



Influence des anticoagulants oraux sur l'ACT (Activated Clotting Time) pendant l'ablation de fibrillation atriale

Julien Verain

► To cite this version:

Julien Verain. Influence des anticoagulants oraux sur l'ACT (Activated Clotting Time) pendant l'ablation de fibrillation atriale. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03298397

HAL Id: hal-03298397

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298397>

Submitted on 18 Oct 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 l'obtention du grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de médecine spécialisée

Par

Julien Verain

Le 11 décembre 2019 à Nancy

Influence des anticoagulants oraux sur l'ACT (Activated Clotting Time) pendant l'ablation de fibrillation atriale

Membres du jury:

Monsieur le Professeur Christian de CHILLOU

Président de thèse

Monsieur le Professeur Nicolas SADOUL

Juge

Monsieur le Professeur Denis WAHL

Juge

Monsieur le Docteur Jean-Marc SELLAL

Directeur de thèse

Madame la Docteur Marie TOUSSAINT

Juge



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



**FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY**

**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 Nicolas GAMBIER
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 Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Présidente du Conseil de la Pédagogie : 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 - 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-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

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 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 - Professeur Antoine VERGER

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

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - 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 - Professeur Mathias POUSSEL

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 LOZNIEWSKI – 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 Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Guillaume VOGIN

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

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 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 - Professeur Stéphane RENAUD

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

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° 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^e 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^e 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 ANGLOI - Professeur Jean-Paul BERROD

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

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

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

Docteur Bruno GRIGNON

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

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44^e 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 Jacques JONAS

45^e 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
Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

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*)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (*Immunologie*)

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

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

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

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

2° sous-section : (*Neurochirurgie*)

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

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

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

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

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 Nicola SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

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

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

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

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

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

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

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

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteure Kénora CHAU

=====

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)

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Christian de CHILLOU

Professeur de Cardiologie

Nous vous remercierions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre thèse. L'étendu de votre savoir et de votre disponibilité ont permis à ce travail de voir le jour.

Que ce travail soit le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE, ET JUGE

Monsieur de Professeur Nicolas SADOUL

Professeur de cardiologie

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.
Votre enseignement durant ces années d'internat a été d'une grande richesse intellectuelle et
nous a grandi humainement. Vous êtes une source d'inspiration pour les jeunes médecins.*

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Denis WAHL

Professeur de Médecine Vasculaire

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.
L'étendu de votre savoir, votre travail et votre écoute forcent l'admiration.*

Que ce travail soit le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE, DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Docteur Jean-Marc SELLAL

Docteur en Cardiologie

Nous vous sommes très reconnaissant d'être à l'initiative de ce travail.

Nous avons eu la chance de vous avoir à nos côtés durant ces années, vous avez contribué à nous rendre meilleur dans notre art.

La qualité de votre travail, votre enthousiasme et la rigueur de vos connaissances ont permis à cette recherche de voir le jour et d'être menée à bien.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

Nous tenons à vous témoigner notre sincère amitié.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame la Docteur Marie TOUSSAINT

Docteur en Hématologie Biologique

C'est avec honneur et plaisir que nous vous comptons parmi les membres de notre jury.

Nous vous remercions d'être à l'initiative de ce travail.

Merci pour la richesse de vos idées, votre écoute, votre disponibilité qui ont permis à cette recherche d'être menée à bien.

Nous vous témoignons par ce travail notre grand respect et notre sincère reconnaissance.

A NOS MAITRES

Au Professeur Nicolas SADOUL

Au Professeur Yves JUILLIERE

Au Professeur Christian de CHILLOU

Au Professeur Edoardo CAMENZIND

Aux Praticiens Hospitaliers du CHRU de Nancy, Aux Docteurs : SELLAL, SELTON-SUTY, HUTTIN, POPOVIC, METZDORF, MAGNIN-POULL, DJABALLAH, LICHON, BLANGY, FILIPPETTI, LEMOINE, OLIVIER, VENNEN. Aux Assistants Chef de Clinique du CHRU de Nancy, Mathieu ECHIVARD, Nefissa HAMMACHE, Jérôme FELLONI, Mathieu RUPPEL, Pierre-Cyril FLECHON, Charles-Henri MAIGRAT, Samuel PINELLI, Fabien BARUFFALDI, Mathieu BERCKER, Julie VINCENT.

Merci de m'avoir guidé pendant ces années d'internat, vous avez été un exemple pour moi.

Merci à Amandine LUC, statisticienne au CHRU Nancy,

Pour la qualité de votre travail, sans qui cette thèse n'aurait jamais pu voir le jour.

A toute l'équipe du laboratoire d'épreuve d'effort du CHRU de Nancy.

Merci de m'avoir accompagné dans mes premiers pas de cardiologue.

Merci à Nadine, pour cette relation de travail et de joie pendant ce semestre en HDJ.

Aux médecins et à l'équipe paramédicale du CHR Thionville. Une pensée particulière aux Docteurs HALALCHI, PREISS, AL DAOUD.

Un premier semestre clinique qui restera à jamais gravé dans ma mémoire, merci pour tout.

Aux médecins et à l'équipe paramédicale de la réanimation médicale centrale du CHR de Nancy.

Un stage d'une grande richesse, merci en particulier au Professeur BOLLAERT pour votre sens clinique et vos qualités humaines remarquables.

Aux médecins et à l'équipe paramédicale de la Clinique Claude Bernard à Metz.

Pour votre accueil, votre gentillesse, merci de m'avoir initié à la cardiologie interventionnelle à haut niveau. Un grand merci aux Docteurs MOULIN, CHRISTOPHE pour votre compagnonnage exceptionnel.

Aux médecins et à l'équipe paramédicale du CHR Mercy. Merci pour ce dernier semestre fantastique. J'ai été grandi par vos qualités professionnelles et votre sens du travail en équipe. Merci aux Docteurs KHALIFE, BOURSIER, YASSINE, VALLA, ZANUTTO, BERTRAND, BENICHOU, ZANNAD, BAYARD, HELIOT, MIELCZAREK, BECKER, MANZI, ATESLER.

A ma mère

Tu es partie beaucoup trop tôt. Tu m'as tout donné.

A mon père

Pour ton amour inconditionnel. Je suis fier de t'avoir comme père.

A mon frère

Pour la richesse de notre relation fraternelle sans laquelle je ne serai pas la moitié de ce que je suis.

A mon grand-père Jean

Tu es une source d'inspiration pour ton œuvre et l'amour que nous porte.

A ma grand-mère Françoise

Pour cet incroyable courage dont tu fais preuve, et ton imagination débordante.

A mon grand-père Roger

Un modèle de sagesse, tu m'as transmis l'amour des joies simples et contemplatives.

A ma grand-mère Paulette

Je garde un souvenir impérissable, merci pour ces moments de mon enfance.

A mes oncles, mes tantes, à mes cousins, à ma marraine, à toute ma famille

Merci pour votre soutien malgré la distance et les années qui ont passé.

A Celle que j'aime et qui partage ma vie

Tessy,

Merci d'être à mes côtés, ta joie de vivre communicative sublime la vie et me donne la force d'être meilleur chaque jour.

A mes amis

Steven, Maxime, David, Samy, Fabien, Julien, Tigran, Sarah, Clémence, Nico, Mathieu A, Brian, Remy

Nous avons grandi ensemble, merci pour ces virées endiablées et ces voyages au bout de nous-même.

A mes amis devenus parisiens

Christophe, François, Romain, Aymeric.

Personne n'est parfait. Grande époque à Nancy, heureux que notre amitié continue.

Joséphine pour cette année sereine-issime à Padova, heureux que nous ne nous soyons pas transformés en tramezzini tonno et uova.

A mes amis d'enfance

Les premières amitiés sont éternelles.

Auxerre ; Antoine, Fabien, Arnaud, Guillaume, Guy.

Nancy ; Anto, PA, Damien (repose en paix).

A mes amis rencontrés en blouse blanche

A mes coups de cœur dans l'aventure Lionel, Maxime, Charles, Benjamin, Nathalie N, Nathalie P, Orianne, Bizot, les Hugo, Eva.

A mes co-internes de promo

Jeanne, Margaux, Trecy, Fanny, Maxime, Matthieu, Joseph, Antoine

Aux internes de cardio fantastiques devenus grands (et aux plus jeunes)

Nathalie N, Nathalie, P, Selin, Hugo, Jordan, Jérôme.

Au reste de l'univers

Merci à tous ceux que j'oublie aujourd'hui.

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

INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	21
I. ABLATION DE LA FIBRILLATION ATRIALE	23
<i>Fibrillation atriale : définition, épidémiologie</i>	<i>23</i>
<i>Rationnel de l'ablation de fibrillation atriale</i>	<i>23</i>
<i>Techniques.....</i>	<i>25</i>
<i>Résultats</i>	<i>25</i>
<i>Complications.....</i>	<i>25</i>
II. ANTICOAGULATION AVANT, PENDANT, APRÈS L'ABLATION.....	26
<i>Traitement anticoagulant avant ablation de FA</i>	<i>26</i>
<i>Traitement anticoagulant pendant l'ablation de FA</i>	<i>28</i>
<i>Traitement anticoagulant après l'ablation de FA</i>	<i>28</i>
III. MONITORING DE L'ANTICOAGULATION PENDANT L'ABLATION DE FA.....	29
<i>Activated Clotting Time (ACT).....</i>	<i>29</i>
<i>Physiologie de l'hémostase pendant l'ablation de FA</i>	<i>30</i>
a) L'hémostase primaire et la coagulation	31
b) Application à l'ablation de FA	32
<i>L'héparine non fractionnée est le meilleur traitement pour prévenir les thromboses.....</i>	<i>33</i>
a) L'héparine non fractionnée	33
b) Monitoring de l'héparine non fractionnée.....	33
c) Intérêt de l'héparine dans l'ablation de FA	34
<i>Différences pharmacodynamiques entre AVK et AOD</i>	<i>35</i>
a) Position du problème.....	35
b) Mécanismes d'action et monitoring des AVK	36
c) Mécanismes d'action et monitoring des AOD	37
d) Influence des anticoagulants oraux sur l'ACT	38
IV. POSITION DU PROBLÈME : ÉTUDE FACT	41
ARTICLE ORIGINAL	43
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	76
RÉFÉRENCES	81

Influence des anticoagulants oraux sur l'ACT pendant l'ablation de fibrillation atriale

PREMIÈRE PARTIE :
INTRODUCTION GÉNÉRALE

ABBREVIATIONS

ACT : Activated Clotting Time

AOD : Anticoagulant oral direct

AT : Antithrombine

AVC : Accident vasculaire cérébral

CEC : Circulation extra-corporelle

FA : Fibrillation atriale

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

INR : International normalized ratio

POCT : Point-of-care testing

TCA : Temps de céphaline activée

TQ : Temps de Quick

I. Ablation de la fibrillation atriale

Fibrillation atriale : définition, épidémiologie

La fibrillation atriale (FA) est la plus courante des arythmies supra-ventriculaires. La prévalence est de 3,8% chez les sujets de 60 ans et plus et de 9% chez les sujets de plus de 80 ans¹. Elle est caractérisée par une activation rapide et irrégulière des oreillettes en rapport avec une activité électrique anarchique du myocarde atrial. Nous distinguons habituellement trois formes de FA en classification simplifiée³ : la FA paroxystique, la FA persistante et la FA permanente. La fibrillation atriale est dite paroxystique si sa durée est inférieure à une semaine, et persistante si sa durée est supérieure à une semaine. La FA est dite permanente si le trouble du rythme est accepté par le patient et son cardiologue, et pour lequel il n'y a plus de tentative de restaurer ou de maintenir un rythme sinusal.

La fibrillation atriale est responsable de symptômes qui peuvent sévèrement affecter la qualité de vie des patients⁴. Les principaux symptômes rapportés sont les palpitations, la fatigue et la dyspnée. La fibrillation atriale est un facteur de risque indépendant de mortalité qui augmente de près de deux fois le risque de mortalité des femmes et de 1,5 fois le risque de mortalité des hommes⁵. L'accident vasculaire cérébrale (AVC) demeure la principale cause de morbi-mortalité^{6,7}. 20 à 30% des AVC seraient causés par la FA, détectée avant, pendant ou après l'accident cardio-embolique⁸.

La FA triple le risque de développer une insuffisance cardiaque⁶. La qualité de vie est altérée chez les patients atteints de fibrillation atriale indépendamment des autres facteurs de risque⁹, et le risque d'hospitalisation est très élevé chez ces patients¹⁰.

Rationnel de l'ablation de fibrillation atriale

Nous distinguons deux stratégies thérapeutiques globales qui ont toutes deux pour objectif de réduire les symptômes liés à la FA : la stratégie de contrôle de la fréquence cardiaque qui vise à ralentir la cadence ventriculaire de la fibrillation atriale, et la stratégie de contrôle de rythme qui vise à maintenir le plus longtemps possible le rythme sinusal. La stratégie de contrôle de fréquence est basée sur les traitements ralentisseurs que sont les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques bradycardisants et la digoxine. La stratégie de contrôle de rythme au long cours est basée sur les médicaments anti-arythmiques et l'ablation. L'ablation par radiofréquence était souvent proposée après échec du traitement anti-

arythmique, elle nécessite une intervention endocavitaire. Elle se révèle plus efficace que les molécules anti-arythmiques pour maintenir au long cours un rythme sinusal¹¹ et devient de plus en plus une possibilité de traitement en première intention.

L'ablation permet un meilleur contrôle des symptômes, et une amélioration de la qualité de vie comparée au traitement médical seul, à la fois sur la forme paroxystique que persistante^{12,13}. L'étude CABANA¹⁴, randomisée contre traitement médical, n'a pas montré de supériorité de l'ablation sur la mortalité. En revanche, l'ablation semble diminuer la mortalité chez les patients atteints à la fois de FA et d'insuffisance cardiaque à FEVG altérée (CASTLE-AF)¹⁵. Notons cependant que cette étude est d'interprétation difficile en raison du nombre très important (30%) de patients ayant changé de groupe en cours d'étude. Plusieurs études ont montré une amélioration de la qualité de vie et une augmentation de la fonction systolique après ablation chez les patients insuffisants cardiaques^{16,17}.

A l'heure actuelle, l'objectif de l'ablation retenu par les recommandations européennes est la réduction des symptômes d'une FA symptomatique (**figure 1**).

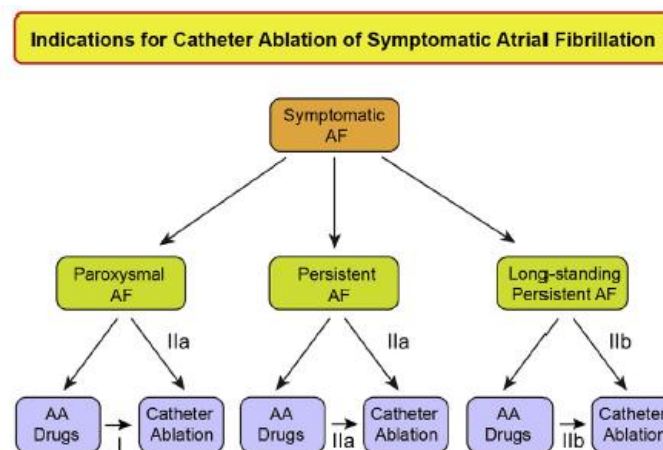


Figure 1: Indications de l'ablation de FA. *Calkins H et al. 2017*

HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2017

Techniques

Le principe de l'ablation de FA en électrophysiologie est d'isoler électriquement les veines pulmonaires dans l'oreillette gauche par voie endocavitaire. Cette isolation est obtenue à l'aide d'un cathéter qui délivre un courant de radiofréquence ou un ballon qui délivre une cryoénergie, ou encore l'énergie laser³. Le cathéter d'ablation est positionné dans l'oreillette gauche après ponction transseptale ou passage à travers le foramen ovale perméable (FOP). L'isolation complète a de meilleurs résultats que l'isolation incomplète¹⁸.

Dans les formes persistantes de FA, l'isolation seule des veines pulmonaires est le plus souvent insuffisant, et une procédure d'ablation plus étendue peut être pratiquée¹⁹. Il est pratiqué une ablation de rotors, de complexes fractionnés, ou encore de lignes dans l'oreillette.

