être stabilisée par le facteur XIIIa et par la thrombine en présence de calcium et de fibrine. La fibrine forme le caillot en emprisonnant des plaquettes et des hématies.

Régulation négative

Les systèmes inhibiteurs comprennent des serpins et notamment l'antithrombine (AT) qui en est le principal représentant. Le couple protéine C et S, et le Tissue Factor Pathway Inhibiteur (TFPI) participent également à l'inhibition physiologique de la coagulation (Figure 1).

- L'AT est l'inhibiteur principal de la coagulation et est synthétisée par le foie. Son taux normal fluctue entre 80 et 120 %. Son action se concentre à la surface de l'endothélium vasculaire. Elle est capable de lier de façon covalente les facteurs Xa, IIa (et dans une moindre mesure d'autres facteurs tels que le IXa et le XIa) et ainsi de les inhiber de façon lente et progressive. La liaison de l'héparine à l'AT accélère d'un facteur 1000 l'inhibition des facteurs de la coagulation par celle-ci (inhibition immédiate). Un déficit modéré en AT est un facteur de risque de thrombose (13) : cela diminue l'ACT et le TCA et augmente les besoins en héparine.

- Les protéines C et S sont également synthétisées par le foie et leur synthèse est vitamine K dépendante : la protéine C est présente sous forme inactive dans la circulation. Elle est activée par la thrombine (IIa) en présence d'un cofacteur situé à la surface de la cellule endothéliale, la thrombomoduline. La protéine C activée est à même de cliver et inactiver le facteur VIIIa et Va. La protéine S est présente dans le plasma sous forme active. Elle est le cofacteur de la protéine C activée et amplifie son action.

- Le Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI), premier à entrer en action, bloque le binôme FT-FVIIa et par conséquent bloque la voie extrinsèque.

III. ANTICOAGULATION

Le choix, l'initiation et la durée de l'anticoagulation dépendent du type d'examen (coronarographie diagnostique et/ou angioplastie) ainsi que de la présentation clinique (syndrome coronarien aigu ou coronaropathie chronique stable). En outre le risque thrombotique est toujours à pondérer par rapport au risque hémorragique. Par exemple le risque thrombotique est nettement moindre lors d'une coronarographie diagnostique par voie fémorale chez un patient cliniquement stable que lors d'une angioplastie coronaire par voie radiale chez un patient avec un SCA.

Afin de contenir le risque thrombotique, il est administré au patient un traitement antiplaquettaire ainsi qu'un traitement anticoagulant.

L'HNF est le traitement anticoagulant le plus utilisé et possède une activité anticoagulante en potentialisant l'action de l'AT sur le facteur Xa et IIa. Les héparinoïdes sont des polysaccharides de différentes longueurs, comprenant une structure pentasaccharidique. Les héparines polysaccharidiques à longue chaîne (entre 5400 et 30000 kDa), telles que les héparines non fractionnées, ont à la fois une activité anti-thrombine (anti-IIa) et anti-Xa, tandis que les héparines à chaîne polysaccharidique plus courtes (HBPM) ont une activité principalement anti-Xa. Ceci est dû au fait qu'il faut un minimum de 18 saccharides pour former un complexe AT-héparine et pour avoir donc une activité anti-IIa (2) (Figure 2). A mentionner que parmi les effets secondaires de l'héparine en phase aiguë on retrouve la thrombopénie induite à l'héparine (3).

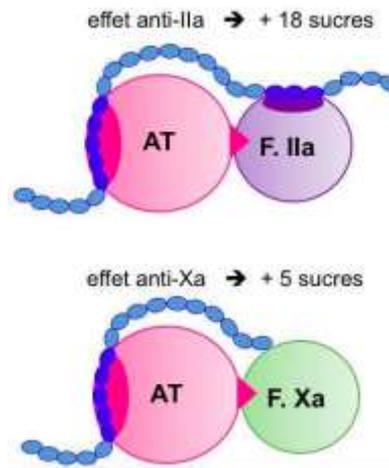


Figure 2 : Effet de l'héparine non fractionnée (effet anti-IIa et anti-Xa) et de l'héparine de bas poids moléculaire (effet seulement anti-Xa), d'après le Collège National de Pharmacologie Médicale

À faible dose, l'élimination de l'HNF est assurée par l'endothélium vasculaire et les macrophages. À une dose plus élevée, la demi-vie devient plus longue et l'HNF est ensuite éliminée par un mécanisme rénal. La combinaison de ces deux mécanismes explique l'aspect non linéaire de la courbe dose-réponse après injection d'HNF. En conséquence, la demi-vie de l'héparine et des héparinoïdes est relativement courte mais varie en fonction de la dose administrée entre 30 et 150 minutes (4).

Le fondaparinux, pentasaccharide obtenu par synthèse, a une activité exclusivement anti-Xa, et n'affecte pas l'ACT (5). L'énoxaparine peut induire un rallongement significatif de l'ACT, toutefois de niveau bien moindre que celui obtenu par l'HNF (6). Concernant les anticoagulants oraux (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban), ils peuvent allonger l'ACT (7). Comme le TCA, l'ACT peut également être allongé par un déficit en facteurs de la coagulation (8) ou par la présence d'anticorps dits antiphospholipides qui peuvent être détectés via des tests dédiés tels que le Silica Clotting Time (SCT) (9).

Du point de vue clinique, lors d'une procédure dans le contexte d'une maladie coronarienne stable, une anticoagulation par HNF à une dose de 70-100 UI/kg en bolus intraveineux est requise selon les recommandations européennes de cardiologie (10).

Dans le cadre d'un infarctus myocardique avec surélévation persistante du segment ST (STEMI), l'utilisation systématique d'une anticoagulation par HNF est recommandée. Il y a

peu de données recommandant l'utilisation de l'ACT. S'il est utilisé, il ne doit pas retarder le temps de recanalisation (11).

Dans le cadre d'un infarctus myocardique sans surélévation persistante du segment ST (NSTEMI), l'administration d'HNF à une dose de 70-100UI/kg jusqu'à un maximum de 5000UI (suivi d'une perfusion de 12 à 15UI/kg/h jusqu'à un maximum de 1000 UI/h) est recommandée chez les patients en cours d'angioplastie. (12) Des bolus supplémentaires d'HNF pendant le geste peuvent être envisagés, guidés soit par l'ACT (objectif : de 250-350s, ou 200-250s en présence d'un inhibiteur de GpIIb/IIIa) soit par le poids (habituellement 70-100UI/kg, ou 50-70UI/kg en association à un inhibiteur de GpIIb/IIIa).

Donc l'HNF semble être un médicament efficace et difficilement surpassable si utilisé correctement comme le montre l'étude HEAT-PPCI (13) : l'héparine par rapport à la bivalirudine réduit l'incidence des événements ischémiques indésirables majeurs dans le contexte d'angioplastie primaire, sans augmentation du nombre de complications hémorragiques, d'autant plus qu'il existe un antagoniste efficace qui permet l'inversion rapide de l'activité antithrombotique, le sulfate de protamine. Il est à noter qu'un excès de sulfate de protamine prolonge l'ACT via l'inhibition des protéases à sérine et des plaquettes (14). Certaines études évoquent un risque de saignement plus élevé avec l'héparine par rapport aux HBPM (15).

Les méthodes les plus utilisées pour la surveillance d'une anticoagulation à l'HNF sont le Temps de Céphaline Activateur (TCA [ou aPTT =activated partial thromboplastin time]) et l'activité anti-Xa (méthode préférentielle ou « golden standard »). (Figure 3) Toutes ces techniques (plasmatiques) nécessitent l'acheminement d'un prélèvement sanguin au laboratoire d'hémostase et par conséquent un délai non négligeable dans l'obtention des résultats, en général entre 30 et 80 min. Le temps de céphaline + activateur explore les facteurs de la voie intrinsèque (Prékallcréine, kininogène de haut poids moléculaire, facteurs XII, XI, IX et VIII) et les facteurs de la « voie commune » (facteurs X, V, II et fibrinogène). Le prélèvement sanguin est effectué sur un tube citraté (le sang est alors incoagulable). Au laboratoire, la phase analytique débute avec la centrifugation du tube pour obtenir un plasma pauvre en plaquettes. Le plasma est mis en contact avec un activateur de la phase contact de la coagulation, puis recalcifié (afin d'antagoniser l'activité anticoagulante du citrate) en présence d'un aimant en rotation. Le TCA mesure le temps de formation d'un caillot de fibrine. (Figure 3) (6).

IV. L'ACT

L'*Activated Clotting Time* (ACT) est un test sur sang total réalisé en délocalisé permettant la surveillance de l'anticoagulation, principalement en chirurgie cardiaque ainsi qu'en cardiologie interventionnelle.

Il a été décrit pour la première fois en 1966 (17), et a été appliqué pour la première fois chez des patients bénéficiant d'une circulation extracorporelle dans les années 70.

L'ACT représente le temps nécessaire à la formation d'un caillot en présence d'un activateur de la coagulation, céélite ou kaolin (Figure 4). Les valeurs normales de l'ACT sont comprises entre 90 et 120 secondes chez un patient non anticoagulé. Le résultat est obtenu en quelques minutes, alors qu'un résultat obtenu au laboratoire nécessiterait un délai plus important (de l'ordre de l'heure). L'appareil actuellement le plus utilisé est l'Hémochron Signature Elite (Werfen). Il s'agit de celui utilisé au CHU de Nancy.