Résultats

La plupart des patients requièrent plus d'une procédure pour garantir un succès durable de l'ablation¹⁶. Les patients jeunes, atteints d'une forme paroxystique et sans cardiopathie sous-jacente sont les plus susceptibles d'être répondeurs à l'ablation²⁰. Le maintien du rythme sinusal sans récurrence notable de symptômes est obtenu dans 70% des formes paroxystiques et 50% des formes persistantes^{21,22}.

Complications

Les complications les plus sévères sont les AVC (0,5%), les tamponnades (1 à 2%), les sténoses des veines pulmonaires (<1%) et les fistules oesophagiennes (<0,5%)²³. Le risque d'AVC reste élevé la première semaine²⁴ et une tamponnade peut survenir plusieurs semaines après l'intervention²⁵.

Le décès pendant l'intervention est très rare (<0,2%).

II. Anticoagulation avant, pendant, après l'ablation

Traitement anticoagulant avant ablation de FA

La pierre angulaire de la prévention du risque d'accident ischémique cérébral chez un patient atteint de fibrillation atriale repose sur le traitement anticoagulant, qu'il soit antagoniste de la vitamine K (AVK) ou anticoagulant oral direct (AOD).

Les antagonistes de la vitamine K (AVK) sont les premiers anticoagulants prescrits pour prévenir le risque cardio-emboliques dans la FA. Ils ont démontré leur efficacité et leur sécurité^{26,27}.

Les anticoagulants oraux directs sont actuellement recommandés en première intention²³ dans la FA non valvulaire. Trois inhibiteurs directs du facteur Xa sont disponibles ; rivaroxaban, apixaban et edoxaban, ce dernier n'étant pas commercialisé en France en 2019. Le dabigatran est le seul inhibiteur direct de la thrombine. Ils ont démontré leur supériorité au traitement par AVK sur la réduction des événements ischémiques et hémorragiques dans les méta-analyses et les études observationnelles de « vraie vie »²⁸. Leur prescription prend une part croissante aux dépens des traitements par AVK.²⁹

La majorité des AVC sont de type cardio-embolique, il est admis que la formation de thrombus suit la triade de Virchow : milieu pro-thrombotique, stagnation de sang et dysfonction endothéliale³⁰. Les embolies proviennent généralement de thrombi situés dans l'auricule gauche.

Le traitement anticoagulant oral prévient la majorité des AVC emboliques³¹. L'introduction du score CHA₂DS₂-VASc (**figure 2**) a simplifié la décision d'introduire un traitement anticoagulant chez les patients atteints de FA non valvulaire^{23,32} (non porteur de prothèse valvulaire mécanique ni atteint de rétrécissement mitral). Les patients sans facteur de risque clinique d'AVC ne tirent pas bénéfice du traitement anticoagulant, comparé aux patients à haut risque. Le risque est conséquent à partir d'un score de 1 chez les hommes et 2 chez les femmes. Le niveau de preuve est élevé à partir d'un score de CHA₂DS₂-VASc à 2 pour les hommes et 3 pour les femmes, avec un grade I pour introduire un traitement anticoagulant dans les recommandations européennes. Le bénéfice du traitement anticoagulant sur la thrombose doit être pondéré au risque hémorragique inhérent au traitement.

CHA ₂ DS ₂ -VASc risk factor	Points
Congestive heart failure Signs/symptoms of heart failure or objective evidence of reduced left ventricular ejection fraction	+1
Hypertension Resting blood pressure >140/90 mmHg on at least two occasions or current antihypertensive treatment	+1
Age 75 years or older	+2
Diabetes mellitus Fasting glucose >125 mg/dL (7 mmol/L) or treatment with oral hypoglycaemic agent and/or insulin	+1
Previous stroke, transient ischaemic attack, or thromboembolism	+2
Vascular disease Previous myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque	+1
Age 65–74 years	+1
Sex category (female)	+1

CHA₂DS₂-VASc = Congestive Heart failure, hypertension, Age ≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, and Sex (female).

Figure 2: Score CHA₂DS₂-VASc. Paul Kirchof 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, European Heart Journal 2016

On distingue deux situations avant ablation programmée de fibrillation atriale : premièrement, les patients qui sont anticoagulés au long cours en raison d'une fibrillation atriale associée à un risque cardio-embolique significatif, déterminé par le score CHA₂DS₂-VASc. Ces patients doivent poursuivre leur traitement anticoagulant, qu'il s'agisse d'un anti-vitamine K ou d'un anticoagulant oral direct. Secondairement, les patients qui n'ont pas d'indication formelle d'anticoagulation en raison d'un risque cardio-embolique faible. Une anticoagulation est débutée au minimum 3 semaines avant la procédure pour couvrir le risque cardio-embolique inhérent à la procédure d'ablation et au risque de cardioversion. Ce traitement est poursuivi au minimum 2 mois suivant la procédure³.

Il est désormais recommandé de réaliser l'ablation de FA sans interruption du traitement anticoagulant oral³. Le traitement anticoagulant de référence est la warfarine (AVK). Dans cette stratégie de non interruption du traitement anticoagulant avant la procédure, les AOD, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dabigatran, ont tous prouvé leur non-infériorité comparé à la warfarine dans 4 essais randomisés sur les complications cardio-emboliques et hémorragiques^{33–36}. Une méta-analyse récente montre que les patients sous AOD ininterrompus présentent moins de complications hémorragiques que les patients sous AVK ininterrompus³⁷.

Traitement anticoagulant pendant l'ablation de FA

Une anticoagulation à forte dose par héparine non fractionnée est nécessaire pour prévenir les thromboses. D'après les recommandations européennes mises à jour en 2017, l'héparine doit être administrée avant ou juste après la ponction transseptale afin d'obtenir et de maintenir un ACT cible ≥ 300 secondes^{3,38}. En effet, la formation de micro thrombi peut survenir même en présence d'anticoagulant, au contact du cathéter et des gaines ou au niveau du site de ponction du septum³⁹. L'héparine est ensuite administrée de façon continue et par bolus pour maintenir un ACT entre 300 et 350 secondes durant la procédure. L'ACT est contrôlé toutes les 15 à 30 minutes. Des protocoles existent pour adapter les doses d'héparine au poids, à l'ACT et au traitement anticoagulant oral du patient, néanmoins le choix des doses reste à la discrétion du médecin opérateur.

L'héparine est souvent antagonisée par protamine en fin de procédure avant retrait du désilet fémoral lorsque l'ACT est contrôlé inférieur à 250 secondes, afin de limiter le risque hémorragique au point de ponction.

Traitement anticoagulant après l'ablation de FA

L'ablation de FA induit un milieu pro-thrombotique qui nécessite le maintien du traitement anticoagulant. L'anticoagulant oral du patient peut être repris 4h après la fin de l'examen. La durée consensuelle de traitement après ablation est de 2 mois minimum. Le traitement est poursuivi au long cours selon le score de CHA₂DS₂-VASc et non au regard du succès de la procédure car nous ne disposons pas de données probantes attestant la réduction du risque d'AVC par la procédure d'ablation³.

III. Monitoring de l'anticoagulation pendant l'ablation de FA

Activated Clotting Time (ACT)

L'ACT, abréviation pour Activated Clotting Time est un test d'hémostase délocalisé sur sang total frais, réalisé directement au bloc opératoire ou en salle d'électrophysiologie. L'ACT a été décrit pour la première fois par Hattersley en 1966⁴⁰ pour dépister une hémophilie par un test rapide. Il est maintenant utilisé pour monitorer l'effet de l'héparine pendant une chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle (CEC), hémodialyse, cathétérisme coronaire et ablation de fibrillation atriale.

A dose modérée, l'héparine est utilisée pour prévenir et traiter la formation de caillot, et monitorée par le Temps de céphaline activée (TCA) qui est un test sur plasma.

Les procédures telles que l'ablation de FA ou la chirurgie cardiaque avec CEC requièrent des doses d'héparine trop importantes pour être monitorées par le TCA. C'est dans cette dernière situation que le monitoring de l'ACT a été le plus étudié et se révèle être le test privilégié pour sa fiabilité et son accessibilité⁴¹. L'ACT est prolongé proportionnellement à la concentration d'héparine dans le sang⁴²⁻⁴⁴.

En pratique, ce test est réalisé sur un échantillon de sang prélevé dans un tube contenant un activateur de surface (historiquement la celite, et plus récemment la kaolin ou le verre). Cela entraîne une activation de la voie intrinsèque (facteurs VIII, IX, XI et XII) et de la voie commune (facteurs II, V et X). Le test est réalisé par un automate, le point de formation du thrombus est enregistré électroniquement.

Le type d'activateur affecte le temps de coagulation. L'ACT normal est de 107 ± 13 secondes chez un patient sans traitement anticoagulant.

Cependant, l'ACT est sensible à de nombreux facteurs qui peuvent fausser son interprétation : anomalie des plaquettes, anémie, anticoagulant circulant de type lupique, déficience en facteur de la coagulation de la voie intrinsèque et extrinsèque, hypothermie, hémodilution, l'aprotinine, l'héparinase, et la présence d'anticoagulant oral⁴¹.

Une étude récente de 2019 de Saifee et al⁴⁵ a montré que lorsqu'un seul paramètre énuméré plus haut change, l'ACT n'est plus corrélé à l'activité anti Xa. Il en était de même pour le TCA, lorsque plusieurs paramètres du milieu changent. Cette étude concluait que l'ACT est trop imprécis pour monitorer l'héparine pendant une CEC.

Nous manquons de données pour le monitoring de l'ACT pendant l'ablation de FA. Les changements de milieu tels que l'hémodilution et les thrombopénies n'apparaissent pas en pratique courante pendant une ablation de FA. En revanche, les procédures sont réalisées sans interruption du traitement anticoagulant oral, qu'il s'agisse d'un AVK ou d'un AOD. Ces anticoagulants sont présents parfois en concentration importante et imprévisible en ce qui concerne les AOD. Une étude récente de Martin et al⁴⁶ a montré que la concentration d'AOD en début de procédure était très variable d'un patient à l'autre et que l'ACT intra procédural n'était pas corrélé avec les doses d'héparine.

En résumé, l'ACT s'est aujourd'hui imposé comme principal monitoring de l'héparine pendant l'ablation de FA pour ses nombreux avantages :

- Rapidité d'obtention d'un résultat.
- Petits échantillons prélevés.
- Disponible sans le personnel du laboratoire.
- Erreurs faibles si l'on contrôle les facteurs interférents.

L'appareil le plus utilisé en France et qui a été utilisé pour les mesures de l'étude FACT est l'HEMOCHRON® Jr. Signature+. Il utilise un mélange de silice, de kaolin et de phospholipides comme activateur et constitue ainsi une alternative rapide et très sensible aux tests ACT existants. Ce test est linéairement corrélé in vitro aux concentrations d'héparine comprises entre 1 et 6 unités d'héparine par ml de sang.

Physiologie de l'hémostase pendant l'ablation de FA

L'ablation de FA est une procédure à haut risque thromboembolique qui entraîne la formation de thrombi dans l'oreillette gauche. La réalisation systématique d'échographie transoesophagienne pendant la procédure d'ablation a montré que, malgré un traitement anticoagulant adapté, l'incidence de thrombus visualisé dans l'oreillette gauche est de 10%³⁹. Le lien avec un accident embolique est difficile à établir. Ces thrombi apparaissent après la ponction transseptale, et dans 50% des cas avant le début d'application de l'énergie.

On distingue plusieurs mécanismes aboutissant à la formation du caillot⁴⁷ : le contact direct des gaines et du cathéter avec le sang, les lésions endothéliales et les résidus nécrotiques formés par l'application d'énergie dans l'oreillette gauche, la sidération du tissu atrial après une cardioversion aboutissant à une perte contractile et à une stase sanguine.

a) L'hémostase primaire et la coagulation

Le processus d'hémostase aboutissant à la formation du caillot se décompose traditionnellement en 2 phases : l'hémostase primaire et la coagulation. En réalité ces phénomènes se déclenchent simultanément et sont imbriqués. L'hémostase primaire implique les plaquettes, le facteur Willebrand et le fibrinogène. L'agrégation plaquettaire est permise par un changement de conformité des glycoprotéines de surface IIbIIIa qui permet la fixation du fibrinogène en présence de calcium et l'agrégation des plaquettes. Un thrombus initial est créé, lequel sera consolidé par les réactions de coagulation et la formation de fibrine.

Le schéma classique et historique de la coagulation comporte deux voies d'activation :

- La voie intrinsèque, activée par contact du sang à une surface ou une lésion tissulaire.
- La voie extrinsèque, activée par le récepteur cellulaire du FVII, le facteur tissulaire.

Cette représentation schématique en deux cascades reflète avant tout les mécanismes mis en jeu in vitro, lors de l'exploration en laboratoire.

La coagulation a lieu à la surface des plaquettes activées, dont la membrane expose alors des phospholipides au niveau desquels les facteurs de la coagulation vont pouvoir se fixer. Les facteurs de la coagulation sont des proenzymes synthétisées par le foie, sauf les facteurs V et VIII qui doivent être préalablement activés par la thrombine. Quatre facteurs de la coagulation (FII, FVII, FIX et FX) et deux inhibiteurs (protéines C et S) nécessitent la présence de vitamine K pour être actifs.

b) Application à l'ablation de FA

Nous avons énuméré en début de chapitre les mécanismes impliqués dans l'état d'hypercoagulabilité pendant l'ablation endocavitaire. Etablissons leurs relations avec le système de la coagulation (**figure 3**) :

- Activation de la voie intrinsèque : contacts des cathéters, lésions induites par la ponction et l'application d'énergie.
- Activation de la voie extrinsèque : lésions endothéliales, largages de cytokines par l'inflammation.

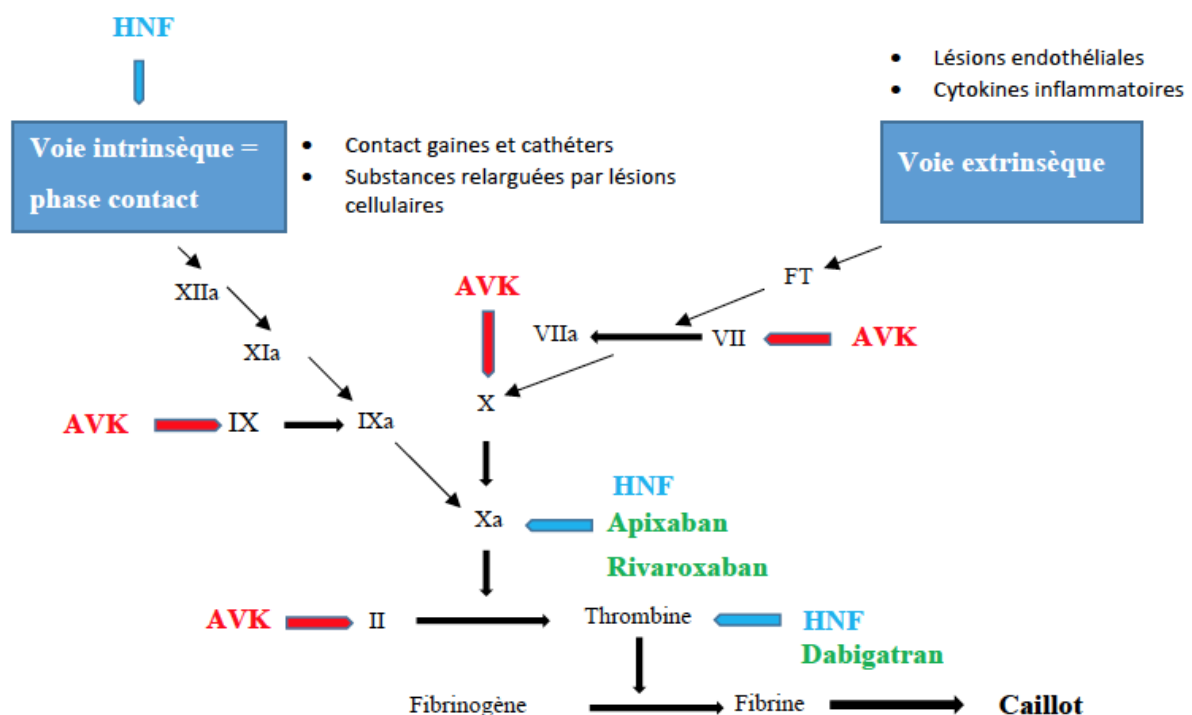


Figure 3 : Activation de la coagulation pendant l'ablation de FA et les cibles des anticoagulants

L'héparine non fractionnée est le meilleur traitement pour prévenir les thromboses

a) L'héparine non fractionnée

Les héparines sont des chaînes de polysaccharides sulfatés de taille variable. L'héparine non fractionnée est caractérisée par une chaîne longue supérieure à 18 unités saccharides. Elle se fixe à l'antithrombine et induit un changement de conformation de l'AT, ce qui entraîne une accélération d'inactivation des enzymes de la coagulation. L'HNF inactive la thrombine (facteur IIa) et les facteurs Xa, IXa, XIa, XIIa⁴⁸. L'HNF possède un rapport d'activité anti-Xa/anti-IIa de l'ordre de 1. Sa demi-vie est courte, entre 1 heure et 1,5 heures⁴⁹.

b) Monitoring de l'héparine non fractionnée

La réponse anticoagulante à l'héparine est imprévisible avec de fortes variations intra et inter-individuelles⁴⁹ et nécessite un monitoring dès lors que nous voulons administrer une dose curative.

○ Temps de céphaline activée (TCA)

Le TCA est le test le plus utilisé en routine pour monitorer l'effet anticoagulant de l'héparine. La relation dose-réponse est linéaire pour des concentrations modérées⁵⁰ mais le test perd sa sensibilité pour des doses plus élevées d'HNF. Le TCA est obtenu en ajoutant un activateur de surface (exemple : la kaolin, celite) et la céphaline (un phospholipide) au plasma citraté. Le TCA est mesuré en seconde, avec une norme définie par chaque laboratoire. Le test explore les facteurs de la phase contact et de la phase commune de la coagulation, à l'instar de l'ACT.

○ Activité anti-Xa

L'activité anti-Xa est une méthode de mesure directe de la concentration d'héparine, la méthode chromogénique est la plus utilisée à l'heure actuelle (**figure 4**). Il est ajouté à l'échantillon du patient, un mélange de facteur Xa, d'AT et un substrat synthétique chromophile que le facteur Xa peut transformer en un composant coloré. Le facteur Xa du patient va détacher l'unité chromophile entraînant un changement de couleur de celle-ci. En présence du complexe AT-HNF, l'inhibition du facteur Xa va proportionnellement réduire ce

changement de couleur. La mesure spectrophotométrique reflète la concentration d'héparine du plasma du patient.

C'est un examen de routine plus spécifique de l'héparine que le TCA. Il est recommandé que la zone thérapeutique du TCA corresponde à une activité anti-Xa comprise entre 0,3 et 0,7 unité par millilitre.

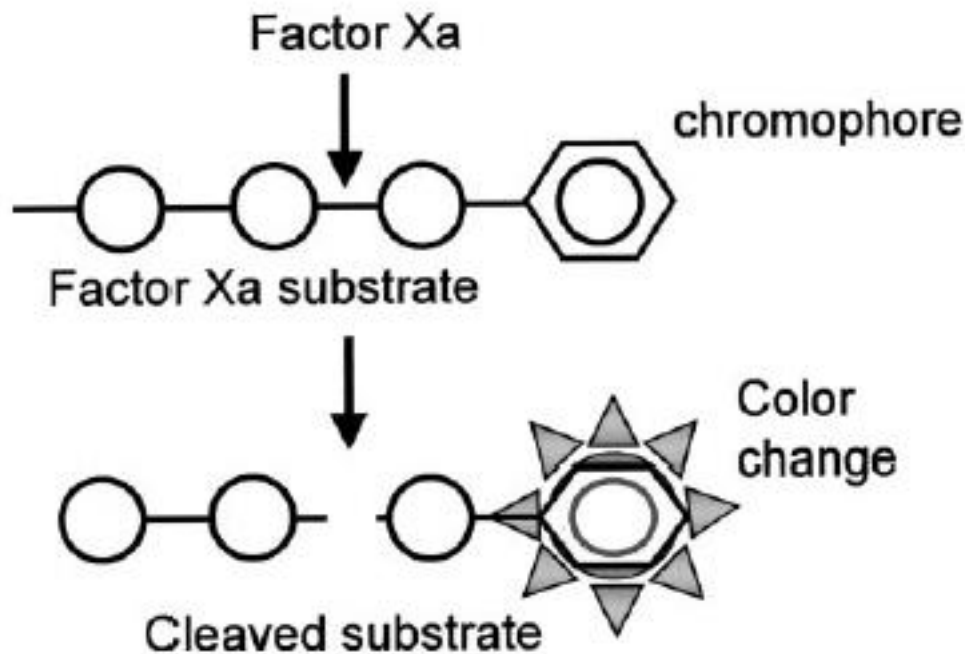


Figure 4 : Activité anti-Xa par méthode chromogénique. *Bates Shannon et al, Coagulation Assays. Circulation. 2005;112(4)*

c) Intérêt de l'héparine dans l'ablation de FA

○ Preuves physiopathologiques

Nous avons vu que l'ablation de FA induit des lésions qui activent à la fois la voie intrinsèque et la voie extrinsèque de la coagulation. Un anticoagulant qui agit sur plusieurs cibles de la coagulation est nécessaire pour freiner le processus thrombotique (**figure 3**). L'héparine agit comme cofacteur de l'inhibition physiologique de l'antithrombine, elle inhibe à la fois le facteur IIa et le facteur Xa qui sont des facteurs de la voie commune et aussi les facteurs IX, XI et XII impliqués dans l'initiation de la phase contact.

- Preuves in vitro

Une étude sur la thrombose in vitro de Yau et al montre que les cathéters activent uniquement la voie intrinsèque de la coagulation via l'activation du facteur XIIa⁵¹. Les auteurs de l'étude ont comparé l'effet de différents anticoagulants parentéraux sur la formation de thrombus dans cette situation. Une dose bolus d'HNF à 70 U/kg prolongeait le temps d'occlusion du cathéter d'un facteur 4,6 fois alors que le fondaparinux, inhibiteur spécifique du facteur Xa n'avait aucun effet à la même dose ; cela en raison de l'absence d'action à la fois sur l'initiation de la phase contact via le facteur XIIa que sur la fin de la coagulation via le facteur IIa. Cette étude in vitro confirme le taux élevé de thrombose sur cathéter constaté lors des procédures d'angioplastie chez les patients anticoagulés uniquement par fondaparinux. L'administration supplémentaire d'HNF au fondaparinux permet de rétablir l'effet anticoagulant au contact des cathéters.

- Preuves in vivo

La formation de thrombus au contact des gaines et cathéters d'ablation au sein de l'oreillette gauche est fréquente³⁹.

Les études d'ablation avec ETO per procédure ont démontré que l'héparine à plus forte dose réduit drastiquement l'incidence de thrombus, par majoration de l'héparine systémique monitorée par l'ACT ou par utilisation de cathéters purgés par héparine dans l'oreillette gauche⁵². Wazni et al⁵³ ont montré qu'un ACT cible compris entre 300 et 350 secondes est significativement associé à une incidence plus faible de formation de néo thrombi mineurs comparé au groupe cible compris entre 250 et 300 secondes ; respectivement 35,5% versus 9,4%.

Différences pharmacodynamiques entre AVK et AOD

a) Position du problème

Il est actuellement recommandé de réaliser l'ablation de FA sans interruption du traitement anticoagulant oral, AVK ou AOD³. L'héparine est donc monitorée pendant la procédure en présence d'anticoagulants oraux en concentration élevée. Il était montré antérieurement que la stratégie de poursuite du traitement AVK à INR efficace entre 2 et 3 réduisait les complications thromboemboliques et hémorragiques comparé au relais par HBPM quelques jours avant la procédure⁵⁴.

Par analogie au traitement par AVK, une stratégie ininterrompue des AOD a été testée versus AVK et se révèle être une alternative non inférieure en terme de complications majeures dans les essais randomisés labélisés de chaque AOD³³⁻³⁶. Une stratégie semi ininterrompue (saut de une à deux prises d'AOD sans relais) semble également sûre^{37,55}.

Cependant, les différences pharmacodynamiques entre AVK et AOD incitent à la prudence sur l'extrapolation aux AOD des données sur les AVK pour le monitoring per procédurale du degré d'anticoagulation et notamment sur la pertinence du seuil retenu d'un ACT $\geq$ 300 secondes.

b) Mécanismes d'action et monitoring des AVK

Les AVK sont des anticoagulants oraux indirects qui inhibent la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation vitamine K dépendant (facteurs II, VII, IX, X, protéine C, protéine S) réduisant l'activité coagulante de ces protéines. Ce sont des molécules difficiles à utiliser en raison d'une fenêtre thérapeutique étroite, une grande variabilité de réponse inter et intra individuelle. Les formes pharmaceutiques disponibles en France sont le fluindione, l'acénocoumarol et la warfarine. Seule cette dernière molécule est solidement validée dans la prévention des accidents ischémiques chez les patients atteints de FA et les patients devant bénéficier d'une ablation de FA.

Comme schématisé sur la **figure 3**, l'intérêt des AVK est d'agir sur les 2 voies de la coagulation : la voie extrinsèque, en inhibant le facteur VII, et la voie intrinsèque en inhibant le facteur IX. Ils inhibent également la synthèse du facteur X et II de la voie commune. Pour illustrer l'intérêt clinique d'inhiber plusieurs facteurs de la coagulation, citons un essai randomisé de Eikelboom et al⁵⁶ incluant des patients porteurs de prothèse valvulaire mécanique, qui requièrent une protection par anticoagulant au long cours. Un traitement par dabigatran s'est révélé dangereux en comparaison avec la warfarine, occasionnant un excès d'événements thromboemboliques.

L'effet biologique du traitement par AVK est mesuré par le temps de Quick qui mesure le temps écoulé jusqu'à formation de fibrine en ajoutant un réactif appelé la thromboplastine et du calcium à du plasma citraté. Il est exprimé par les laboratoires par l'INR (international normalized ratio) qui est le rapport entre le temps de Quick (TQ) du malade sur le temps de Quick du témoin, ajusté à la sensibilité de la thromboplastine du laboratoire grâce à une norme internationale.

c) Mécanismes d'action et monitoring des AOD

Les anticoagulants oraux directs, aussi appelés nouveaux anticoagulants oraux, sont maintenant recommandés en première intention dans la prévention du risque d'AVC chez les patients atteints de FA, par l'HAS et les recommandations européennes²³. Ils agissent de façon directe et spécifique sur les facteurs de la coagulation activés de la phase commune. Les inhibiteurs directs du facteur X activé (Xa) sont le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban. L'inhibiteur direct de la thrombine (facteur IIa) est représenté par le seul dabigatran (**tableau 1**).

Ils ne nécessitent pas de surveillance biologique en pratique courante et les doses sont fixes. Toutefois, leur concentration dans le sang peut être imprévisible en raison de facteurs d'influence tels que l'insuffisance rénale ou la prise concomitante de certains médicaments exposant alors à un sur-risque hémorragique⁵⁷.

Les tests d'hémostases de routine sont variablement sensibles aux AOD⁵⁸ (**tableau 2**) et sont non recommandés pour le monitoring de ces médicaments.

Le dosage spécifique du dabigatran réalisé dans notre laboratoire du CHRU de Nancy et pour les sujets de l'étude FACT est le test chromogénique à l'écarine, **Ecarin Clotting Time**, à l'aide d'un réactif calibré pour le dabigatran. La relation dose-réponse est excellente pour des concentrations faibles ou élevées⁵⁹.

Le dosage de référence du rivaroxaban et de l'apixaban est un test chromogénique. La technique utilisée pour le dosage de l'activité anti-Xa de l'héparine ne convient pas car l'héparine est un anticoagulant indirect qui agit par l'intermédiaire de l'AT. Des tests anti-Xa spécifiques des AOD ont donc été développés. Une quantité de facteur Xa et un substrat chromophile sont ajoutés au plasma du patient. Les facteurs Xa résiduels vont cliver une chaîne et libérer le substrat coloré. Les réactifs BIOPHEN™ DiXaI utilisés pour l'étude FACT sont spécifiques du rivaroxaban et de l'apixaban et sans interférence avec l'héparine.

Tableau 1 Pharmacocinétique des anticoagulants oraux, d'après *Rev Med Suisse* 2014; volume 10.319-324

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
CIBLE PHARMACOLOGIQUE	Facteur IIa	Facteur Xa	Facteur Xa
BIODISPONIBILITÉ	7%	80-100%	50%
FIXATION AUX PROTÉINES	35%	95%	87%
TMAX	1,5-3 heures	2-4 heures	0,5-2 heures
MÉTABOLISME	UGT (20%)	CYP3A4/3A5 CYP2J2	CYP3A4/3A5
ELIMINATION	Forme active : 80% rénale	Forme active : 36% rénale	Forme active : 25% rénale
DEMI-VIE D'ÉLIMINATION	7-17 heures	7-11 heures	8-15 heures

Tableau 2 : Effet des anticoagulants oraux directs sur les tests d'hémostases de routine, d'après *Quantification of the anticoagulatory effect of novel anticoagulants and management of emergencies* M Gavillet, A Angelillo-Scherrer. *CARDIOVASCULAR MEDICINE* ; 2012;15(05):170-179

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
TEMPS DE QUICK	↓	↓	↓
TCA	↑	↑	↑
INR	↑	↑	↑
ANTI-FXA	→	↑	↑
ANTITHROMBINE	↑	→	→

d) Influence des anticoagulants oraux sur l'ACT

L'ablation de FA est aujourd'hui pratiquée sous anticoagulant oral ininterrompu ou « semi – ininterrompu » et relayé par héparine pendant la procédure pour couvrir le sur risque thromboembolique. L'activité anticoagulante de l'AOD au moment de la procédure n'est pas

connue car non dosée en pratique courante. L'activité anticoagulante des AVK est donnée par l'INR. L'activité anticoagulante de l'héparine est rendue par l'ACT. L'ACT est aussi influencée par les anticoagulants oraux.

Nous avons vu que l'ACT est corrélé linéairement à l'héparine en l'absence d'autre anticoagulant⁴⁴. Qu'en est-il des données de la littérature sur l'influence des AVK et des AOD sur l'ACT ?

- Influence des AVK sur l'ACT

L'ACT est corrélé linéairement à l'INR chez les patients recevant de l'héparine non fractionnée⁶⁰. Pendant l'ablation de FA, il a été démontré qu'un INR plus haut est prédictif d'un ACT plus élevé au début de procédure et des doses d'héparines plus faible pour atteindre l'ACT cible 300 secondes⁶¹.

L'héparine et les AVK ont donc des effets additifs sur le niveau d'anticoagulation global rendu par l'ACT.

- Influence des AOD sur l'ACT

La réalisation des procédures sans interrompre l'AOD ou avec une courte interruption d'une à deux prises, aboutit à des concentrations imprévisibles d'AOD au moment de la procédure. D'après Godier et al⁵⁷, après 25 à 48h d'interruption du traitement anticoagulant, 38% des patients avaient des concentrations > 30 ng/ml et 7% des patients restaient > 100 ng/ml.

Nous avons vu que l'ACT est un test global de la coagulation, déclenché par l'activation de la phase contact, le test est donc sensible aux anomalies des voies intrinsèques et communes. Il est donc attendu expérimentalement que le dabigatran (inhibiteur du IIa), le rivaroxaban et l'apixaban (inhibiteurs du Xa) interfèrent avec l'ACT. Une étude in vitro a confirmé cette hypothèse, mais avec de fortes disparités entre AOD⁶². Il existe aussi des disparités entre les appareils commercialisés. Le dabigatran est l'AOD qui influence le plus l'ACT. Une concentration thérapeutique > 200 ng/ml, double la valeur de l'ACT Hemochron JR+. Le rivaroxaban et l'apixaban prolongeaient l'ACT seulement pour des valeurs supra-thérapeutiques (supérieures au 95^e percentile).