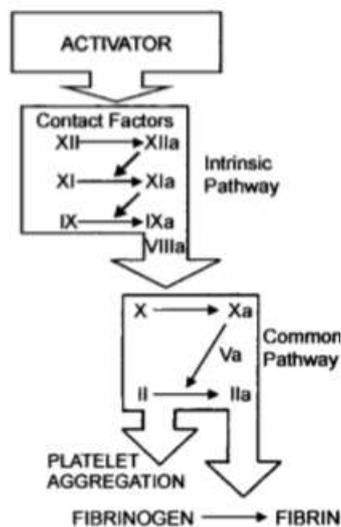


Figure 4 : Cascade explorée par l'ACT (6)

Lien entre ACT et anti-Xa

Cette corrélation a été particulièrement étudiée dans le cadre de la chirurgie cardiaque. Avant mise en route d'une circulation extra-corporelle, la corrélation entre l'ACT et l'activité anti-Xa dans des dosages plasmatiques serait bonne ($r > 0,9$). La relation est linéaire pour des valeurs d'ACT inférieures à 600 secondes. Lors de l'utilisation de l'ACT au cours d'une circulation extra-corporelle, la corrélation avec l'activité anti-Xa est moins bonne, car l'ACT est influencé par d'autres paramètres (hypothermie, hémodilution) (18).

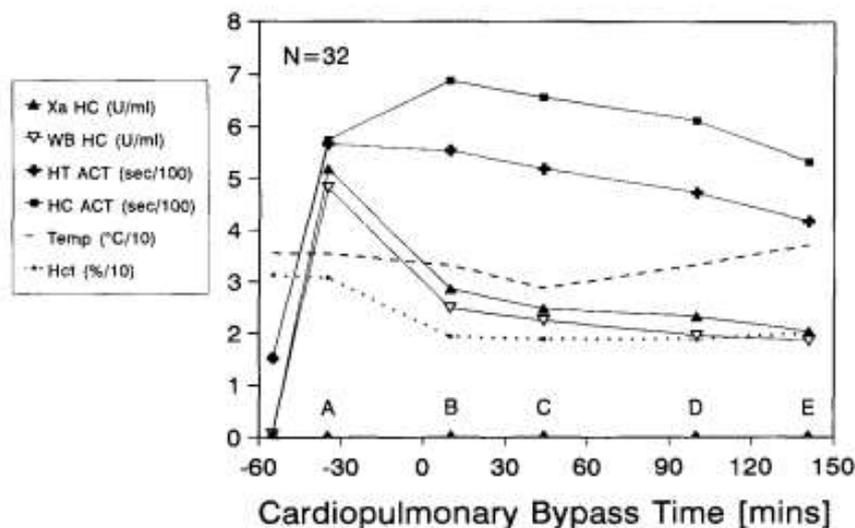


Figure 5 : ACT dans la surveillance de l'héparine lors d'un pontage aorto-coronarien (18)

Valeurs moyennes des paramètres de coagulation en fonction du temps en minutes. Les différents points temporels correspondent à 10 minutes après chacune des opérations suivantes : administration d'héparine (A), début du pontage aorto-coronarien(PAC) (B), hypothermie (C), réchauffement (D), et immédiatement avant l'arrêt du PAC (E). Valeurs moyennes de l'ACT exprimées en secondes pour 100 pour les tests Hemochron 801 (HC ACT) et Hepcon (HTACT). La concentration plasmatique en héparine équivalente (WB He) et la concentration en héparine plasmatique anti-Xa (Xa He) sont exprimées en unités par millilitre. Les valeurs d'hématocrite (Het) sont exprimées en pourcentage divisé par 10 (%/10) et la température centrale du corps (Temp) exprimée en degrés centigrades divisée par 10 (°C/10).

Lien ACT et TCA

Dans le cadre du cathétérisme cardiaque, il a été retrouvé une corrélation modérée entre les valeurs d'ACT et de TCA. (Figure 6) (19). Ceci a été retrouvé aussi dans d'autres études lors d'utilisation d'ECMO (20).

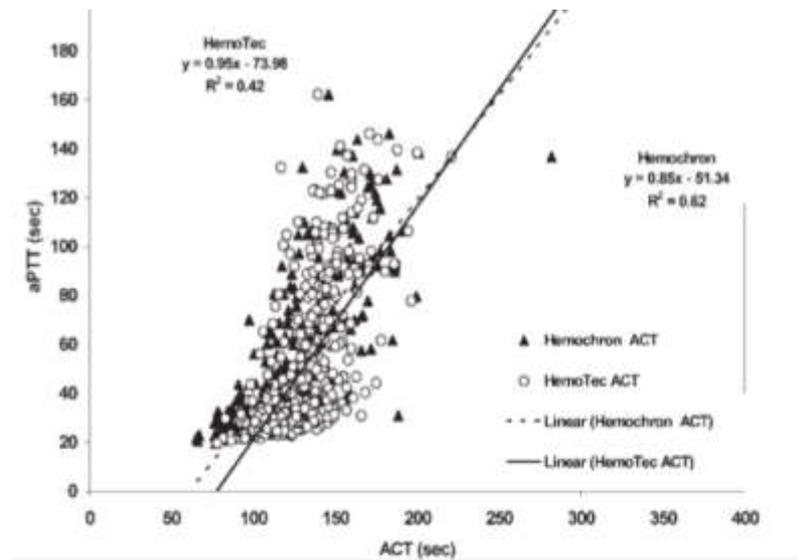


Figure 6 : Relation entre ACT (HemoTech et Hemochron) avec le TCA (19)

V. Dosage de l'ACT

Les appareils les plus utilisés en France en 2018 sont l'Hemochron (Werfen) et l'ACT Plus (Medtronic). Ces deux appareils se différencient par l'activateur utilisé et le mode de détection du caillot. Chaque appareil peut utiliser deux types de cuvettes réactionnelles, en fonction des doses d'héparine utilisées : celles fortes doses pour les circulations extra corporelles et ainsi qu'en cardiologie interventionnelle (avec un taux d'activateur de la phase contact plus important), et les cuvettes faibles doses pour les autres cas (où le taux d'activateur est moins important).

La gamme Hemochron est la plus utilisée en France. Le premier modèle a été commercialisé en 1972. Le dernier modèle, l'Hemochron signature Elite (Figure 7), est une unité monocanale portable qui peut réaliser différentes analyses sur du sang total : l'ACT, le temps de thromboplastine partielle activée (TCA) et temps de prothrombine (PT). La cartouche contient un puit d'échantillonnage dans lequel une goutte de sang est ajoutée (environ 15 μ l). La cartouche est insérée dans l'appareil, et une partie du sang total est transférée dans le canal réactif contenant silice, kaolin, phospholipides, stabilisants et tampon (8). Une série de capteurs optiques à diode électroluminescente alignés sur le canal analyse le déplacement de l'échantillon sanguin. La vitesse diminue par la formation du caillot. Lorsque la vitesse atteint une valeur seuil déterminée par un algorithme, l'appareil fait apparaître le résultat de l'ACT en secondes.

En fonction du niveau d'héparinisation par HNF, deux types de cuvettes réactionnelles d'ACT peuvent être utilisées sur l'Hémochron: les ACT+ (synonyme à high range) "cuvettes fortes doses" utilisées pour les CEC (mélange de silice, de kaolin et de phospholipides) pour les concentrations d'héparine de 1 à 6UI/mL (par exemple : un homme de 70kg, volume de sang circulant 5l = 5000ml et après administration de 5000 IU [70IU/kg] => 1UI/ml de sang), et les ACT-LR (low range) "cuvettes faibles doses" à base de Cérite utilisées dans les autres contextes hors CEC (héparinémie cible <2,5 UI /mL).



Figure 7 : ACT Hémochron Signature Elite et la cuvette ACT+ (8)

L'appareil Medtronic « ACT Plus » (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) permet également de mesurer l'ACT (Figure 8). Il utilise des cartouches constituées de deux cuves chacune, avec chaque cuve constituée d'une chambre à réactif (kaolin, calcium et tampon Hepes) surmontée d'une chambre de réaction avec un mécanisme de piston-drapeau. Un volume de 400µl de sang est inséré dans chaque cuve. La cartouche est insérée dans le bloc thermique (37°C). Le piston se soulève et permet le mélange des deux chambres. Ensuite le piston descend à intervalles programmés. Sa descente est ralentie par la formation de la fibrine. Un système photo-optique analyse la vitesse de descente du piston. Une fois que cette vitesse diminue au-dessous d'une valeur seuil, le chronomètre s'arrête et le résultat s'affiche (qui comprend les ACT des deux cuves séparément, leur moyenne et leur différence). Si la différence est supérieure à 10% (ou 12% en présence d'héparine), le résultat n'est pas retenu valable. Il est possible d'utiliser trois types de cartouches : la cartouche High Range (HR-ACT) contenant 12% de Kaolin (pour les concentrations d'héparine > 1UI/mL, utilisée pour les CEC), la cartouche Low Range (LR-ACT) contenant 0,75% de kaolin (pour les concentrations d'héparine < 1,5U/mL) et la cartouche R-ACT contenant 2,2% de kaolin pour les prélèvements sur tube citraté (8).



Figure 8 : L'ACT Plus® (Medtronic) et la cartouche HR-ACT. (8)

VI. COMPARAISONS DE DOSAGE DE L'ACT

Concernant la comparaison d'examens de biologie médicale délocalisés (EBMD) mesurant l'ACT, il existe très peu de données analytiques. On retrouve une bonne corrélation entre l'appareil Hemochron® Signature (Werfen) et l'ACT Plus (Medtronic), mais il s'agit d'une étude réalisée dans le cadre de pontages aorto-coronariens où les valeurs cibles d'ACT sont entre 500 et 700 secondes et non de cathétérismes cardiaques où les valeurs cibles d'ACT sont entre 250 et 300 secondes, et avec une autre gamme d'Hémochron que celle qui a été étudiée dans cette étude (21).