- Différences entre AOD et AVK pendant l'ablation de FA

La pratique courante de l'ablation de FA nous expose à des réponses différentes de l'ACT entre patients sous AOD et patients sous AVK, ce que la littérature confirme. Le temps

pour atteindre l'ACT cible supérieur à 300 secondes est plus allongé pour les AOD comparés aux AVK, près de deux fois plus élevé dans une méta-analyse (24 minutes versus 49 minutes)³⁸. Cette même étude montre que les patients sous AOD requièrent des doses d'héparine plus importantes durant la procédure pour des ACT moyens per procédures plus faibles. Malgré des différences possibles entre AOD, des différences entre stratégies interrompues ou ininterrompues ou semi ininterrompues, il ressort de façon constante que les patients sous AOD allongent moins l'ACT que les patients traités par AVK⁶³⁻⁶⁶.

IV. Position du problème : étude FACT

L'ablation de fibrillation atriale est une technique en plein essor et en voie de perfectionnement, dont les indications et l'usage vont s'accroître dans les années à venir. La gestion du traitement anticoagulant est un enjeu majeur pour prévenir les complications emboliques et hémorragiques. La part de patients sous AOD s'accroît depuis leur introduction sur le marché.

Il a été démontré que l'héparine non fractionnée est le meilleur anticoagulant pour prévenir les complications thromboemboliques par son action sur les différents mécanismes impliqués pendant l'ablation de FA, grâce à une action sur différentes cibles de la coagulation⁵¹. L'héparine a une demi-vie courte et un antagoniste qui est la protamine permettant une sécurité d'emploi indispensable en raison du risque de saignement et notamment de tamponnade qui est la principale cause de mortalité pendant l'ablation de FA.

La fiabilité de son monitoring pendant la procédure est un enjeu majeur car la fenêtre thérapeutique entre thrombose et hémorragie est étroite. La variabilité intra et inter individuelle de l'héparine est très grande, même en ajustant la dose au poids, rendant indispensable son monitoring précis⁶⁷.

Le monitoring de l'héparine pendant l'ablation de FA est effectué actuellement par l'ACT qui est un test privilégié pour sa facilité d'utilisation en salle d'électrophysiologie, permettant un résultat rapide au lit du malade. Nous avons vu que l'ACT est corrélé à l'héparine seule, mais aussi aux AVK avec un effet additif prévisible⁶¹. Chez un patient sous AVK et héparine, un ACT supérieur à 300 secondes reflète ainsi l'action anticoagulante à la fois du traitement par AVK et héparine.

En revanche, l'ACT est imprévisible sous traitement par AOD pour plusieurs raisons.

Premièrement, la relation dose – réponse sur l'ACT diffère beaucoup entre les différents AOD comme nous l'avons vu plus haut avec une étude in vitro.

Deuxièmement, la concentration de l'AOD du patient en début de procédure est imprévisible. Nous avons vu que l'activité des AOD n'est pas dosée en pratique courante et comporte pourtant des variations interindividuelles. L'étude de Martin et al⁴⁶ a montré une variabilité très importante des concentrations d'AOD en début de procédure d'ablation en prise ininterrompue, variant de 30 à >466 ng/ml.

Troisièmement, il ressort des différentes études comparatives que les patients sous AOD requièrent plus d'héparine et plus de temps pour atteindre l'ACT cible comparés aux AVK, même lorsque les AOD sont réellement ininterrompus.

L'extrapolation aux AOD de l'objectif d'un ACT 300 secondes est basée sur un niveau de preuve faible. Une méta-analyse montre néanmoins une réduction du taux d'événements thromboemboliques sans augmenter le risque de saignement en appliquant cet objectif, à l'instar des patients sous AVK³⁸. Les différentes études testant les AOD ininterrompus pendant l'ablation de FA ont rapporté une sécurité d'emploi équivalente aux patients sous AVK ininterrompus, sans préciser la gestion de l'anticoagulation pendant la procédure. Cette absence de surveillance fiable du niveau d'anticoagulation pendant l'ablation de FA est problématique pour la gestion d'une éventuelle complication.

En raison des interactions potentielles entre HNF et AOD, il est difficile d'établir si l'ACT reflète bien l'activité anticoagulante de l'héparine pendant l'ablation de FA.

L'étude FACT a été construite pour répondre à cette problématique. Nous avons inclus de façon prospective des patients devant bénéficier d'une ablation de fibrillation atriale. L'activité anti-Xa correspondante à chaque ACT prélevé pendant une procédure a été dosé en laboratoire. Nous avons dosé d'une part l'activité anti-Xa totale, sensible à la fois à l'héparine non fractionnée mais aussi aux AOD inhibiteurs du Xa (rivaroxaban et apixaban), et d'autre part l'activité anti-Xa spécifique de l'héparine, grâce à un inhibiteur plasmatique des AOD ajouté aux échantillons. Cette distinction nous a permis de mesurer l'effet propre à l'héparine et aussi de révéler une potentielle interaction entre AOD et héparine. Le critère de jugement principal était la corrélation entre ACT et activité anti-Xa. Chaque groupe d'anticoagulant oral direct a été étudié. Nous avons comparé cette corrélation au groupe contrôle de patients sous AVK. Afin de mettre en lumière la relation dose dépendante des AOD et des AVK sur l'ACT, la concentration d'AOD et l'INR étaient dosés en début de procédure.

Nous espérons, par cette étude, mieux comprendre les interactions entre héparine et anticoagulants oraux. La réponse à cette question doit ouvrir la voie vers une amélioration du monitoring de l'anticoagulation pendant l'ablation de FA pour optimiser la sécurité des procédures.

DEUXIÈME PARTIE :

ARTICLE ORIGINAL

**Influence of oral anticoagulants on activated clotting during
catheter ablation of atrial fibrillation**

ABSTRACT

INTRODUCTION

Anticoagulation is a cornerstone in prevention of thromboembolic events during atrial fibrillation ablation. Anticoagulation level is monitored using activated clotting time (ACT) and current guidelines recommend to administrate unfractionated heparin (UFH) to achieve and maintain a target ACT of ≥ 300 seconds. Previous data suggested that ACT may not reflect the anticoagulation level in presence of direct oral anticoagulant (DOAC). The aim of this study is to determine the influence of direct oral anticoagulants on ACT and anti-activated factor Xa (anti-Xa) measurements during AF catheter ablation.

METHODS

We prospectively studied 113 patients during AF ablation. Preprocedural DOAC concentration was measured. During procedure, anti-Xa activity (Stachrom® Heparin, Diagnostica Stago) was determined in parallel of ACT measurement (Hemochron Signature Elite®, Accriva Diagnostics). UFH redosing was solely based on the ACT values. Spearman's rank correlations were analysed for both DOAC and VKA groups. ROC curves analysis were used to assess accuracy of ACT to predict anti-Xa.

RESULTS

482 pair samples for DOAC and 117 for VKA were included in analysis. 79.6% of patients were under DOAC and 20.4% under VKA. After the initial UFH bolus (mean 83.0 U/kg for DOAC patients and 74.8 U/kg for VKA patients), the correlation between ACT and anti-Xa was 0.184 for DOAC patients ($p < 0.0001$) and 0.530 for VKA patients ($p < 0.0001$). DOAC concentration did not impact the correlation between ACT and anti-Xa. DOAC concentration and INR were modestly correlated to UFH doses to reach target ACT ≥ 300 s (respectively $\rho = -0.343$ and $\rho = -0.436$). In DOAC group, target ACT of 300 s was not relevant to predict anti-Xa.

CONCLUSION

Activated clotting time in presence of DOAC is not correlated with anti-Xa activity during AF catheter ablation. ACT was better correlated to anti-Xa for VKA patients. It appears that the target ACT ≥ 300 s is not relevant in DOAC patients.

ABBREVIATION

ACT : activated clotting time

AF : Atrial Fibrillation

Anti-Xa : anti activated factor X

aPTT : activated partial thromboplastin time

DOAC : direct oral anticoagulant

FXa inhibitors : anti-factor Xa inhibitors

INR : international normalized ratio

ROC : Receiver operating characteristic

UFH : unfractionated heparin

VKA : vitamin K antagonist

INTRODUCTION

Catheter ablation of atrial fibrillation (AF) is superior to medical therapy to relieve symptoms and maintain sinus rhythm^{1,2}. Thromboembolism is one of the main complication³, incident of ischemic stroke decreased this last years and is now estimated to 0.5% of procedures⁴. In order to decrease the thromboembolic risk, oral anticoagulant is prescribed before ablation and unfractionated heparin (UFH) is administrated along the procedure. In turn, anticoagulation contributes to hemorrhagic complications like cardiac tamponade, estimated to 1% of total procedures⁴. The standard assay to monitor UFH during catheter ablation is the activated clotting time (ACT). This bedside testing is simple to use and well correlated with plasma heparin concentration^{5,6}. Current guidelines recommends to achieve and maintain a target ACT of 300 seconds or greater (recommendation class I)⁷. This target ACT is based on limited evidence, and mostly extrapolated from VKA treated patients³⁴.

Procedures are now performed without interruption of oral anticoagulant or with a minimally interrupted direct oral anticoagulant (DOAC) according to expert consensus⁷. Randomized trials showed a good security profile of uninterrupted strategy of rivaroxaban⁸, apixaban⁹, dabigatran¹⁰ and edoxaban¹¹ versus uninterrupted warfarine.

Nevertheless, many studies¹²⁻¹⁵ revealed wide differences between DOAC and VKA in the impact on ACT : patients under DOAC required more UFH and more time to obtain the goal ACT above to 300 s. ACT during procedures were consistently lower for DOAC patients compared to VKA patients. Scientifics data are lacking to understand the reason of this difference between oral anticoagulants. Open question remains about the true anticoagulation level during catheter ablation for DOAC patients.

The anti-activated factor X (anti-Xa), by chromogenic method is considered the reference assay for monitoring heparin therapy^{16,17}. The aim of this investigation was to compare the influence of DOAC (rivaroxaban, apixaban, dabigatran) on activated clotting time and anti-Xa during AF ablation. We determined the correlation between ACT and anti-factor Xa for DOAC patients and VKA patients as the control group. Secondly, we studied impact of DOAC concentration and impact of INR on coagulation parameters.

METHODS

1. Study design

We included patients referred in Nancy University Hospital for AF or left atrial tachycardia between October 2018 and October 2019. Patients were included in 4 groups, based on oral anticoagulation regimen : VKA, rivaroxaban, apixaban, dabigatran (edoxaban is not available in France). 30 patients were included in each group. Study protocol was approved by the institutional Ethic committee and all patients gave written informed consent for participation in the study.

2. Anticoagulation management

Periprocedural anticoagulation management is represented in *figure 1*. Patients eligibility for ablation were treated by oral anticoagulant, VKA or DOAC, at least 4 weeks before ablation. Patients on VKA continued the medication without interruption with a target international normalized ratio (INR) of 2:3. Patients treated by rivaroxaban held one dose immediately prior to the procedure and those treated by dabigatran or apixaban held two doses before the procedure. Patients who held more than one dose were also included in analysis, and time between last dose and beginning of the procedure was recorded.

For patients receiving DOAC, a continue UFH infusion was started the day before procedure at the time they were supposed to take the drug. APTT was measured 6 hours later and adjusted for a therapeutic ratio 2:3.

For VKA patients, continue UFH infusion was started only if INR was below 2. Oral VKA was administrated the day before procedure except if INR was above 3.

All patients underwent a CT scan and a pre-procedural transesophageal echocardiogram to rule out left atrial thrombus.

Patients underwent AF ablation under conscious sedation. A basal ACT and blood sample was performed after groin puncture. A first intravenous heparin bolus was administrated immediately after transseptal puncture, at 100 UI/kg, and the second ACT was measured 10 to 15 minutes later. Additional heparin boluses were then administrated to

maintain an ACT between 300 s and 350 s. ACT was checked 15 minutes after a bolus injection and at least every 30 minutes. Once procedure was completed, heparin was reversed using protamine sulfate, and vascular sheaths were removed. UFH for patients under DOAC was continued until patients restarted the oral treatment, the evening following the procedure. All patients underwent a transthoracic echocardiography to screen a pericardial effusion.

3. Coagulation analysis

Blood analysis was performed by the hematology laboratory of Nancy University Hospital. Blood samples were drawn from the venous sheath for baseline level with the first ACT, 15 minutes after a UFH bolus or every 30 minutes. Blood was added in ACT analyzer and citrated collection tubes. Platelet poor plasma was generated by centrifugation and stored at -80 °C. Automatic analysis were performed on the Star Max ® Coagulometer (Stago group).

DOAC concentration and antithrombin were determined on the first sample before the procedure start.

Activated clotting time

ACT were measured in electrophysiology room with a commercially available analyzer : the HEMOCHRON Signature Elite ® (Accriva diagnostics, San Diego, USA) with the cartridge ACT+. Whole Fresh blood is added to an activator (a mixture of silica, kaolin and phospholipids) and then timed for the clot formation.

Coagulation parameters

INR and aPTT before intervention were determined according to the routine procedure.

Reagent used for direct factor Xa inhibitors concentration (rivaroxaban and apixaban) was Biophen DiXal ®, purchased from Hyphen BioMed (Paris, France). Reagent used for dabigatran concentration was Ecarin Clotting Time STA®-ECA II purchased from Diagnostica Stago (Paris, France). Anti-factor Xa concentration were analyzed by a chromogenic anti-Xa assay using the Stachrom ® Heparin (Diagnostica Stago, France). The heparin specific anti-factor Xa activity was obtain by adding DOAC-Stop ® to sample, kindly

donated from Haematex Research (Sydney, Australia). Antithrombin activity was obtained using Stachrom ® AT III (Diagnostica Stago, France).

4. Study endpoints

The main analysis on this prospective study was the correlation between activated clotting time and anti-Xa activity depending on oral anticoagulant regimen. Both correlations for overall procedure time and after the initial unfractionated heparin bolus are presented. To study impact of DOAC, we analyzed the impact of DOAC concentration on the strength of this correlation. We performed analysis for each DOAC, direct Xa inhibitors and direct IIa inhibitor separately. To measure impact of rivaroxaban and apixaban, we assessed correlation between ACT and anti-Xa with our regular anti-Xa assay (Stachrom ® Heparin) and after adding an activated charcoal (DOAC-Stop™) to samples to measure UFH specific anti-Xa activity¹⁸.

Secondary endpoints were specific correlations to measure impact of DOAC and VKA on coagulation parameters during ablation procedure.

Thromboembolic events during procedure included ischemic stroke, transient ischemic attack, peripheral embolic events. Bleeding events during procedure included symptomatic bleeding in a critical area or organ, decrease in hemoglobin or leading to a transfusion or any clinically noted bleeding.

5. Statistical analysis

Statistical analysis was computed using SAS 9.4 software (SAS Institute).

Continuous variables were expressed by mean and standard deviation and categorical variables by percentages. Comparisons between DOAC and VKA groups for clinical and procedural characteristics were performed by Fisher exact test and Chi-2 tests for categorical variables and Student t and Wilcoxon tests for quantitative variables.

Spearman rank correlation analyses (coefficient “ρ”) were performed to quantify the relation between pair samples of ACT and anti-Xa activity. A Fisher’s Z transformation was performed to compare the correlation between VKA and DOAC groups.¹⁹

Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn to evaluate the predictive accuracy of ACT for anti-Xa activity. Accuracy of followed ACT values ; 250 s, 300 s, 350 s were evaluated. An AUC (Area under the ROC curve) value above 0.75 was considered clinically relevant. Anti-Xa optimal threshold providing the highest sensitivity and the highest specificity was determined with Youden index.

P<0.05 was considered significant for all analysis.

RESULTS

1. Study population

Blood samples were obtained from 121 consecutive patients. 8 patients were excluded from analysis (**figure 2**). We analyzed 599 samples for parallel measurements of ACT and anti-Xa, 482 from DOAC's patients and 117 samples from VKA's patients. Samples were collected along AF ablation, from one to nine samples were analyzed for each patient, depending on the procedure duration. Mean sample collected per procedure were 4.1 for DOAC group and 5.1 for VKA group.

Clinical and biological characteristics of the population are described in **table 1**. 90 patients were treated by DOAC drug (79.6%) (rivaroxaban, apixaban, dabigatran) and 23 patients were treated by VKA anticoagulant (20.4%). Most of subjects were men (71.7%), average age was 59.6 years for DOAC patients and 68.4 years for VKA patients ($p=0.0003$). One or two doses of DOAC were withheld for a mean time of 28h04 between the last take and procedure start. Mean DOAC concentration when the procedure start was 28.0 ng/ml for overall DOAC, 23.1 ng/ml for apixaban, 22.8 ng/ml for rivaroxaban and 38.0 ng/ml for dabigatran (**figure 3**). 85.5% of DOAC patients had continuous UFH infusion before procedure start to bridge interrupted DOAC the day before procedure. Mean aPTT ratio before procedure were 2.3. VKA patients did not interrupt treatment. Mean time between last take and procedure start was 15h54. Mean INR the day of the procedure was 2.5.

2. Procedure and coagulation parameters

Procedure characteristics are compared between the two groups in **table 2**. The initial anti-Xa activity was 0.6 u/ml for overall DOAC group and 0.1 u/ml for VKA ($p = 0.0001$), because VKA patients were not infused by continuous UFH before procedure. For rivaroxaban and apixaban, the initial anti-Xa activity was 0.6 u/ml without activated charcoal and 0.5 with activated charcoal. Baseline ACT was 150.1 s for DOAC and 186.4 s for VKA group and this difference was significant ($p<0.0001$). Baseline ACT were comparable in patients taking rivaroxaban, apixaban and dabigatran (**figure 4**). There was a lower antithrombin III value for DOAC compared to VKA (respectively 92.2% and 100.4% ; $p=0.0018$).

The first bolus administered was higher for DOAC, 83.0 U/kg versus 74.8 U/kg for VKA group but this difference was not statistically significant ($p=0.0833$). After initial UFH bolus administration, mean ACT measured was 278.4 s for DOAC and 349.4 s for VKA group ($p<0.0001$). Mean ACT during procedure was 316.5 s for DOAC and 341.4 for VKA group ($p=0.0004$). There was a significant difference between DOAC and VKA groups for mean anti-Xa activity, respectively was 2.4 u/ml and 1.4 u/ml ($p<0.0001$). Intraprocedural ACT and anti-Xa are represented in **Figure 5** for both DOAC and VKA groups. For rivaroxaban and apixaban, anti-Xa activity was 2.5 u/ml and UFH specific anti-Xa was 2.2 u/ml (**figure 6**). There was a significant difference between DOAC and VKA for heparin requirement during procedure : amount of heparin required to reach target ACT ≥ 300 s was 11 675.3 U for DOAC versus 7 318.2 U for VKA group ($p<0.0001$). Time to reach target ACT ≥ 300 s was significantly higher for DOAC than VKA patients, respectively 46.5 min versus 27.3 min ($p<0.0011$).

3. Correlation between ACT and Anti-Xa activity

We compared correlations between DOAC and VKA for all parallel measurements during AF ablation procedure. We assessed correlations for all samples during the procedure and correlations after the initial UFH bolus.

Correlations between activated clotting time and anti-Xa activity for DOAC and VKA patients

Table 3 presents results for DOAC group. Correlations analysis revealed a Spearman coefficient of 0.55 for overall procedure and a weak correlation of 0.184 after the initial UFH bolus (**figure 7**).

Table 4 presents results for VKA group. Correlations analysis revealed a Spearman coefficient of 0.738 for overall procedure and the correlation remained strong at 0.530 after the initial UFH bolus (**figure 8**).

The correlation between ACT and Anti-Xa activity was significantly stronger for VKA patients than the correlation for DOAC patients, for both situation, overall procedure ($p=0.0017$) and after the first UFH bolus ($p=0.0005$).

Impact of DOAC concentration on correlation between activated clotting time and anti-Xa activity

We analyzed separately DOAC group in 4 quartiles depending on DOAC concentration before procedure. Median DOAC concentration was 23 ng/ml, first quartile upper limit was 13.75 ng/ml and third quartile upper limit was 38 ng/ml. Results are presented in **table 5 and 6**. The correlation between ACT and anti-Xa activity for the lowest DOAC and the highest concentration groups were weak in both group, respectively a Spearman's coefficient at 0.29 ($p<0.0001$) and 0.35 ($p<0.0001$). Consequently, there was no impact of DOAC concentration on the strength of the correlation between ACT and anti-Xa activity.

Correlations between activated clotting time and anti-Xa activity for rivaroxaban and apixaban patients

Rivaroxaban and apixaban are direct oral anti-Xa inhibitor. Our laboratory measure of anti factor Xa activity (Stachrom ® Heparin) is sensible to both UFH and direct Xa inhibitor. Therefore, we analyzed the UFH specific anti-Xa activity adding DOAC Stop ®, in sample to remove effect of rivaroxaban and apixaban. Both correlation between anti-Xa and activated clotting time for rivaroxaban-apixaban group are presented in **table 7 and 8**. The correlation coefficient between ACT and anti-Xa was 0.573 ($N=329$; $p<0.0001$) for non-specific anti-Xa samples and 0.706 ($N=201$; $p<0.0001$) for UFH specific anti-Xa samples. The difference between this two correlation was statistically significant ($p=0.01$). After the first UFH bolus, there was no difference comparing the correlations ($p=0.83$), which were weak in both situation.

Correlation between activated clotting time and anti-Xa activity for dabigatran patients

Results for dabigatran group are shown in **table 9**. The correlation coefficient between ACT and anti-Xa was 0.617 ($N=153$; $p<0.0001$) for overall procedure and 0.280 ($N=123$; $p=0.002$) after the initial UFH bolus.

4. Impact of DOAC and VKA concentration on activated clotting time

Impact of DOAC on coagulation parameters (table 10)

The correlation between DOAC concentration and baseline ACT was weak for rivaroxaban and apixaban ($\rho = 0.249$, **table 11**) and stronger for dabigatran ($\rho = 0.485$, **table 12**). Impact of DOAC concentration on baseline anti-Xa activity was non-significant for rivaroxaban and apixaban ($\rho = 0.184$; $p = 0.158$) and was inexistent for the direct anti IIa inhibitor dabigatran ($\rho = -0.011$). We observed a significant inverse correlation between DOAC concentration and time to reach target ACT ≥ 300 s ($\rho = -0.323$; $p = 0.004$), amount of UFH to reach target ACT ($\rho = -0.342$; $p = 0.002$) and number of boluses to reach target ACT ($\rho = -0.310$; $p = 0.006$). Correlation between first UFH bolus and subsequent ACT value was weak ($\rho = 0.220$; $p = 0.038$).

Impact of VKA and INR on coagulations parameters (table 13)

INR value was positively correlated to baseline ACT ($\rho = 0.570$, $p = 0.004$). Similarly to DOAC concentration, we found a negative and significant correlation between INR and amount of UFH to reach target ACT ≥ 300 s ($\rho = -0.436$, $p = 0.042$). Correlation coefficient between initial UFH bolus and subsequent ACT value was 0.389 but this result was not significant because of a small VKA population ($p = 0.067$).

5. Accuracy of ACT to predict anti-Xa activity

ROC curves evaluated performance of ACT to predict anti-Xa activity. AUC was measured to compare accuracy of the current target ACT ≥ 300 s between DOAC and VKA patients.

Results are presented in **table 14**. In DOAC group, for the target ACT of 300 s, AUC was 0.74 (95% CI 0.70–0.78). The optimal anti-Xa threshold was 1.97 u/ml : sensitivity was 93% and specificity was low at 47%. We found that an ACT of 250 s appeared a better target, AUC was 0.93 (CI 0.91–0.96), optimal anti-Xa threshold was 1.95 u/ml with sensitivity 94%, and specificity 81%.

For VKA group, performance of $ACT \geq 300$ s to predict anti-Xa value was clinically relevant, AUC was 0.89 (CI 0.83-0.95). The optimal anti-Xa threshold was 1.11 u/ml, with sensitivity 85% and specificity 80%.

Figure 9 exposes ROC curves for the most accurate ACT targets, respectively the target 250 s for DOAC group and 300 s for VKA group.

6. Complications

One VKA patient experimented a cardiac tamponade managed by surgical repair. This patient had a 2.5 INR value before procedure, a peak ACT at 366 s and a peak anti-Xa at 1.83 u/ml. One VKA patient had a pericardial effusion, INR value was 2.7, ACT and anti-Xa peaks at 400 s and 2.28 u/ml respectively. There were no bleeding or thromboembolic events in DAOC group.

DISCUSSION

To the best of our knowledge, it was the first prospective study comparing activated clotting time and anti-Xa activity during atrial fibrillation ablation including patients receiving VKA and DOAC. The main finding of our investigation was the evidence of a weak correlation between ACT and anti-Xa for DOAC patients after an initial UFH bolus ($p=0.184$) whereas this correlation was stronger for VKA patients ($p=0.530$). Inside the therapeutic goal of ACT values 300-350 s, corresponding anti-Xa values were randomly distributed in DOAC group and pointed-out the lack of specificity of ACT inside a straight therapeutic range. After the first bolus, the correlation between UFH 1st bolus and subsequent ACT was poor in both groups ($p=0.220$ for DOAC group and $p=0.389$ for VKA group). We found higher ACT values for VKA patients (mean intraprocedural ACT at 341.4 s vs 316.5 for DOAC ; $p=0.0004$) and time to reach target ACT ≥ 300 s was 27.3 min for VKA patients vs 46.5 min for DOAC. This results were consistent with literature, and confirmed in a meta-analysis²⁰. In parallel to higher ACT values, VKA patients described mean anti-Xa value 42% inferior to anti-Xa value for DOAC patients (Mean anti-Xa 2.4 u/ml for DOAC group vs 1.4 u/ml for VKA group ; $p<0.0001$) and we reported a total UFH dose 32% higher for DOAC, 14 077.8 U versus 9 565.2 U for VKA group. Thereby, gap between DOAC and VKA in anti-Xa concentration could be explained by the gap for total heparin doses and also the continue UFH infusion before the procedure's start for DOAC group following the protocol of our institution.

Few studies assessed the correlation between ACT and anti-Xa activity. This correlations were described linear and high in cardiac surgery²¹, $r=0.718$ but for a large range of ACT, from 200 to 600 s (device was HemoTec ACT II machine, Medtronic). In vascular surgery setting, with a target objective ACT ≥ 250 s, Dieplinger et al found a Spearman correlation at 0.462 after the first bolus²² (device Hemochron Signature Elite, low-range) which is in line with our results. The main difference with this previous studies is that there was no interaction with oral anticoagulants.

Anti-Xa activity is better linked to heparin-induced anticoagulation than other coagulation tests^{16,17}. Activated partial thromboplastin time (aPTT) is a global coagulation assay used in routine to monitor UFH. The reported correlation between heparin concentration by anti factor Xa and laboratory aPTT were highly variable, range from 0.41 to

0.92^{5,23}, depending on clinical setting, methodology and instruments. APTT is not reliable for high heparin concentrations for clinical situation as cardiac surgery or AF catheter ablation. Anti-factor Xa is a direct measure of heparin activity which reflects the plasma heparin concentration and was therefore the elected assay to monitor UFH in our investigation. We used in this study an automated chromogenic assay that is the actual reference²⁴. Anti-Xa test has also limitations but has less variability than aPTT²⁵.

Our functional assay of anti-Xa concentration using Stachrom ® Heparin was our preference because of low sensitivity to direct oral anti-Xa inhibitors compared to other assays³³. We also performed analysis with UFH specific anti-Xa, adding an activated charcoal to remove the rivaroxaban and apixaban effects. We found a slight difference between the two intraprocedural anti-Xa concentration (2.2 u/ml for UFH specific and 2.5 u/ml for total anti-Xa activity), reflecting the low residual DOAC concentration (23 ng/ml). The correlation between ACT and anti-Xa was better for UFH specific anti-Xa assay than for total anti-Xa measurement (UFH + DOAC), respectively a spearman coefficient at 0.706 versus 0.573. The difference was tight and not persisting after first initial bolus, limiting the interpretation. Finally, we analyzed separately the correlation between ACT and anti-Xa for the high range DOAC concentration group (3rd quartile) and for the low range concentration group (1st quartile). We demonstrated no impact of DOAC residual concentration on this correlation that remained weak in both groups.

The aim of our study was to point out interactions between oral anticoagulants and ACT. We showed a dose-response relationship between DOAC concentration and intraprocedural ACT, and between DOAC concentration and intraprocedural UFH requirement. DOAC concentration influenced also time to reach target ACT. This impact of DOAC on ACT had been previously described in in-vitro investigations: factor Xa inhibitors as rivaroxaban and apixaban induced a slight increase or a normal ACT whereas dabigatran impacted ACT at therapeutic range^{26,27}. This trend also appeared in our study : baseline ACT was more correlated to dabigatran concentration than direct FXa inhibitors (respectively 0.485 vs $\rho=0.249$). Nevertheless, impact of DOAC concentration on parameters such as the time to reach the target ACT ≥ 300 s was moderate ($\rho = -0.323$), it would be interesting to repeat this tests with higher DOAC concentrations.

Impact of VKA on ACT was demonstrating in previous studies. Chang et al, showed that INR is linearly correlated to ACT ($r = 0.70$)²⁸. Hamam et al ²⁹, studied a population of AF catheter ablation and reinforce this finding that ACT and INR are highly correlated: UFH dose to achieve $ACT \geq 300$ s was 13079 U for patients with $INR < 2$ compared to 8268 U for $INR > 2$ ($p < 0.0001$). Our study showed a positive correlation between INR and baseline ACT ($\rho = 0.570$; $p = 0.004$) and also INR impacted the UFH dose to achieve target ACT ($\rho = -0.436$; $p = 0.042$). It was previously underlined that VKA affects ACT in a same proportion than UFH because acting on the same coagulation factors²⁸.

Finally, we evaluated the accuracy of anti-Xa to predict different ACT thresholds. We found that the actual target cut-off of 300 s was not clinically relevant in DOAC patients, according to ROC curve analysis, AUC was 0.74. For anti-Xa value at 1.97 u/ml, sensitivity was 93% and specificity 47% to predict $ACT \geq 300$ s. Our results showed that a target ACT above 250 s was a better threshold, AUC was 0.93. In VKA group, ROC curves analysis showed that the cut-off of 300 s is still clinically relevant; AUC was 0.89.

Based on this predictive model, the ACT target of 300 s seems reliable to monitor UFH for VKA patients but unreliable for DOAC patients. The $AUC < 0.75$ to predict $ACT \geq 300$ s, suggests that we should implement different targets ACT for DOAC and VKA patients ; 250 s for DOAC and 300 s for VKA. We need further studies to extrapolate this finding because of missing data assessing anti-Xa monitoring during AF catheter ablation.

LIMITATIONS

The main limitation to infer our results was the low residual DOAC concentration in our cohort. DOAC patients interrupted 24h their medication following the current protocol in our institution. A minimally interrupted strategy of DOAC treatment is approved in current guidelines (recommendation class IIa)⁷ and meta-analysis of randomized trials proved that is a safe approach³⁰. After a mean DOAC interruption of 28h04 before procedure, 32% of patients were > 30 ng/ml. Godier et al³¹ found a similar rate in a large prospective study.

Other limitation include a smaller VKA population that represented 20.4% of total anticoagulant regimens and potentially hide or overestimate results because of lack of power.

Finally, it was a monocentric study.

CONCLUSION

After the initial heparin bolus, the correlation between plasma heparin concentration and ACT remained strong for patients under VKA whereas this correlation was poor for DOAC patients. Accuracy of ACT threshold of 300 s seems relevant to predict anti-Xa value in VKA, but for DOAC, another approach should be considered. It could be another monitoring parameter, or an empiric dose of UFH based on body weight. Further research are emergently needed to improve anticoagulation monitoring during AF ablation.