Une étude de 2012 a comparé l'Hémochron signature Elite avec l'Hémochron Response, dans un contexte de coronarographie. Elle retrouvait une corrélation significative entre les deux appareils ($r=0,84$), mais les valeurs obtenues n'étaient pas interchangeables, l'Hémochron Signature Elite retrouvant des valeurs d'ACT plus élevées (22), même si les techniques sont différentes.

Notre étude a pour objectif d'étudier la corrélation entre les mesures obtenues par deux systèmes différents (Hemochron et ACT Plus) avec les valeurs obtenues par la méthode de référence (aPTT et activité anti-Xa), ainsi que pour comparer les deux systèmes de test ACT entre eux.

WHOLE BLOOD ACTIVATED CLOTTING TIME (ACT)
MONITORING IN INTERVENTIONAL CARDIOLOGY:
A COMPARISON OF TWO DEVICES

Hugo Manzi^a MD, Marie Toussaint-Hacquard^b MD, Thomas Remen^c, Pierre Adrien Metzdorf^a
MD, Yves Juillière^a MD, PhD, Batric Popovic^a MD, Edoardo Camenzind^a MD, PhD

^aCHRU Nancy, Department of Cardiology, Vandœuvre lès-Nancy, F-54500, France

^bCHRU Nancy, Biological Hematology Laboratory, Vandœuvre lès-Nancy, F-54500, France

^cCHRU Nancy, Department of Clinical Research, Vandœuvre lès-Nancy, F-54500, France

Corresponding author:

Edoardo Camenzind, MD, PhD

Département de Cardiologie, Institut lorrain du Cœur et des Vaisseaux
4 Rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre lès Nancy, France.

Fax : (+33) 3 83 15 42 13

Phone : (+33) 3 83 15 42 64

E-mail : edoardo@camenzind-cardio.net

ABSTRACT

Accurate monitoring of anticoagulation with activated clotting time (ACT) is important to prevent thrombotic and hemorrhagic complications during cardiac catheterisation. This study compares two different activated clotting time (ACT) point-of-care (POC) testing systems, (Hemochron Signature Elite and ACT Plus) *versus* activated partial thrombin time (aPTT) and anti-Xa activity during cardiac catheterization. The ACT was checked at the beginning of the procedure (without heparin) with both devices and concomitantly a blood sample was withdrawn on a citrate tube for aPTT and anti-Xa activity measurement. Thereafter, a standardized bolus dose of unfractionated heparin (UFH) was administered. The ACT was checked at the end of the procedure (with heparin) and concomitantly a blood sample was withdrawn on citrate tube for aPTT and anti-Xa activity measurement. ACT results were compared with aPTT and anti-Xa activity as well among each other. A total of 286 analyzable samples were obtained from 157 patients. Under heparin, the correlation of ACT values measured with both ACTs systems (Hemochron and ACT plus) is good with both the aPTT (SCC: 0,6 and 0,57) and the anti-Xa activity (SCC 0,68 and 0,66). The ACT values of the two devices were moderately correlated (0,38 without heparin and 0,40 with heparin) and the ACT plus values were systematically higher than Hemochron values in both settings, without as well as with heparin by approximately 40 seconds (corresponding to a 25% difference between the median values in the anticoagulated samples). In conclusion, the POC systems, ACT plus and Hemochron, are comparable when compared with conventional laboratory parameters of coagulation, however the ACT plus values are systematically higher than the ACT values obtained with Hemochron suggesting the use of device related threshold ACT values in guidelines.

Keywords: Activated clotting time; activated partial prothrombin time, anti Xa activity, ACT plus; Hemochron; unfractionated heparin

Unfractionated heparin (UFH) during diagnostic coronarography and/or percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) belongs to the routinely administered adjuvant pharmacotherapies to avoid ischemic complications (1). However excessive dosage may provoke bleeding and on the contrary insufficient dosage may lead to clotting. Thus, adequate initial bolus of heparin and appropriate adjustments during the procedure are critical. Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) and anti-Xa activity are used to monitor UFH in the chronic clinical setting. The practical issue is that the time needed to obtain the laboratory results is generally between 30 and 90 minutes.

Activated clotting time (ACT) is a point-of-care (POC) monitoring system to evaluate the efficacy of anticoagulation after UFH administration during interventions in the catheterization laboratory (2) with results obtained almost immediately. ACT is expressed in seconds. ACT is a test performed on whole blood, which consists of measuring the formation time of the clot in the presence of an activator of the intrinsic pathway. It can be measured by different systems and methods, including the Hemochron Signature Elite (Werfen) (3) and the ACT Plus (Medtronic) (4). Some factors can influence ACT results like haemodilution, hypothermia, use of vitamin K antagonist and novel oral anticoagulant (NOAC) (5). Activated partial prothrombin time (aPTT) is a laboratory measurement coagulation time assessing efficacy of anticoagulation measured on citrated plasma (platelet depleted) after addition of a contact factor activator, thromboplastin, and after incubation at 37°C. The reaction is triggered by addition of CaCl₂. APTT is expressed in seconds and generally compared to standardized plasma samples of non-anticoagulated normal subjects and expressed as ratio (measured sample divided control sample). APTT may be spontaneously increased in presence of lupus anticoagulants and detected by the measurement of silica clotting time (SCT) (6). Antithrombin is the main inhibitor of coagulation. Moderate antithrombin deficiency is a significant risk factor for thrombosis (7). The normal level is between 80 and 120%. The rate of inhibition by antithrombin is considerably accelerated by heparin and thus antithrombin is the cofactor of heparin. As a result, antithrombin deficiency may induce “heparin resistance” characterized by decreased ACT and increased need for heparin. Heparinaemia is evaluated on citrated plasma by chromogenic measurement of the anti-Xa activity. It is expressed in IU/ml.

The objective of this investigation was to study the correlation between the measurements obtained by two different Point-of-Care (POC) ACT testing systems (Hemochron and ACT

Plus) and the values obtained by the reference laboratory methods (aPTT and anti-Xa activity) as well as to compare both ACT testing systems among each other.

Methods

This prospective, single-center study was performed in the Cardiology Department of the University Hospital of Nancy-Brabois, France. After explanation of the study to the patient, the patient was included after oral consent and in absence of disapproval. Paired blood samples for ACT and standard laboratory coagulation measurements were collected between July 2018 and August 2018. Consecutive patients planned for a diagnostic coronary angiography and/or PTCA independently of the clinical indication were included. Samples were excluded for following reasons: patients under NOAC, vitamin K antagonist, low molecular weight heparins and fondaparinux; extreme values of ACT (<50s and >500s); difference in results between the two cartridges of the ACT plus by more than 10% without UFH and by more than 12% with HNF; positive SCT and lastly deficit in antithrombin.

After insertion of the arterial sheath, the sheath was purged withdrawing five milliliters of blood. Thereafter five milliliters of blood were directly collected in a citrated tube for the measurements of: aPTT, anti-Xa activity, fibrinogen, antithrombin and Silica Clotting Time. Lastly via a 2 cc syringe two milliliters of blood were drawn for ACT measurements in the two point-of-care systems. ACT measurements were performed immediately on both systems (without heparin sampling).

Thereafter patients received a bolus dose of heparin before starting the catheterization. Just before the end of the examination, the same standardized collection procedure was performed as at the beginning of the catheterization. The invasive-cardiologist was solely aware of the ACT Hemochron results and adapted according to usual clinical practice the heparin dosage.

The Hemochron Signature Elite system (Instrumentation Laboratory, Werfen) is used routinely at our institution. The cartridge contains a small well into which a drop of whole blood is added (approximately 15µl). The cartridge is inserted into the POC, and a portion of the whole blood is transferred by a pump into the reagent channel containing a mixture of silica, kaolin, phospholipids, stabilizers and buffer. Two light emitting diode optical sensors measure the speed of the blood sample (clot formation slows blood flow). When the speed

reaches a threshold value determined by a proprietorial algorithm, the device displays the ACT value in seconds. “ACT +” cartridges were used for the Hemochron system.

The ACT Plus (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) is a dual-chamber system in which two times 400µl of total blood are injected. The cartridge is inserted into the heat block (37° C). The pistons rise and allow the mixing in the two separate chambers. Then the pistons go down at programmed intervals. Their descent is slowed down by the formation of fibrin. A photo-optical system analyzes the speed of descent. Once this speed decreases, the stopwatch stops and the results are displayed which include ACT values obtained in both chambers, the averaged value and the difference. High range “HR-ACT” cartridges were used containing 12% Kaolin (8).

Analysis on citrated plasma samples were performed on the haematology lab, on ACL TOP 700 coagulometers (Werfen, France). The reagents used were respectively Automated APTT (Triniclot, France), Stachrom Heparin (Diagnostica Stago, France), STA-Liquid Fibrinogen (Diagnostica Stago, France), Berichrom-ATIII (Siemens, France) and Silica Clotting Time (Werfen, France) for aPTT, anti-Xa activity, fibrinogen, antithrombin and lupus anticoagulant assays.

Descriptive analysis was performed on the whole sample. Characteristics of sample are presented as numbers and percentages for categorical variables and mean (\pm standard deviation) or median (interquartile range) for continued variables, according to their distribution. The relationship between the two Point-of-Care and between each POC's values and aPTT/anti-Xa values were explored using Spearman's rank correlation coefficients. Concordance between qualitative variables was assessed using Gwet's AC1 and concordance between quantitative variables was explored using Bland-Altman plot. All statistical analyses were performed using SAS® 9.4 software.