ANNEXES

Figure 1: schematic representation of the DOAC and VKA periprocedural management

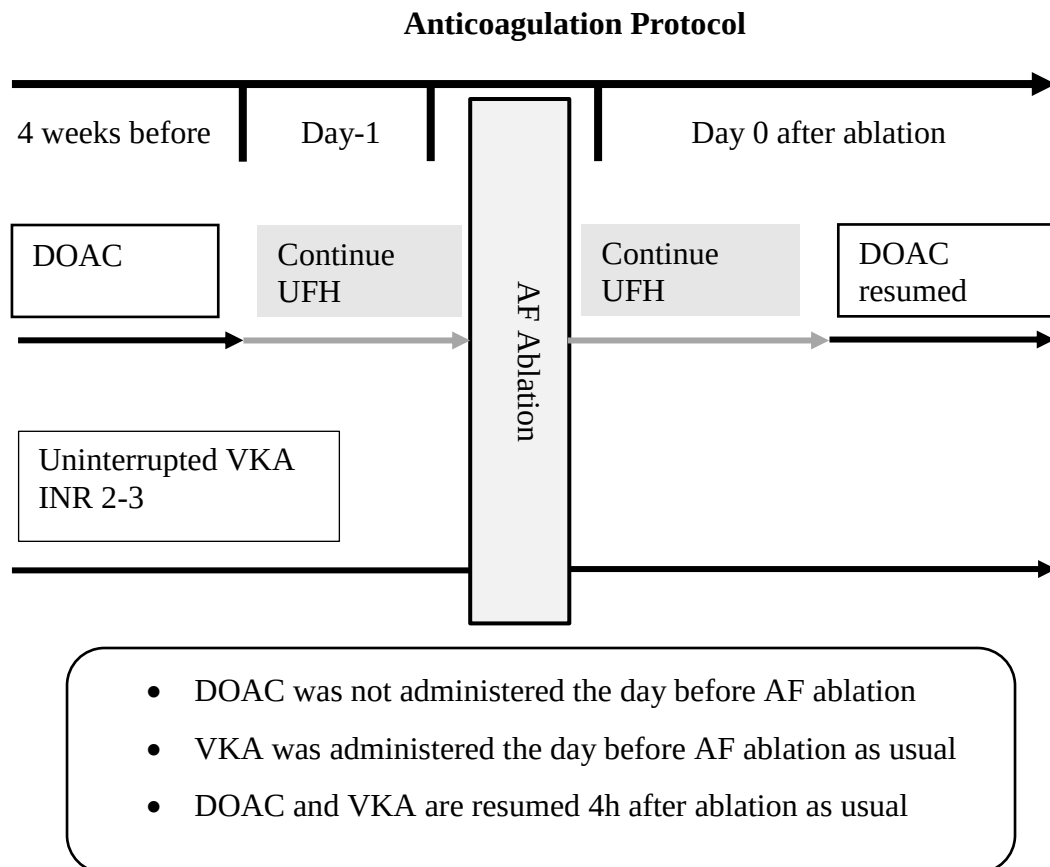


Figure 2: Flow chart. *Missing parallel measurement for ACT or Anti-Xa.

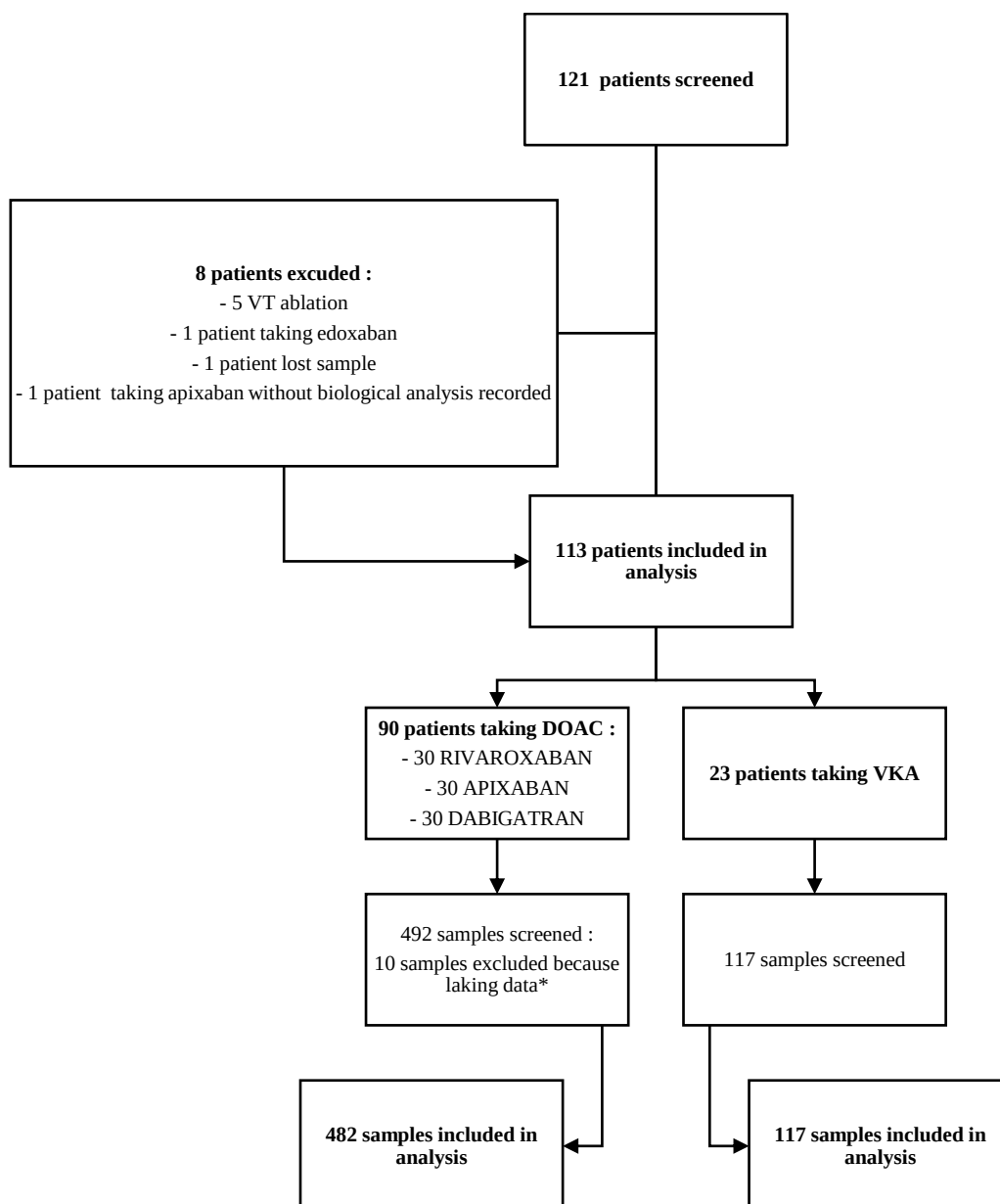


Figure 3: Boxplot of DOAC concentration (ng/ml) before procedure start

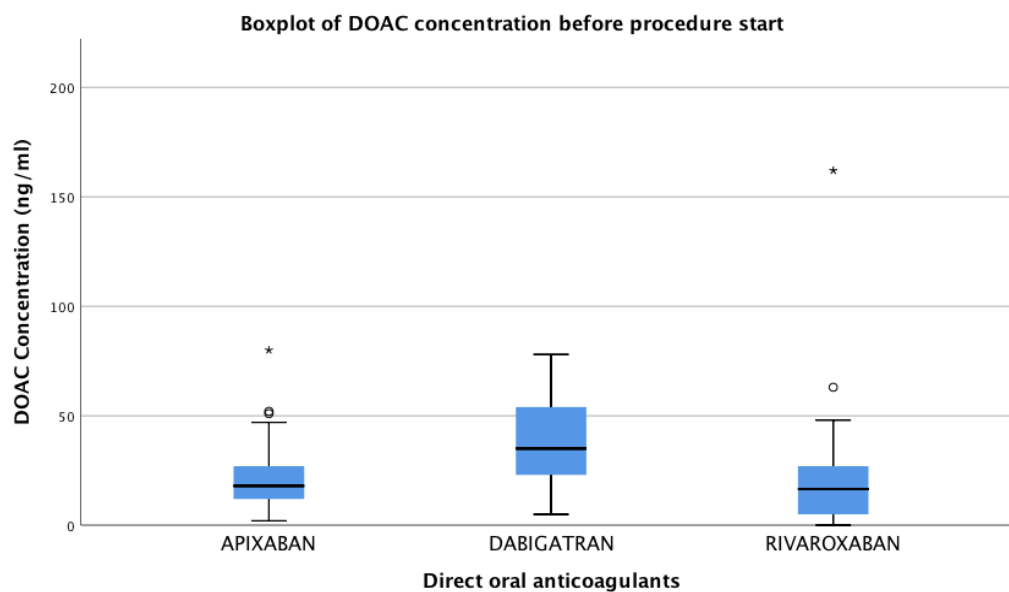


Figure 4: Diagram of baseline ACT for each oral anticoagulant

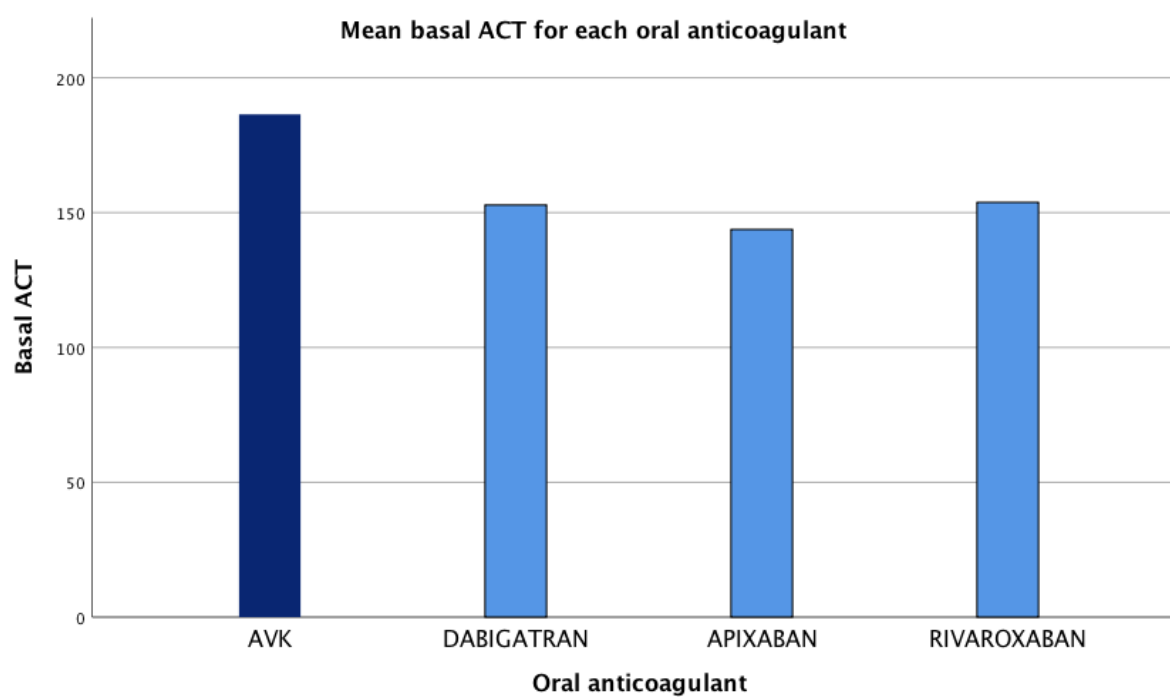


Figure 5: Evolution of anti-Xa activity (blue line) and ACT (red line) during procedure (8 consecutive samples) for DOAC (left) and VKA (right) patients. ACT/100 is displayed for adjustment to the scale.

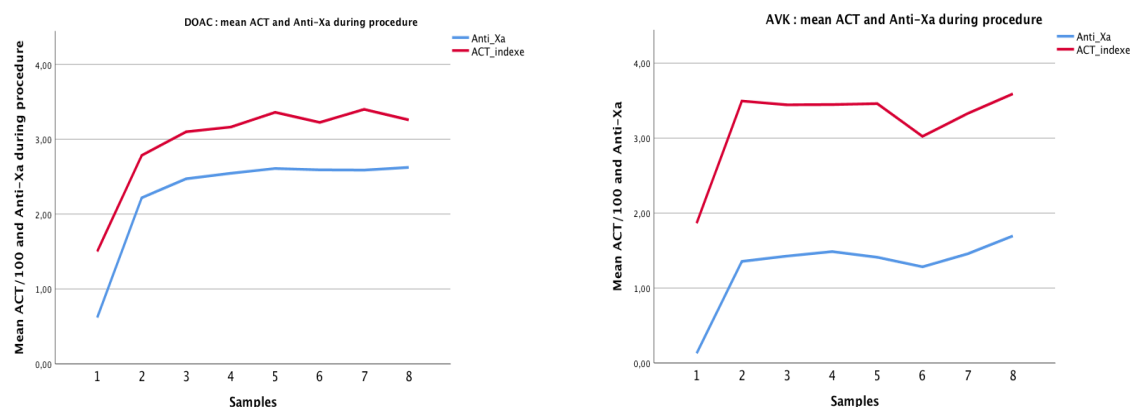


Figure 6: Rivaroxaban and apixaban : evolution of anti-Xa activity (anti-Xa : blue line) and anti-Xa activity with activated charcoal (anti-XaC : red line) during procedure (9 consecutive samples)

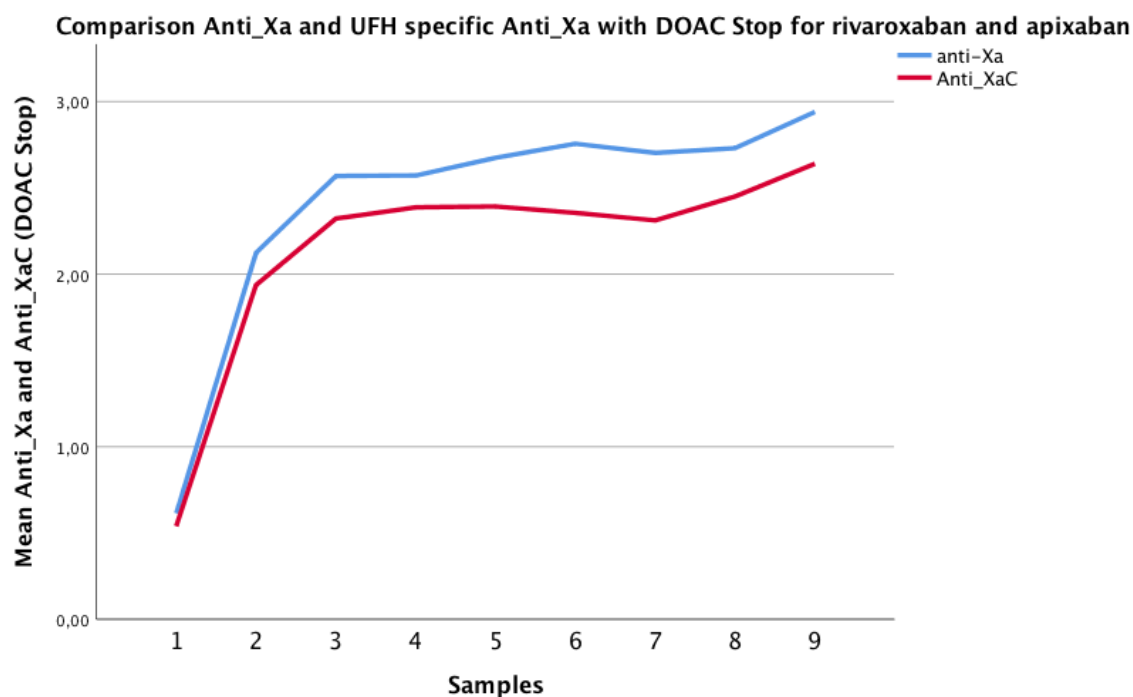


Figure 7: DOAC. Scatter plot for anti-Xa activity and activated clotting time (ACT) measurements (N=392) during AF ablation procedure after the initial heparin bolus