Results

We included 426 samples from 215 patients. 140 samples were excluded. 286 samples (157 patients) were analyzed. Figure 1 depicts the flowchart of the included and excluded patients/samples. We excluded patients with: a decreased AT (8 samples), a positive SCT

with a spontaneously increased aPTT (17 samples), oral anticoagulants (26 samples), AVK (26 samples), arixtra and low molecular weight heparin and an increased anti-Xa activity (22 and 16 samples respectively), and those with extreme ACT values (25 samples). A total of 140 excluded samples, corresponding to 80 patients. The number of samples varies according to the performed laboratory analysis because of technical issues (tube not received, lack of labeling, blood volume too low). The characteristics of the included patients are summarized in Table 1. The correlation between the selected hemostasis parameters have been obtained according to two conditions: prior (without UFH) and after (with UFH) UFH administration. The average administered dose of heparin was 5585 ± 2156 IU or 73,1 IU/kg.

The Hemochron ACT vs aPTT ratio showed without UFH, a Spearman correlation coefficient (SCC) of 0.40 ($p < 0,01$) (Figure 2.A) taking into account the analyzable samples ($n=153$). After the bolus dose of UFH, the SCC reached 0.60 ($p < 0,01$) in the analyzable samples ($n=141$) (Figure 2.B). The ACT plus measurement of ACT vs aPTT ratio showed without UFH a SCC of 0,37 ($p < 0,01$) in the analyzable samples ($n=136$) (Figure 2.C). After the bolus dose of UFH, SCC reached 0.57 ($p < 0,01$) in the investigated samples ($n=137$) (Figure 2.D).

The Hemochron ACT vs anti-Xa activity showed without UFH a SCC of 0,27 ($p < 0,01$) in the examined samples ($n=153$) (Figure 3.A). After the bolus dose of UFH, the obtained SCC was 0,68 ($p < 0,01$) in the examined samples ($n=136$) (Figure 3.B). The ACT plus measurement of ACT vs anti-Xa activity showed without UFH a SCC of 0,15 ($p=0,08$) in the evaluated samples ($n=136$) (Figure 3.C). After the bolus dose of UFH, the SCC reached 0,66 ($p < 0,01$) in the evaluated samples ($n=136$) (Figure 3.D).

The ACT plus *versus* Hemochron without UFH showed an *intra-classes correlation of 0.38* (95% CI; 0,25-0,53) in the explored samples ($n=137$). (Figure 4.A) The median value for the Hemochron was 109 s (Interquartile Range: 101-117), and that for ACT plus is 145,5 s (Interquartile Range 135-156) with a delta median values of +36.5 s (Figure 4C). After the bolus dose of UFH, the obtained intra-classes correlation was 0,40 (95%CI;0,27-0,54) in the studied sample ($n=141$). (Figure 4.B). After UFH administration the median value for the Hemochron was 167 s (1st and 3rd quartile: 148 and 193), and that of ACT plus was 208 s (1st and 3rd quartile: 182 and 235) with a delta median values of +41 s (Figure 4D). The SCC between aPTT and anti-Xa activity without heparin was 0,49 ($p < 0,01$), $n=153$. (Figure 5.A) and with heparin is 0,58 ($p < 0,01$), $n=140$ (Figure 5.B)

Discussion

The main findings of the current study are: (1) the correlations between POC analysis and laboratory analysis were better under UFH. (2) The correlation between the two POC were numerically similar without UFH as well as with UFH and showed consistently higher values for the ACT plus system (3) The correlation between laboratory values of efficacy (aPTT) and heparinemia (anti-Xa activity) are similar although perturbed by the threshold values of aPTT with heparin.

ACT is a well-accepted POC analysis to monitor a patient's effective anticoagulation level in the catheterization laboratory during diagnostic coronarography and/or percutaneous transluminal coronary angioplasty. There are some studies comparing different devices, but it's the first which evaluates the correlation between two different POC (Hemochron signature elite and ACT plus) with the "gold standard" laboratory coagulation parameters.

There is a moderate correlation between the ACT results of both systems (Hemochron and ACT plus) and the aPTT ratio prior heparin administration (SCC=0,4 for Hemochron, SCC=0,37 for ACT plus; Figure 2). Interestingly, the correlation of the ACT results using both systems are significantly better after heparin administration (0,60 vs 0,57). The ACT values – measured with both systems - are very similar in both settings without as well as with heparin. In the literature, we found a study showing a correlation of 0,84 after UFH administration between the Hemochron Signature Elite and the Hemochron Response (9). Of interest is that the correlation is better after UFH administration than without. This is likely due to the fact that the selected POC systems and used cartridges are conceived to be used with heparinized whole blood. To be mentioned that both companies are offering cartridges to be used after low or high UFH administration. According to the companies the low range should be used up to heparin concentration of 0 to 2.5 IU/ml for the Hemochron and of 0 to 1.5 IU/ml for the ACT plus, and the high range up to heparin concentration of 1 to 6 IU/ml for the Hemochron and >1 IU/ml for the ACT plus. In our study, the study population received in average 5585 IU and assuming an average circulating blood volume of 5 l a concentration of 1,1 IU/ml was obtained. Thus it is not surprising that the correlation was better in the anticoagulated blood samples between ACT and aPTT in our study using high range cartridges. These result show however also the limitation of aPTT measurements showing that for the clinically used dose of heparin 80% of the study population had an aPTT ratio >6.

In cardiac surgery, it is routinely necessary to measure anti-Xa activity to evaluate circulating heparinaemia in patients with spontaneously prolonged ACT related to potential inhibitors or severe deficiency of unsubstituted coagulation factors. The anti-Xa activity is in that setting the only interpretable test. It is for these reasons that the correlation between ACT and anti-Xa activity has been studied extensively in cardiac surgery (10).

For the technical reasons described above and linked to the used high range cartridges to dose ACT there is a poor correlation between anti-Xa activity and ACT without heparin and this true for both systems (Hemochron and ACT plus, see Figure 3 A, C). Again, the correlation between ACT after heparin administration and anti-Xa activity is good and similar between the two ACT systems (Hemochron and ACT plus) (Figure 3 B, D). Of interest is that the anti-Xa activity does not suffer of having an upper dosing threshold and thus not surprisingly the correlation appears numerically better than for aPTT. (12)

Concerning the concordance between the two systems Hemochron and ACT plus: as seen priorly the two systems are performing similarly without and with UFH as compared to the standard laboratory values (aPTT and anti-Xa activity). When compared to each other (Figure 4 A, B) the correlation is fair and similar independently of the administered UFH (0,38 and 0,40 respectively, Figure 4 A, B). In the Bland Altman's analysis, ACT plus values were systematically higher than those of the Hemochron in both setting without and with heparin, by approximately about 40 seconds (Figure 4 C, D). This difference expressed in percentage of the differences of the observed median values corresponds to +36.5% in the non-anticoagulated setting and to +25% in the clinically more relevant anticoagulated setting. This is the reason why one should specify the target ACT according to the used ACT measuring system, also because in the current recommendations of the European Society of Cardiology (11) ACT target values are given without specifying or recommending which POC should be used. A comparison between Hemochron signature elite (with low range cartridge) and ACT plus (with high range cartridge) has been already performed with heparin, and surprisingly ACT values were higher with the Hemochron, but this study had not been performed in a cardiac catheterization setting, but in a pediatric center (13).

The ACT plus has the advantage to give two results. However, 25 results out of the original 426 could not be used because the difference between the two results were more than 10% without UFH and more than 12% with HNF. With UFH, the usual clinical working condition for the adopted cartridge, however only 7 samples had to be invalidated. This can't be

evaluated on the Hemochron because only one result is obtained and displayed. For the current study, the displayed single result was used. No re-measurements were performed with either devices. The ACT plus needs a slightly longer time interval to obtain the results. The Hemochron gives the result using a proprietary algorithm allowing a faster processing of the whole blood sample.

The correlation between the two laboratory golden standards measuring effectiveness of anticoagulation (aPTT) and heparinemia (anti-Xa activity) was moderate (0,49) without heparin and numerically higher with heparin - (0,58) despite of the interference of the out of range values of the aPTT ratio (>6). This out of range values are certainly perturbing the numerical correlation which would likely to be better excluding those values. In the literature, a comparison between Hemochron ACT and anti-Xa activity also found a similar correlation ($r^2 = 0.69$) in a context of cardiac surgery and dialysis (14). However this comparison of aPTT and anti-Xa activity is also pointing to a clinically more relevant issue: what “golden standard” should we rely on to evaluate patients under long-term UFH anticoagulation.

From the results of the current evaluation of anticoagulation parameters after UFH administration one would use clinically the ACT or the anti-Xa activity because these measurements are technically not hampered by a superior measuring threshold as is the aPTT. A delta value using results prior and after UFH administration would not be recommendable either because according to our data the obtained ACT values prior UFH administration seem less reliable, at least with the used cartridges - and thus would possibly introduce a methodological noise. Thus the obtained absolute value for both ACT and anti Xa activity after UFH administration expressed as ratio of the obtained anticoagulation value (ACT and anti-Xa activity) divided by the administered UFH dose normalized by weight (IU/kg) would be the preferred individual parameters.

In conclusion, in the interventional cardiology setting the correlation between ACT and aPTT or anti-Xa remains clinically valid in the anticoagulated setting for both used POC ACT systems. Of note the observed systematic measurement-differences between the tested ACT systems which may have to be taken clinically into account and discordant with general guidelines adopting uniform threshold values.

REFERENCES

1. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization European Heart Journal (2018) 00, 1–96 doi:10.1093/eurheartj/ehy394
2. Vojacek J. Clinical monitoring of the antithrombotic treatment. Review Article. Cor et Vasa 2012;54:e97–e103
3. Ojito JW, Hannan RL, Burgos MM, et al. Comparison of point-of-care activated clotting time systems utilized in a single pediatric institution. J Extra Corpor Technol. 2012;44(1):15-20.
4. Brouwer ME, Miraziz R, Agbulos G, Steel R, Hales P, Klineberg P. The influence of sampling technique on ACT Plus results. J Extra Corpor Technol. 2012;44(4):194-7.
5. Cohen. J. E. L. J. Camerlengo. and J. P. Dearing: Activated Clotting Times and Cardiopulmonary Bypass I. The Effect of Hemodilution and Hypothermia upon ACT. The Journal of Extra-Corporeal Technology 12 (1980) 139- 141
6. Silica clotting time (SCT) as a screening and confirmatory test for detection of the lupus anticoagulants Chantarangkul V., Tripodi A., Arbini A., Mannucci P.M. (1992) Thrombosis Research, 67 (4) , pp. 355-365.
7. Noelene S Quinsey, Ainslie L Greedy, Stephen P Bottomley, James C Whisstock, Robert N Pike, Antithrombin: in control of coagulation, The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, Volume 36, Issue 3, 2004.
8. Recommandations pour l'accréditation de l'Activated clotting time (ACT) pour la surveillance de l'anticoagulation par l'héparine non fractionnée Ann Biol Clin 2015 ; 73 (2) : 225-54
9. Thenappan T, Swamy R, Shah A, Nathan S, Nichols J, Bond L, et al. Interchangeability of activated clotting time values across different point of care systems. Am J Cardiol (2012) 109:1379–82. doi:10.1016/j. amjcard.2011.12.033

10. Lee JM¹, Park EY¹, Kim KM¹, Won JC¹, Jung TK², Lee SK¹. J Int Med Res. 2018 Feb; Comparison of activated clotting times measured using the Hemochron Jr. Signature and Medtronic ACT Plus during cardiopulmonary bypass with acute normovolemic haemodilution.
11. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation European Heart Journal (2016) 37, 267–315 doi:10.1093/eurheartj/ehv320
12. Despas N, Larock AS, Jacqmin H, Douxfils J, Chatelain B, Chatelain M, Mullier F. Suivi biologique de l'héparinothérapie : intérêt clinique et aspects pratiques . Ann Biol Clin 2016 ; 74(6) : 637-52 doi:10.1684/abc.2016.1198
13. Ojito JW, Hannan RL, Burgos MM, et al. Comparison of point-of-care activated clotting time systems utilized in a single pediatric institution. J Extra Corpor Technol 2012;44:15-20.
14. Paniccia R, Fedi S, Carbonetto F, et al. Evaluation of a new point-of-care celite-activated clotting time analyzer in different clinical settings. The i-STAT celite-activated clotting time test. Anesthesiology. 2003;99:54–9.

TABLES AND FIGURES

Table 1: General characteristics of the population

Characteristics	Patients (n=157)
Age	67,3±11,4
Male sex n (%)	112 (71,3)
Body mass index, kg/m ²	27,25±5,2
Diabetes n (%)	51 (32,5)
Hypertension n (%)	104 (66,2)
Hyperlipidaemia n (%)	80 (51)
Heredity	113 (8,3)
Previous myocardial infarction n (%)	52 (33,1)
Previous CABG n (%)	15 (9,6)
Active cancer n (%)	6 (3,8)
Previous stroke n (%)	10 (6,4)
Type of exam n (%)	
Coronarography	85 (54,1)
Coronarography + Angioplasty	53 (33,8)
Angioplasty	19 (12,1)
Procedure indication n (%)	
Stable angina	120 (76,4)
Left ventricular dysfunction	14 (8,9)
Non-ST-elevation	21 (13,4)
ST-elevation	2 (1,3)
Dialysis n (%)	
Radial approach n (%)	133 (84,7)
Hemoglobine (g/dL)	13,56±1,8
Platelets (G/L)	259,4±94,6
Serum creatinine (mg/L)	11,07±6,14
Fibrinogen (g/l)	3,93±1,6
CRP (mg/l)	10,89±25,7
APTT ratio	1±0,1
TP (%)	90,95±11

Figure 1: Flow chart

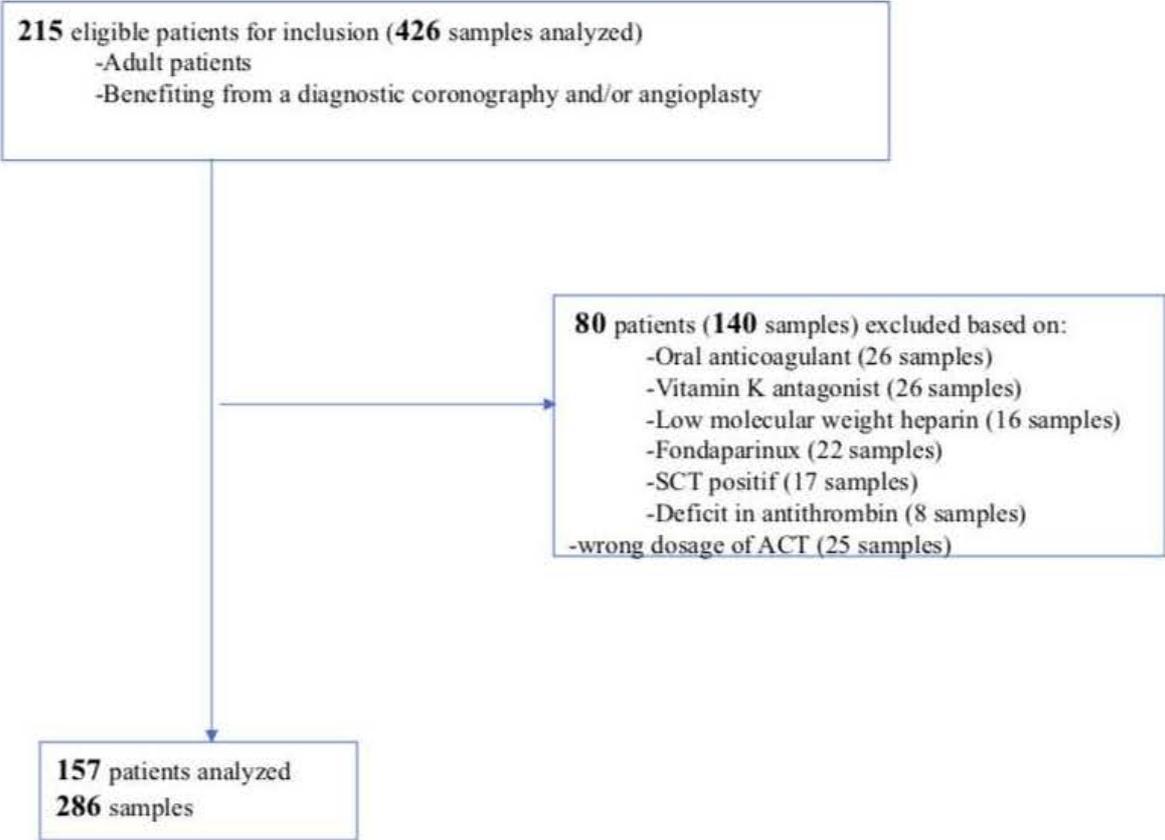


Figure 2:

Comparison between ACT Hemochron (in seconds) and APTT ratio without heparin (A) and with heparin (B). Comparison between ACT Medtronic (in seconds) and APTT ratio without heparin (C) with heparin (D)