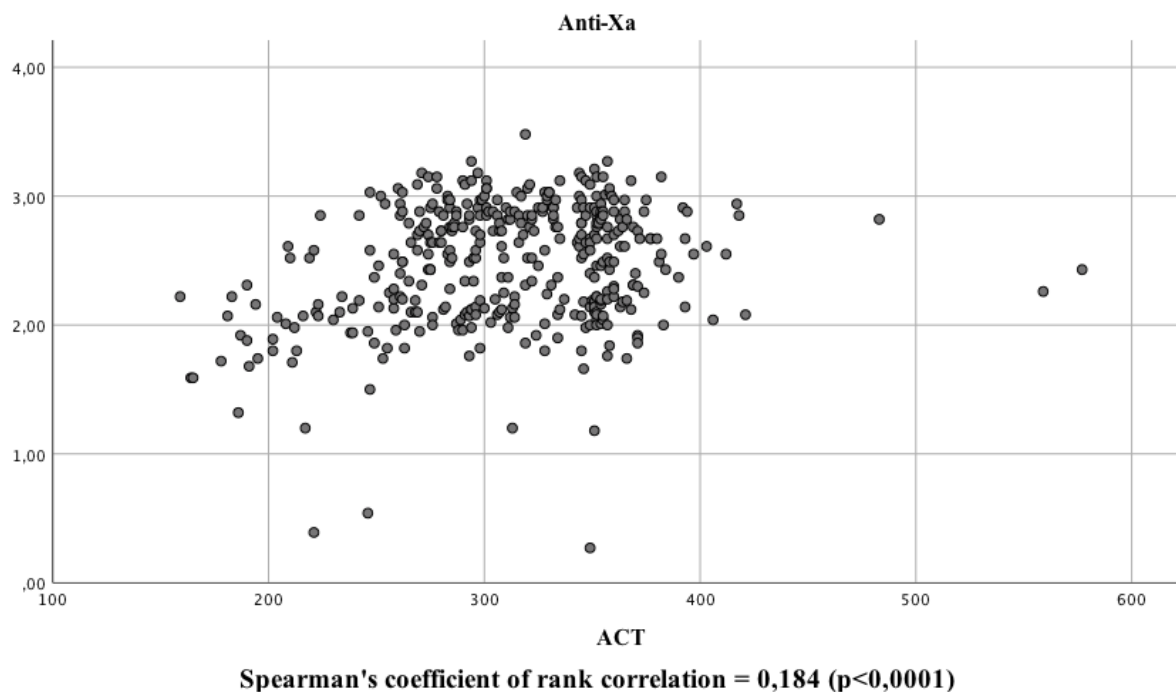


Figure 8: VKA. Scatter plot for anti-Xa activity and activated clotting time (ACT) measurements (N=94) during AF ablation procedure after the initial heparin bolus

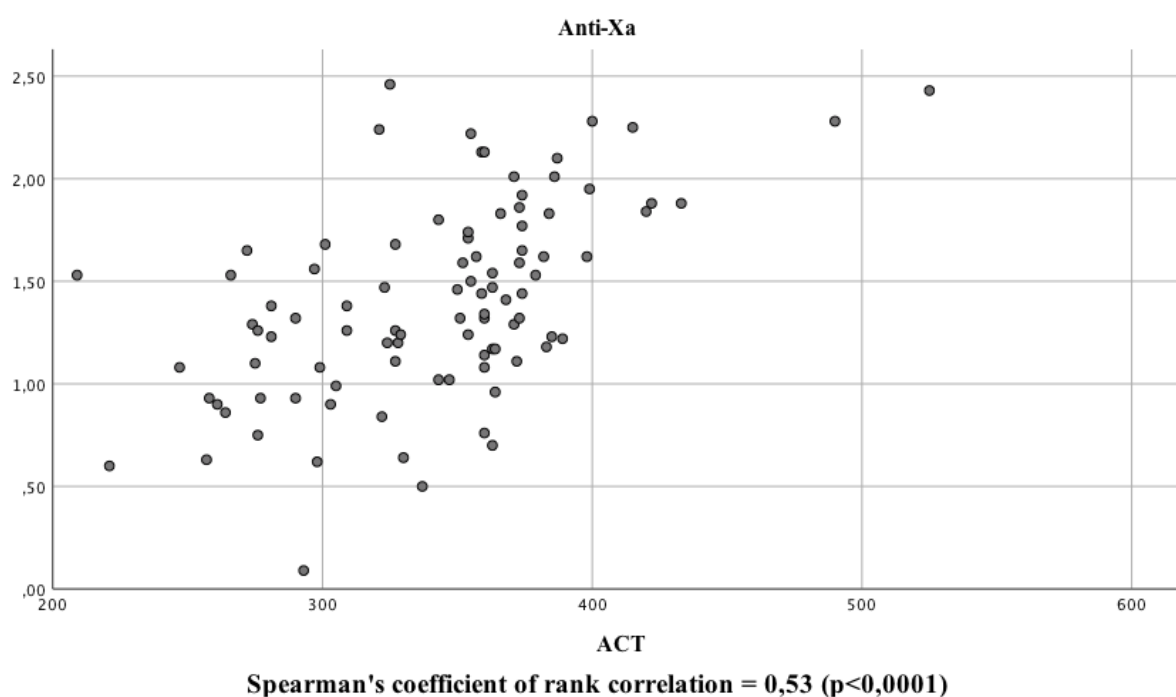


Figure 9 : ROC curves for optimal ACT targets. Left : ROC curve for DOAC group to predict $ACT \geq 250$ s. Right : ROC curve for VKA group to predict $ACT \geq 300$ s

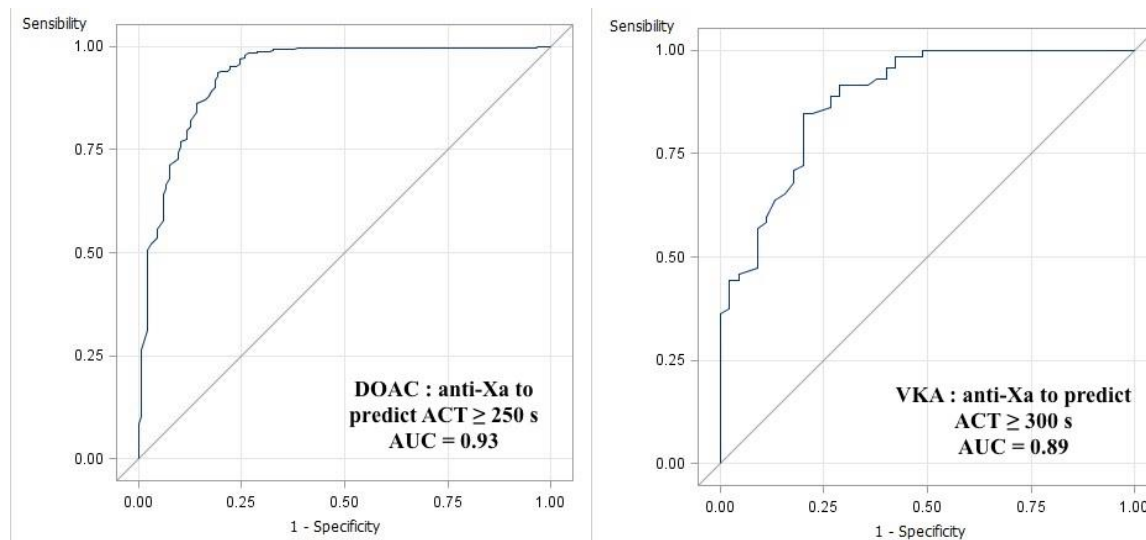


Table 1. Baseline characteristics of patients for DOAC and VKA groups

	Total N= 113			DOAC N=90 (79.6%)			VKA N=23 (20.4%)			p**
	N	%/AVG	SD*	N	%/AVG	SD*	N	%/AVG	SD*	
Age, years	113	61.4	10.6	90	59.6	10.8	23	68.4	6.3	0.0003
Male sex	81	71.7		67	74.4		14	60.9		0.1972
Weight, kg	113	85.6	17.6	90	86.8	17.7	23	81.2	17.0	0.3015
Body mass index, kg/m2	113	28.2	4.8	90	28.3	4.9	23	27.8	4.8	0.7787
FEVG, %	113	54.9	9.0	90	54.8	9.7	23	55.4	5.3	0.5600
Left atrium volume, ml/m2	85	41.9	20.9	69	42.0	22.2	16	41.3	14.9	0.7451
CHA2DS2-VASc score, 1 to 9	113	1.7	1.4	90	1.5	1.4	23	2.4	1.3	0.0026
Atrial fibrillation										0.6429
Paroxysmal	59	52.2		46	51.1		13	56.5		
Persistent	54	47.8		44	48.9		10	43.5		
Antiarrhythmic drugs										0.3753
None	8	7.1		8	8.9		0	0.0		
Amiodarone	34	30.1		25	27.8		9	39.1		
Flecainide	36	31.8		29	32.2		7	30.4		
Beta-blockers	74	65.5		56	62.2		18	78.2		
Verapamil	1	0.9		1	1.1		0	0.0		
Digoxin	2	1.8		1	1.1		1	4.3		
Antiplatelet therapy										0.0564
None	108	95.6		88	97.8		20	87.0		
Yes (aspirin or P2Y ₁₂ inhibitor)	5	4.4		2	2.2		3	13.0		
Heart rhythm when procedure start										0.2611
Atrial fibrillation	46	40.7		39	43.3		7	30.4		
Sinus Rhythm	67	59.3		51	56.7		16	69.6		
eGFR, mL/min/1.73 m2	113	78.8	13.0	90	78.5	13.6	23	80.2	10.4	0.7547
Continuous UFH, u/24h	77	24337.7	3844.4	77	24337.7	3844.4	0			
Baseline aPTT ratio	78	2.3	1.0	78	2.3	1.0				
Baseline DOAC concentration, ng/mL	90	28.0	23.9	90	28.0	23.9				
Duration of DOAC interruption, h	113	25h35	7h07	90	28h04	5h45	23	15h54	1h08	<0.0001
Baseline INR	23	2.5	0.4				23	2.5	0.4	

Abbreviations : AVG : Average ; aPTT : activated partial thromboplastin time ; CHA2DS2-VASc : congestive HF, HTN, age > 75 y, DM, stroke/TIA, vascular disease, age 65–74 y, sex category (female); DOAC : Direct oral anticoagulants ; eGFR : estimated glomerular filtration rate ; INR : international normalized ratio ; UFH : unfractionated heparin.

* Standard deviation.

** Chi-2 or exact Fisher tests for categorical variables, Student t or Wilcoxon test for continuous variables.

Table 2. Procedural characteristics of patients for DOAC and VKA group

Total N= 113			DOAC N=90 (79.6%)			VKA N=23 (20.4%)			p**
N	%/AVG	SD*	N	%/AVG	SD*	N	%/AVG	SD*	
Before UFH bolus administration									
Baseline Antithrombin, %									
113	93.9	11.4	90	92.2	11.3	23	100.4	9.5	0.0018
Baseline Anti-Xa Activity DOAC together, u/ml									
113	0.5	0.3	90	0.6	0.2	23	0.1	0.2	<0.0001
Baseline Anti-Xa Activity for dabigatran, u/ml									
30	0.6	0.2	30	0.6	0.2				
Baseline Anti-Xa Activity for rivaroxaban and apixaban, u/ml									
60	0.6	0.2	60	0.6	0.2				
Baseline Anti-Xa Activity with DOAC Stop ® for rivaroxaban and apixaban, u/ml									
60	0.5	0.3	60	0.5	0.3	0			
Baseline ACT, s									
113	157.5	33.4	90	150.1	27.2	23	186.4	39.8	<0.0001
After first UFH bolus administration									
ACT achieved after the initial UFH bolus, s									
112	292.9	69.5	89	278.4	64.9	23	349.4	58.1	<0.0001
Mean procedural ACT, s									
112	314.2	40.4	87	316.5	35.5	23	341.4	35.6	0.0004
Mean Anti-Xa activity, u/ml									
112	2.2	0.6	89	2.4	0.4	23	1.4	0.4	<0.0001
Mean Anti-Xa activity for rivaroxaban and apixaban, u/ml									
59	2.5	0.4	59	2.5	0.4				
Mean Anti-Xa activity with DOAC Stop ® for rivaroxaban and apixaban, u/ml									
41	2.2	0.3	41	2.2	0.3	0			
Total dose of heparin, U									
113	13159.3	4493.2	90	14077.8	4237.9	23	9565.2	3628.5	<0.0001
Number of boluses given to achieve ACT ≥ 300 s									
99	2.0	1.0	77	2.2	1.0	22	1.4	0.7	0.0014
Total dose of heparin (U) to achieve ACT ≥ 300 s									
99	10707.1	3860.5	77	11675.3	3654.3	22	7318.2	2398.1	<0.0001
Target ACT ≥ 300 s achieved during procedure									
99	87.6		77	85.6		22	95.7		0.2939
Time to reach ACT ≥ 300 s from initial bolus									
99	42.3	30.3	77	46.5	32.3	22	27.3	14.6	0.0011
Initial UFH bolus, U									
113	6743.4	1689.1	90	7.00.0	1628.4	23	5739.1	1573.0	0.0033
Initial UFH bolus, U/kg									
113	81.3	23.8	90	83.0	22.3	23	74.8	28.6	0.0833
Protamine given at the end of the procedure, U									
108	9111.1	1625.3	86	9337.2	1452.1	22	8227.3	1974.4	0.0029
ACT after protamine administration, s									
36	188.1	36.8	32	187.1	38.0	4	196.3	26.7	0.6465
Procedural time, min									
113	174.2	54.3	90	176.5	56.1	23	165.4	46.8	0.3855
Bleeding complications									
2	1.8		0	0.0		2	8.7		0.0400

Total N= 113			DOAC N=90 (79.6%)			VKA N=23 (20.4%)			p**
N	%/AVG	SD*	N	%/AVG	SD*	N	%/AVG	SD*	
Thromboembolic complications									
0	0		0	0		0	0		

Abbreviations : AVG : Average ; ACT : Activated clotting time ; DOAC : Direct oral anticoagulants ; UFH : unfractionated heparin.

* Standard deviation.

** Chi-2 or exact Fisher tests for categorical variables, Student t or Wilcoxon test for continuous variables

Table 3. Correlations between activated clotting time and anti-Xa activity for DOAC patients

	ρ	N	P
Correlation between ACT and anti-Xa activity for overall procedure	0.550	482	<0.0001
Correlation between ACT and anti-Xa activity after first UFH bolus	0.184	392	<0.0001

Abbreviations : ρ : Spearman's coefficient of rank correlation. N: number of subject. ACT : activated clotting time. DOAC : Direct oral anticoagulants. UFH : unfractionated heparin.

Table 4. Correlations between activated clotting time and anti-Xa activity for VKA patients

	ρ	N	P
Correlation between ACT and anti-Xa activity for overall procedure	0.738	117	<0.0001
Correlation between ACT and anti-Xa activity after first UFH bolus	0.530	94	<0.0001

Abbreviations : ρ : Spearman's coefficient of rank correlation. N: number of subject. ACT : activated clotting time. UFH : unfractionated heparin.

Table 5. Correlations between activated clotting time and Anti-Xa activity for DOAC lowest concentration (1st quartile : DOAC concentration < 13.75 ng/ml)

	ρ	N	P
Correlation between ACT and Anti-Xa activity for overall procedure	0.63	110	<0.0001
Correlation between ACT and Anti-Xa activity after first UFH bolus	0.29	88	<0.0001

Abbreviations : ρ : Spearman's coefficient of rank correlation. N: number of subject. ACT : activated clotting time. DOAC : Direct oral anticoagulants. UFH : unfractionated heparin.

Table 6. Correlations between activated clotting time and anti-Xa activity for DOAC highest concentration (3rd quartile : DOAC concentration > 38 ng/ml)

	ρ	N	P
Correlation between ACT and anti-Xa activity for overall procedure	0.63	118	<0.0001
Correlation between ACT and anti-Xa activity after first UFH bolus	0.35	98	<0.0001

Abbreviations : ρ : Spearman's coefficient of rank correlation. N: number of subject. ACT : activated clotting time. DOAC : Direct oral anticoagulants. UFH : unfractionated heparin.

Table 7. Correlations between activated clotting time and anti-Xa activity for rivaroxaban and apixaban patients

	ρ	N	P
Correlation between ACT and anti-Xa activity for overall procedure	0.573	329	<0.0001
Correlation between ACT and anti-Xa activity after first UFH bolus	0.241	269	<0.0001

Abbreviations : ρ : Spearman's coefficient of rank correlation. N: number of subject. ACT : activated clotting time. DOAC : Direct oral anticoagulants. UFH : unfractionated heparin.

Table 8. Correlations between activated clotting time and UFH specific anti-Xa activity for rivaroxaban and apixaban (adding DOAC Stop to neutralize rivaroxaban and apixaban effects)

	ρ	N	P
Correlation between ACT and specific anti-Xa activity for overall procedure	0.706	201	<0.0001
Correlation between ACT and specific anti-Xa activity after first UFH bolus	0.219	141	<0.0001

Abbreviations : ρ : Spearman's coefficient of rank correlation. N: number of subject. ACT : activated clotting time. DOAC : Direct oral anticoagulation. UFH : unfractionated heparin.