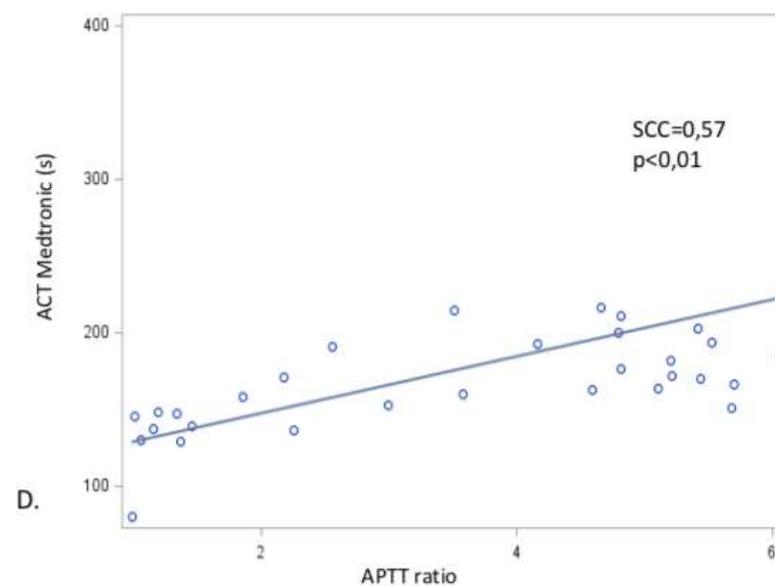
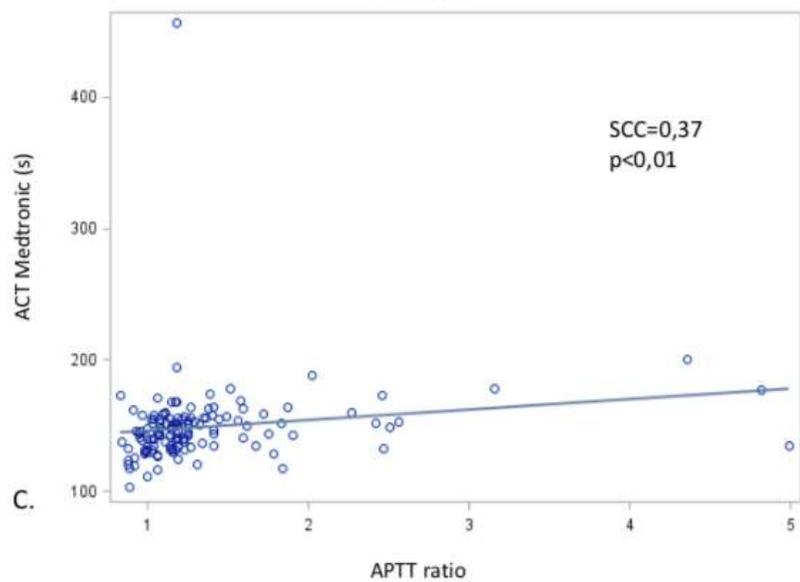
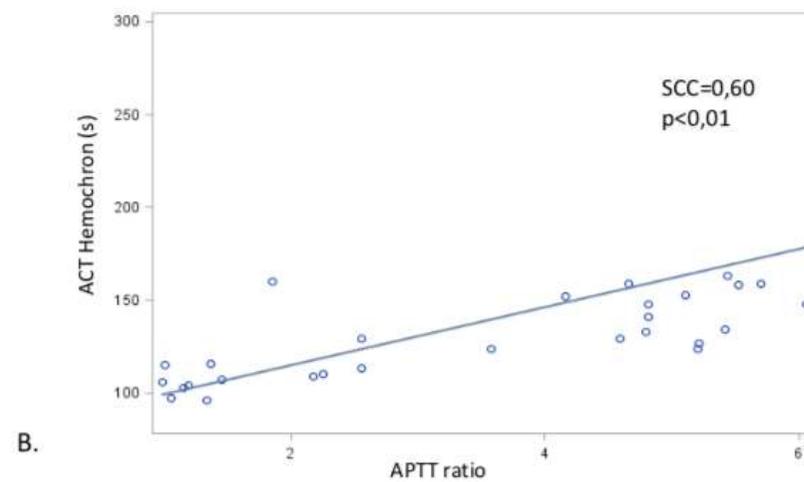
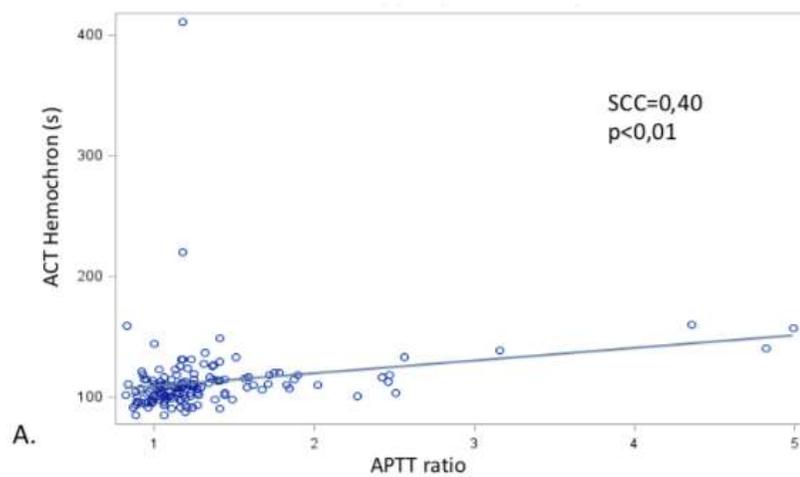


Figure 3:

Comparison between ACT Hemochron (in seconds) and anti-Xa activity without heparin (A) and with heparin (B). Comparison between ACT Medtronic (in seconds) and anti-Xa activity without heparin (C) and with heparin (D)

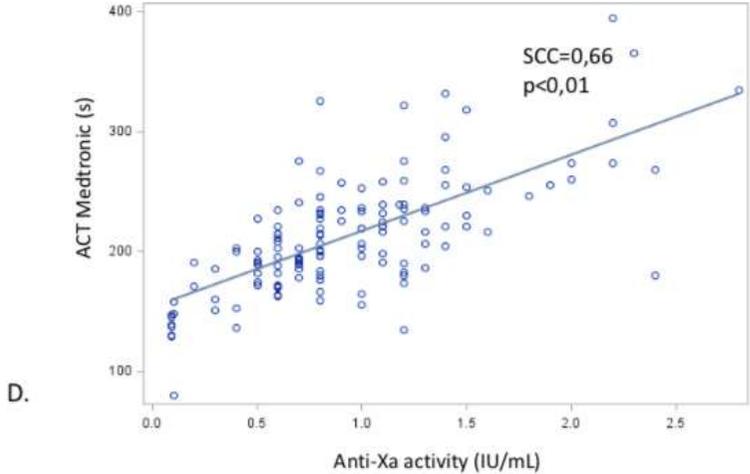
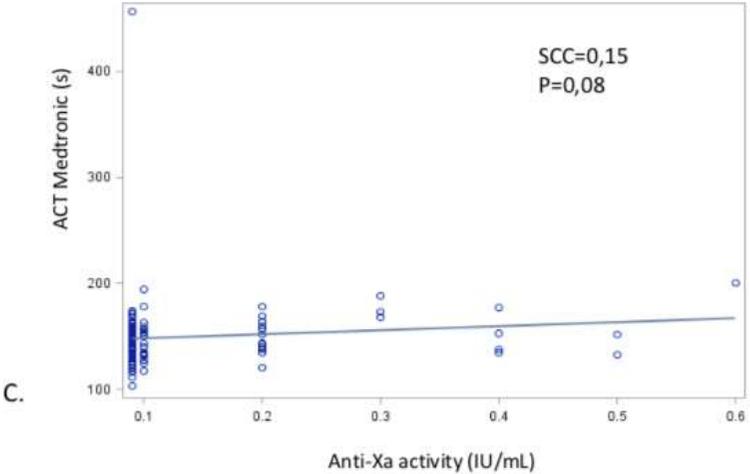
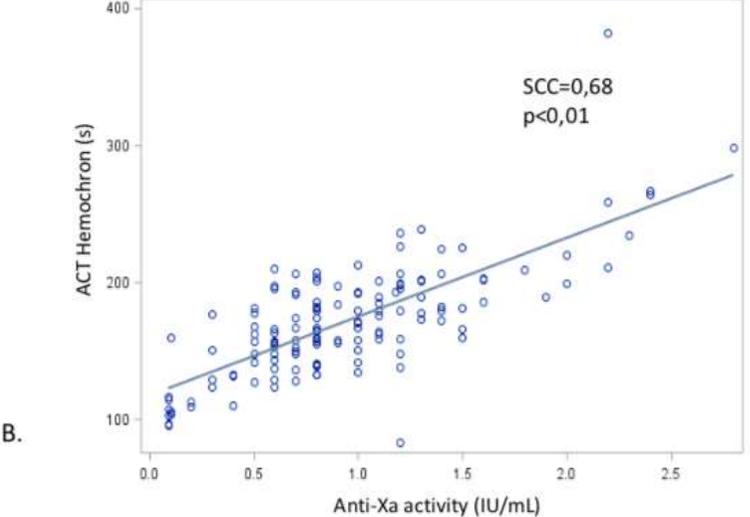
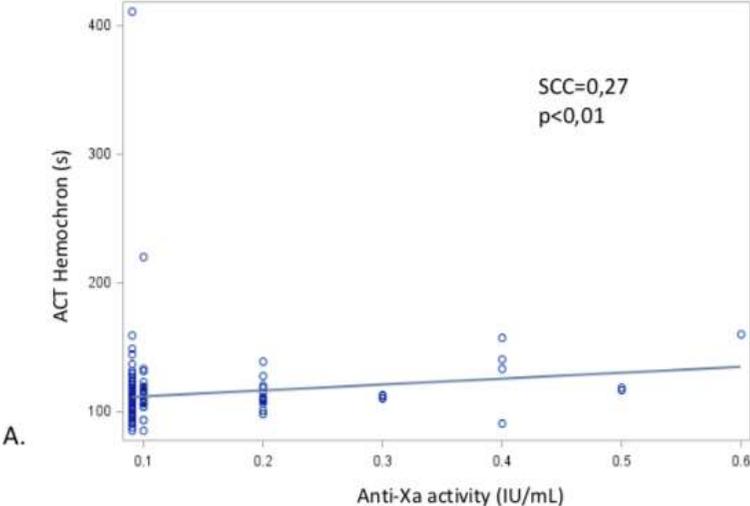


Figure 4:

Concordance analysis between ACT Plus (Medtronic) and Hemochron in seconds without heparin (A) and with heparin (B). Bland Altman analysis between Hemochron and Medtronic without heparin (C) and with heparin (D)

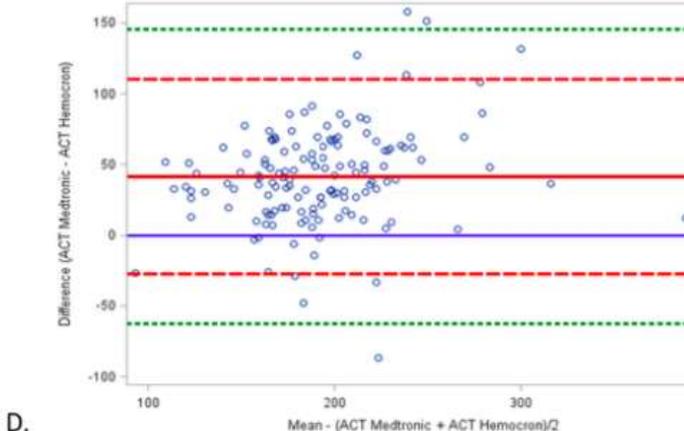
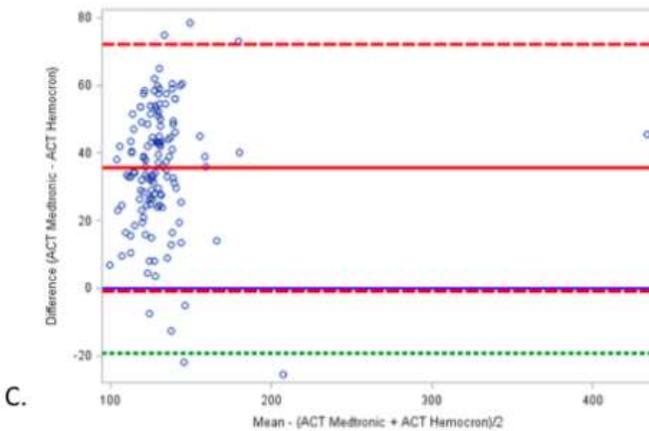
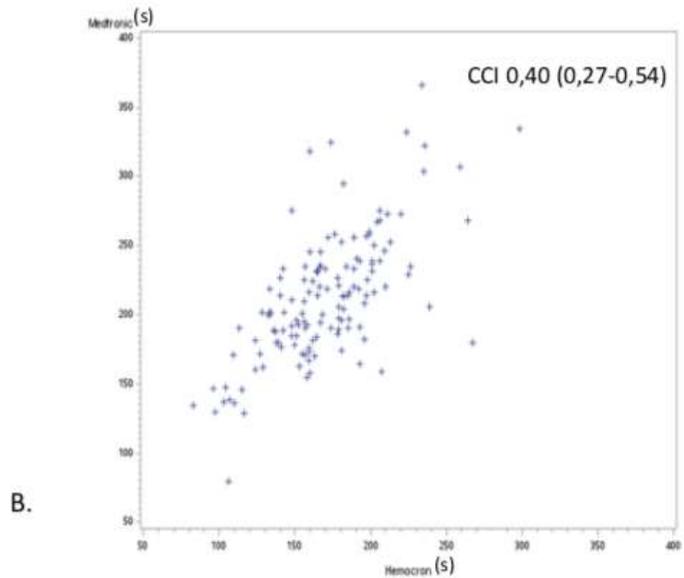
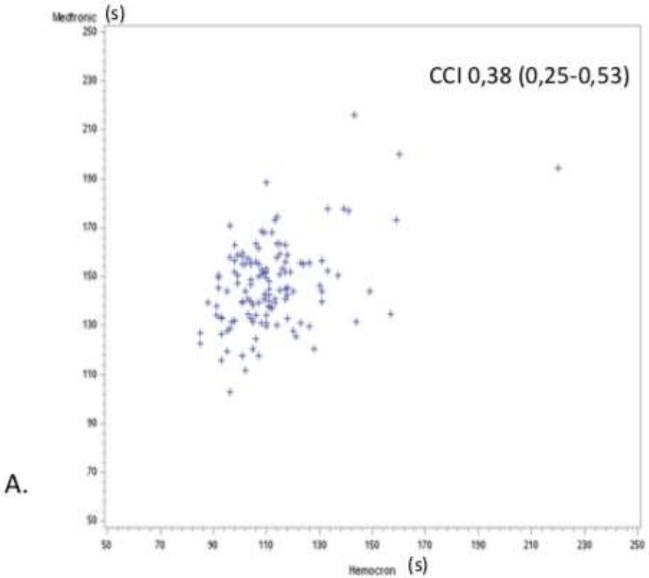
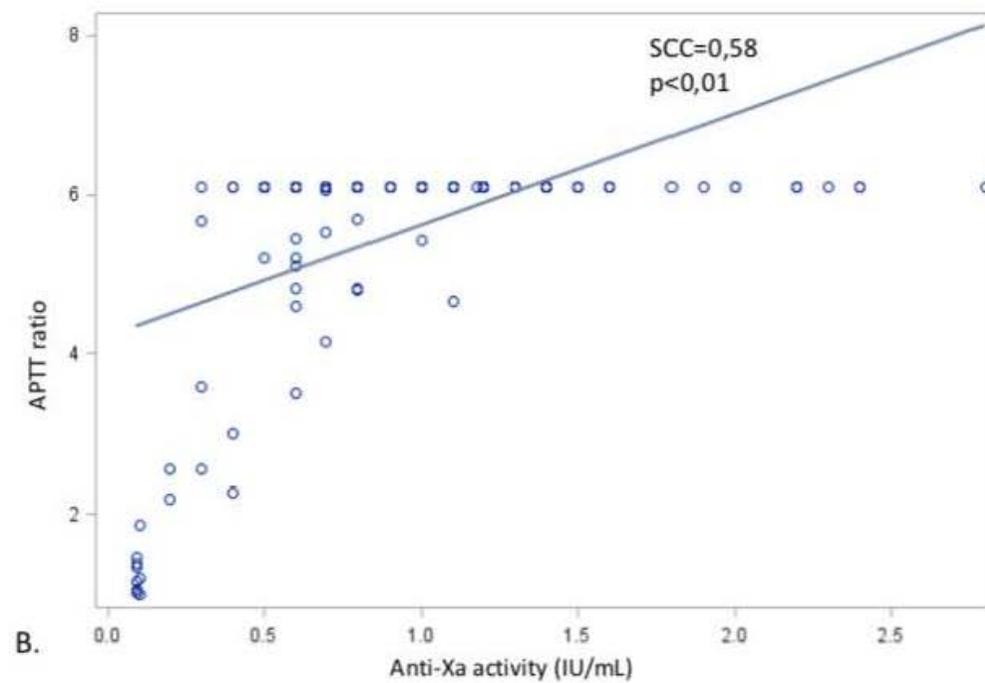
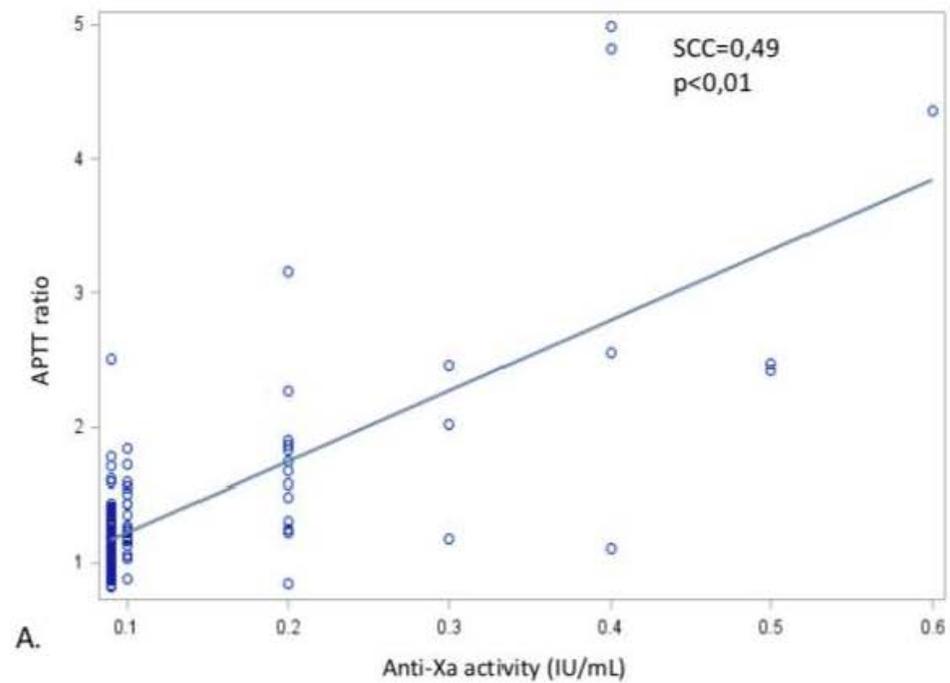


Figure 5:

Correlation between APTT values and Anti-Xa activity without heparin (A) and with heparin (B)



ABBREVIATIONS

Activated clotting time: ACT

Activated Partial Thromboplastin Time: APTT

Extracorporeal membrane oxygenation: ECMO

Point-of-care: POC

Spearman Correlation Coefficient: SCC

DISCUSSION

Corrélation entre l'ACT (Hemochron et ACT Plus) et les paramètres standards de coagulation

Dans un premier temps, cette étude a comparé l'Hemochron Signature Elite et l'ACT Plus avec le TCA et l'activité anti-Xa. Sans héparine, les deux appareils n'ont qu'une corrélation modérée avec les TCA (coefficient de corrélation de Spearman(SCC)= 0,4 pour Hemochron, SCC = 0,37 pour ACT plus). En revanche, sous héparine, on retrouve une bonne corrélation des deux appareils (respectivement 0,60 et 0,57). Ces résultats sont cohérents avec le fait qu'ils ont été développés pour étudier du sang hépariné. Ce résultat montre cependant aussi une des limites du TCA, celui-ci n'étant plus interprétable lorsqu'il est supérieur à 6. De la même manière, il existe une faible corrélation entre l'ACT pour les deux systèmes et l'activité anti-Xa *avant* l'administration d'héparine (situation sans héparine). En revanche, la corrélation entre l'ACT *après* l'administration d'héparine et l'activité anti-Xa est bonne et similaire entre les deux systèmes ACT. Il est intéressant de noter que l'activité anti-Xa ne souffre pas d'un seuil de dosage supérieur et que, par conséquent, ceci est vraisemblablement la raison de la corrélation numériquement meilleure.

Analyse de concordance entre les ACT (Hemochron et ACT Plus)

Concernant la concordance entre les deux systèmes, celle-ci est, indépendamment de l'héparine administrée, similaire (0,38 et 0,40). L'analyse de Bland-Altman nous montre que les valeurs de ACT Plus étaient systématiquement supérieures à celles de l'Hemochron, et ceci dans les deux scénarios (sans et avec héparine). Numériquement cette différence se chiffre à environ 40 secondes.

Corrélation entre TCA et l'activité anti-Xa

Sous héparine, la corrélation entre le TCA et l'activité anti-Xa est correcte (0,58) mais cette analyses est perturbé par les TCA hors limites (> 6).

Cette évaluation de l'ACT, bien que n'étant plus réalisé de manière systématique selon les recommandations européennes, souligne le fait que ce dosage doit être évalué au cas par cas, notamment lorsque le risque thrombotique ou hémorragique est élevé.

Cette étude a permis de certifier certains aspects :

- Sous héparine, les deux systèmes étudiés (Hemochron Signature Elite et ACT Plus) ont une bonne corrélation avec les paramètres standards de coagulation comme sus décrit. Donc l'ACT est une analyse qui a toute sa place pour surveiller l'efficacité d'anticoagulation d'un patient dans le laboratoire de cathétérisme au cours d'une coronarographie diagnostique et/ou d'une angioplastie coronaire transluminale percutanée.

- Les différences systématiques de l'ACT Plus *versus* l'Hemochron évoquent que des valeurs cibles généralisées – comme mentionnée dans les guidelines - peuvent induire le clinicien en erreur. Il faudrait donc spécifier l'ACT cible en fonction du système de mesure utilisé. La corrélation modérée entre les deux techniques de surveillance d'ACT est une source de préoccupation concernant les objectifs thérapeutiques.

CONCLUSION

Aujourd'hui, les procédures en particulier d'angioplasties sont complexes en termes d'indications, de thérapie pharmacologique combinée et de type de matériel utilisé, ceci rendant délicat l'équilibre entre deux risques : le risque thrombotique et le risque hémorragique.

La possibilité de pouvoir bénéficier de mesure de la coagulation telle que l'ACT quasi instantané au laboratoire d'hémodynamique est une sécurisation des interventions. Toutefois il faut connaître les systèmes utilisés afin de pouvoir interpréter correctement ces résultats.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ten Cate H, Hackeng T, García de Frutos P. Coagulation factor and protease pathways in thrombosis and cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 2017; 117: 1265-1271
2. Kortchinsky T, Vigué B, Samama CM. [Reversal for heparins and new anticoagulant treatments]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013; 32: 37–49.
3. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e24S-e43S.
4. Despas N, Larock AS, Jacqmin H, Douxfils J, Chatelain B, Chatelain M, Mullier F. Suivi biologique de l'héparinothérapie : intérêt clinique et aspects pratiques . *Ann Biol Clin* 2016 ; 74(6) : 637-52 doi:10.1684/abc.2016.1198
5. Eller T, Busse J, Dittrich M, et al. Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, argatroban and fondaparinux and their effects on coagulation POC and platelet function tests. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52:835–844.
6. Bates SM, Weitz JI. Coagulation assays. *Circulation*. 2005;112(4):e53-60
7. Mullier et al. Anticoagulants directs oraux: actualités pour les biologistes. *Ann Biol Clin* 2015 ; xx (xx) :1-12
8. Recommandations pour l'accréditation de l'Activated clotting time (ACT) pour la surveillance de l'anticoagulation par l'héparine non fractionnée *Ann Biol Clin* 2015 ; 73 (2) : 225-54
9. Silica clotting time (SCT) as a screening and confirmatory test for detection of the lupus anticoagulants Chantarangkul V., Tripodi A., Arbin A., Mannucci P.M. (1992) *Thrombosis Research*, 67 (4) , pp. 355-365
10. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization *European Heart Journal* (2018) 00, 1–96 doi:10.1093/eurheartj/ehy394

11. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation, *European Heart Journal* (2018) 39, 119–177
ESC GUIDELINES doi:10.1093/eurheartj/ehx393
12. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation *European Heart Journal* (2016) 37, 267–315 doi:10.1093/eurheartj/ehv320
13. Shahzad A, Kemp I, Mars C, Wilson K, Roome C, Cooper R, Andron M, Appleby C, Fisher M, Khand A, Kunadian B, Mills JD, Morris JL, Morrison WL, Munir S, Palmer ND, Perry RA, Ramsdale DR, Velavan P, Stables RH, HEAT- PPCI Trial Investigators. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384(9957):1849–1858.
14. Mochizuki T, Olson PJ, Szlam F, et al. Protamine reversal of heparin affects platelet aggregation and activated clotting time after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1998; 87:781–785
15. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, Pollack C Jr, Cohen M, Zeymer U, Huber K, Goldstein P, Cayla G, Collet JP, Vicaut E, Montalescot G. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e553.
16. Boutiere B. Mesure de l'héparinémie par activité anti-Xa. EMC - Biologie médicale. Vol 1-0: Elsevier SAS; 2003:Article 90-20-0100
17. Hattersley PG. Activated coagulation time of whole blood. *Jama* 1966 ; 196 : 436-40.
18. Despotis GJ, Summerfield AL, Joist JH, Goodnough LT, Santoro SA, Spitznagel E, Cox JL, Lappas DG: Comparison of activated coagulation time and whole blood heparin measurements to laboratory plasma anti-Xa heparin concentration in patients having cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108:1076–82.
19. Doherty TM, Shavelle RM, French WJ. Reproducibility and variability of activated clotting time measurements in the cardiac catheterization laboratory. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005 ; 65 : 330-7

20. Cunningham, D., Besser, M. W., Giraud, K., Gerrard, C., & Vuylsteke, A. (2016). Agreement between ACT and aPTT during extracorporeal membrane oxygenation shows intra- and inter-individual variation. *Perfusion*, 31(6), 503–507.
21. Lee JM¹, Park EY¹, Kim KM¹, Won JC¹, Jung TK², Lee SK¹. *J Int Med Res*. 2018 Feb;. Comparison of activated clotting times measured using the Hemochron Jr. Signature and Medtronic ACT Plus during cardiopulmonary bypass with acute normovolemic haemodilution
22. Thenappan T, Swamy R, Shah A, Nathan S, Nichols J, Bond L, et al. Interchangeability of activated clotting time values across different point of care systems. *Am J Cardiol* (2012) 109:1379–82.10.1016/j.amjcard.2011.12.033

RÉSUMÉ

Introduction : L'héparine non fractionnée (HNF) au cours d'une coronarographie diagnostique et/ou d'une angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP) fait partie des pharmacothérapies adjuvantes administrées en routine pour éviter les complications ischémiques. L'Activated Clotting time (ACT) est un examen de biologie médicale délocalisé (EBMD) permettant d'évaluer l'efficacité de l'anticoagulation après administration d'HNF. L'ACT est important pour prévenir les complications thrombotiques et hémorragiques lors du cathétérisme cardiaque.

Objectif : Comparer les résultats obtenus par deux appareils de mesure de l'ACT (Hemochron et ACT Plus) avec les valeurs obtenues par les méthodes de laboratoire de référence ainsi que comparer les deux appareils de mesure entre eux.

Etude : Nous avons conduit une étude prospective incluant 426 échantillons sanguins provenant de 215 patients bénéficiant d'une coronarographie et/ou angioplastie coronaire. Au total, 286 échantillons ont été analysés, provenant de 157 patients. Nous décrivons les caractéristiques cliniques et biologiques de ces patients. Nous comparons les résultats d'ACT obtenus avec les méthodes de laboratoire de référence (temps de céphaline plus activateur (TCA) et anti-Xa). Nous réalisons l'analyse de concordance entre ces deux appareils de mesure. Ces différentes analyses sont réalisées avec et sans héparine.

Résultats : Sous héparine, la corrélation des valeurs d'ACT mesurées avec les deux appareils (Hemochron et ACT Plus) est correcte avec à la fois le TCA (respectivement coefficient de corrélation de Spearman (CCS) 0,6 et 0,57) et l'activité anti-Xa (respectivement CCS 0,68 et 0,66). La concordance entre les valeurs d'ACT obtenues par les deux appareils est modérée (0,38 sans héparine et 0,40 avec l'héparine). Les valeurs de ACT Plus sont systématiquement supérieures aux valeurs de l'Hemochron d'environ 40 secondes.

Conclusion : les deux appareils de mesure (ACT plus et Hemochron) sont comparables aux paramètres de coagulation conventionnels. Cependant, les valeurs de l'ACT Plus sont systématiquement supérieures aux valeurs obtenues avec l'Hemochron, ce qui suggère l'intérêt d'un objectif d'ACT spécifique pour chaque appareil de mesure.

TITRE EN ANGLAIS : Whole blood Activated Clotting Time (ACT) monitoring in interventional cardiology: A comparison of two devices

THÈSE : Médecine Spécialisée-Année 2019

MOTS CLEFS : Activated Clotting Time, temps de céphaline plus activateur, héparine non fractionnée,

Intitulé et adresse de l'UFR

Université de Lorraine

Faculté de Médecine

9 avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRES LES NANCY