Table 9. Correlation between activated clotting time and anti-Xa activity for dabigatran patients

	ρ	N	P
Correlation between ACT and anti-Xa activity for overall procedure	0.617	153	<0.0001
Correlation between ACT and anti-Xa activity after first UFH bolus	0.280	123	0.002

Abbreviations : ρ : Spearman's coefficient of rank correlation. N: number of subject. ACT : activated clotting time. UFH : unfractionated heparin.

Table 10. Correlations between DOAC concentration and coagulation parameters

N	90	p
Parameters	DOAC concentration	
Relative to baseline anti_Xa	$\rho = 0.135$	0.203
Relative to mean anti_Xa	$\rho = -0.030$	0.778
Relative to baseline ACT	$\rho = 0.339$	0.001
Relative to mean ACT	$\rho = 0.323$	0.002
Relative to time to reach target ACT	$\rho = -0.323$	0.004
Relative to UFH (U) to reach target	$\rho = -0.342$	0.002
Relative to number bolus to reach target ACT	$\rho = -0.310$	0.006
Relative to last DOAC intake (hours)	$\rho = -0.242$	0.021
Relative to eGFR, ml/min/1.73m ²	$\rho = -0.340$	0.001
	aPTT before procedure	
Relative to baseline ACT	$\rho = 0.316$	0.005
	ACT after first UFH Bolus	
Relative to first UFH bolus (UI/kg)	$\rho = 0.220$	0.038

Abbreviations : ρ : Spearman's coefficient of rank correlation. ACT : activated clotting time. aPTT : activated partial thromboplastin time. DOAC : Direct oral anticoagulants. eGFR : estimated glomerular filtration rate. N: number of subject. UFH : unfractionated heparin.

Table 11. Correlations between direct factor anti-Xa inhibitor (rivaroxaban and apixaban) and coagulation parameters

N	60	p
Parameters	DOAC concentration	
Relative to baseline anti_Xa	$\rho = 0.184$	0.158
Relative to baseline ACT	$\rho = 0.249$	0.055
Relative to time to reach target ACT	$\rho = -0.074$	0.604
Relative to UFH (U) to reach target ACT	$\rho = -0.146$	0.300
	Mean ACT	
Relative to mean anti_Xa	$\rho = 0.368$	0.004
Relative to mean specific anti_Xa	$\rho = 0.111$	0.397

Abbreviations : ρ : Spearman's coefficient of rank correlation. ACT : activated clotting time. DOAC : Direct oral anticoagulants. N: number of subject. Specific anti-Xa : anti factor Xa activity adding DOAC Stop. UFH : unfractionated heparin.

Table 12. Correlations between dabigatran concentration and coagulation parameters

N	30	p
Parameters	DOAC concentration	
Relative to baseline anti_Xa	$\rho = -0.011$	0.953
Relative to baseline ACT	$\rho = 0.485$	0.007
Relative to time to reach target ACT	$\rho = -0.164$	0.434
Relative to UFH (U) to reach target ACT	$\rho = -0.186$	0.374

Abbreviations : ρ : Spearman's coefficient of rank correlation. ACT : activated clotting time. aPTT : activated partial thromboplastin time. DOAC : Direct oral anticoagulants. N: number of subject.

Table 13. Correlations between INR value and coagulation parameters for VKA patients

N	23	p
Parameters	INR	
Relative to baseline anti_Xa	$\rho = 0.290$	0.179
Relative to mean anti_Xa	$\rho = 0.076$	0.730
Relative to baseline ACT	$\rho = 0.570$	0.004
Relative to mean ACT	$\rho = 0.340$	0.112
Relative to last VKA intake (hours)	$\rho = 0.424$	0.044
Relative to time to reach target ACT	$\rho = -0.327$	0.138
Relative to UFH (UI) to reach target	$\rho = -0.436$	0.042
Relative to number bolus to reach target ACT	$\rho = -0.294$	0.185
	ACT after first UFH Bolus	
Relative to first UFH bolus (UI/kg)	$\rho = 0.389$	0.067

Abbreviations : ρ : Spearman's coefficient of rank correlation. ACT : activated clotting time. DOAC : Direct oral anticoagulants. INR : International normalized ratio. N: number of subject.

Table 14. Accuracy of anti-Xa to predict ACT at different thresholds with ROC curves analysis. For each ACT threshold, optimal anti-Xa value is represented

	Se (%)	Sp (%)	PPV(%)	NPV (%)	AUC
DOAC group					
Anti-Xa activity 1.95 u/ml to estimate ACT ≥ 250 s	94	81	93	83	0.93
Anti-Xa activity 1.97 u/ml to estimate ACT ≥ 300 s	93	47	62	89	0.74
Anti-Xa activity 1.99 u/ml to estimate ACT ≥ 350 s	94	35	62	89	0.63
VKA group					
Anti-Xa activity 0.62 u/ml to estimate ACT ≥ 250 s	97	92	98	88	0.95
Anti-Xa activity 1.11 to estimate ACT ≥ 300 s	85	80	87	77	0.89
Anti-Xa activity 1.11 to estimate ACT ≥ 350 s	92	66	69	91	0.85

Abbreviations : ACT : activated clotting time ; Se : sensitivity, Sp : specificity ; PPV: positive predictive value ; NPV: negative predictive value ; AUC: Area under the ROC curve

REFERENCES

1. Wynn GJ, Das M, Bonnett LJ, Panikker S, Wong T, Gupta D. Efficacy of catheter ablation for persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized and nonrandomized controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(5):841-852. doi:10.1161/CIRCEP.114.001759
2. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(13):1261-1274. doi:10.1001/jama.2019.0693
3. Cappato Riccardo, Calkins Hugh, Chen Shih-Ann, et al. Worldwide Survey on the Methods, Efficacy, and Safety of Catheter Ablation for Human Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2005;111(9):1100-1105. doi:10.1161/01.CIR.0000157153.30978.67
4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210
5. Smythe MA, Koerber JM, Nowak SN, et al. Correlation between Activated Clotting Time and Activated Partial Thromboplastin Times. *Ann Pharmacother.* 2002;36(1):7-11. doi:10.1345/aph.1A141
6. Tremey B, Szekely B, Schlumberger S, et al. Anticoagulation monitoring during vascular surgery: accuracy of the Hemochron® low range activated clotting time (ACT-LR). *British Journal of Anaesthesia.* 2006;97(4):453-459. doi:10.1093/bja/ael194
7. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2017;14(10):e275-e444. doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.012
8. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015;36(28):1805-1811. doi:10.1093/eurheartj/ehv177
9. Kirchhof P, Haeusler KG, Blank B, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J.* 2018;39(32):2942-2955. doi:10.1093/eurheartj/ehy176

10. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(17):1627-1636. doi:10.1056/NEJMoa1701005
11. Hohnloser SH, Camm J, Cappato R, et al. Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial. *Eur Heart J*. April 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz190
12. Konduru SV, Cheema AA, Jones P, Li Y, Ramza B, Wimmer AP. Differences in intraprocedural ACTs with standardized heparin dosing during catheter ablation for atrial fibrillation in patients treated with dabigatran vs. patients on uninterrupted warfarin. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012;35(3):277-284. doi:10.1007/s10840-012-9719-9
13. Bin Abdulhak AA, Kennedy KF, Gupta S, Giocondo M, Ramza B, Wimmer AP. Effect of pre-procedural interrupted apixaban on heparin anticoagulation during catheter ablation for atrial fibrillation: a prospective observational study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;44(2):91-96. doi:10.1007/s10840-015-0048-7
14. Armbruster HL, Lindsley JP, Moranville MP, et al. Safety of novel oral anticoagulants compared with uninterrupted warfarin for catheter ablation of atrial fibrillation. *Ann Pharmacother*. 2015;49(3):278-284. doi:10.1177/1060028014563950
15. Nagao T, Inden Y, Yanagisawa S, et al. Differences in activated clotting time among uninterrupted anticoagulants during the periprocedural period of atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm*. 2015;12(9):1972-1978. doi:10.1016/j.hrthm.2015.04.016
16. 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, Supplement):e24S-e43S. doi:10.1378/chest.11-2291
17. Rosenberg AF, Zumberg M, Taylor L, LeClaire A, Harris N. The Use of Anti-Xa Assay to Monitor Intravenous Unfractionated Heparin Therapy. *Journal of Pharmacy Practice*. 2010;23(3):210-216. doi:10.1177/0897190010362172
18. Kopatz WF, Brinkman HJM, Meijers JCM. Use of DOAC Stop for elimination of anticoagulants in the thrombin generation assay. *Thromb Res*. 2018;170:97-101. doi:10.1016/j.thromres.2018.08.014

19. Myers L, Sirois MJ. Spearman Correlation Coefficients, Differences between. In: *Encyclopedia of Statistical Sciences*. American Cancer Society; 2006. doi:10.1002/0471667196.ess5050.pub2
20. Briceno DF, Villablanca PA, Lupercio F, et al. Clinical Impact of Heparin Kinetics During Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Meta-Analysis and Meta-Regression. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2016;27(6):683-693. doi:10.1111/jce.12975
21. Fitch JCK, Geary KLB, Mirto GP, Byrne DW, Hines RL. Heparin management test versus activated coagulation time during cardiovascular surgery: Correlation with anti-Xa activity. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 1999;13(1):53-57. doi:10.1016/S1053-0770(99)90174-X
22. Dieplinger B, Egger M, Luft C, et al. Comparison between activated clotting time and anti-activated factor X activity for the monitoring of unfractionated heparin therapy in patients with aortic aneurysm undergoing an endovascular procedure. *Journal of Vascular Surgery*. 2018;68(2):400-407. doi:10.1016/j.jvs.2017.11.079
23. Koerber JM, Smythe MA, Begle RL, Mattson JC, Kershaw BP, Westley SJ. Correlation of Activated Clotting Time and Activated Partial Thromboplastin Time to Plasma Heparin Concentration. *Pharmacotherapy*. 1999;19(8):922-931. doi:10.1592/phco.19.11.922.31573
24. Bates Shannon M., Weitz Jeffrey I. Coagulation Assays. *Circulation*. 2005;112(4):e53-e60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.478222
25. McLaughlin K, Rimsans J, Sylvester KW, et al. Evaluation of Antifactor-Xa Heparin Assay and Activated Partial Thromboplastin Time Values in Patients on Therapeutic Continuous Infusion Unfractionated Heparin Therapy. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029619876030. doi:10.1177/1076029619876030
26. Dincq A-S, Lessire S, Chatelain B, et al. Impact of the Direct Oral Anticoagulants on Activated Clotting Time. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2017;31(1):e24-e27. doi:10.1053/j.jvca.2016.09.002
27. Eller T, Busse J, Dittrich M, et al. Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, argatroban and fondaparinux and their effects on coagulation POC and platelet function tests. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2014;52(6). doi:10.1515/cclm-2013-0936

28. Chang RJ, Doherty TM, Goldberg SL. How does warfarin affect the activated coagulation time? *American Heart Journal*. 1998;136(3):477-479. doi:10.1016/S0002-8703(98)70223-6
29. Hamam Ismail, Daoud Emile G., Zhang Jianying, et al. Impact of International Normalized Ratio and Activated Clotting Time on Unfractionated Heparin Dosing During Ablation of Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013;6(3):491-496. doi:10.1161/CIRCEP.113.979088
30. De Heide J, Vroegh CJ, Bhagwandien RE, et al. Minimally interrupted novel oral anticoagulant versus uninterrupted vitamin K antagonist during atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018;53(3):341-346. doi:10.1007/s10840-018-0417-0
31. Godier A, Dincq A-S, Martin A-C, et al. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J*. 2017;38(31):2431-2439. doi:10.1093/eurheartj/ehx403
32. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2014;383(9921):955-962. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0
33. Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: Anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost*. 2010;104(12):1263-1271. doi:10.1160/TH10-05-0328
34. Martin Anne-Céline, Godier Anne, Narayanan Kumar, Smadja David M., Marijon Eloi. Management of Intraprocedural Anticoagulation in Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2018;138(6):627-633. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033326

TROISIEME PARTIE :
CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Notre hypothèse de départ était que le monitoring de l'anticoagulation par l'ACT n'est pas fiable chez les patients sous anticoagulant oraux directs. Nous disposions d'arguments indirects pour émettre cette hypothèse ; une réponse à l'héparine moins importante que chez les patients sous AVK était constatée dans toutes les études y compris sous AOD ininterrompus, pour le rivaroxaban³³, pour l'apixaban⁶⁸ et même pour le dabigatran⁶⁹ alors que ce dernier allonge plus l'ACT que les inhibiteurs directs du facteur Xa.

Nous avons confirmé cette hypothèse en comparant l'ACT au monitoring de référence de l'héparine qui est l'activité anti-Xa fonctionnelle par méthode chromogénique.

Nous avons montré que l'ACT intra procédural plus bas chez les patients sous AOD « cachait » une activité anti-Xa significativement plus élevée que chez les patients sous AVK. La valeur moyenne de l'anti-Xa était élevée, 2.4 u/ml pour l'ensemble des AOD, et 25.5% des patients sous AOD ont eu un pic à plus de 3.0 u/ml pendant la procédure. Alors que la moyenne anti-Xa n'était que de 1.4 u/ml pour les patients sous AVK. Nous avons enfin pu conclure que l'ACT est un monitoring rationnel de l'anticoagulation pendant la procédure chez les patients sous AVK car d'une part la corrélation reste correcte à 0.53 malgré la fenêtre étroite de l'ACT ($\rho=0.74$ pour l'ensemble de la procédure) et d'autre part l'ACT reflète l'effet conjugué de l'AVK et de l'héparine non fractionnée.

L'ACT est un test global de la coagulation réalisé sur sang total, qui explore la totalité de la voie intrinsèque, il était donc attendu que les AVK comme l'héparine non fractionnée allongent l'ACT.

Les AOD, qu'ils soient anti thrombine ou anti Xa, n'inhibent qu'un seul facteur de la voie commune, ce qui explique physiologiquement un effet moindre sur l'allongement de l'ACT.

Ce défaut d'allongement de l'ACT chez les patients sous AOD avait fait émettre l'hypothèse chez certains auteurs d'une interaction compétitrice entre les cibles d'action de l'héparine et l'anticoagulant direct^{63,70}. Une exposition exogène chronique à un AOD anti IIa ou anti-Xa entraînerait une baisse d'expression de l'antithrombine⁶³. De plus, l'AOD pourrait interférer avec l'héparine par compétition avec le complexe antithrombine – FXa ou antithrombine – FIIa, pour l'inhibition des facteurs Xa et IIa libres. D'après Brendel et al⁷⁰, le complexe héparine – antithrombine ne pourrait effectuer son activité anticoagulante attendue car l'AOD anti-Xa bloquerait avec une plus forte affinité le facteur Xa.

Au regard de nos données, ce qui concorde avec les hypothèses ci-dessus est le taux d'antithrombine en début de procédure qui était significativement plus bas chez les patients sous AOD que ceux sous AVK (respectivement 92.2% versus 100.4% ; $p=0,0018$).

Pour la suite de nos résultats, nous ne pouvons confirmer ces hypothèses physiopathologiques d'une régulation négative de l'effet de l'héparine sous AOD :

Premièrement, nous avons comparé l'effet d'une concentration élevée ou basse de l'AOD (1^{er} et 3^e quartile), et nous n'avons pas retrouvé de différence sur la force de la corrélation entre ACT et anti-Xa.

Deuxièmement, nous avons montré que l'ajout d'un charbon actif au plasma pour inhiber l'effet de l'AOD anti-Xa (rivaroxaban et apixaban) entraînait une activité anti-Xa moyenne plus basse que l'activité anti-Xa totale (2.2 u/ml versus 2.5 u/ml) malgré la faible concentration résiduelle, ce qui montre un effet proportionnel et mesurable de l'AOD par notre mesure anti-Xa totale en laboratoire (Stachrom Heparin).

Troisièmement, nous avons montré que la concentration de l'AOD était inversement proportionnelle à la quantité d'héparine requise pour atteindre l'ACT cible de 300 s. En revanche l'analyse en sous-groupe d'AOD ne montrait pas de résultats significatifs en raison d'un manque de puissance (30 patients par groupe).

Au total, l'AOD entraînait une action au mieux faible sinon inexistante sur l'ACT, proportionnelle à sa concentration et moins forte pour les inhibiteurs du facteur Xa que pour le dabigatran.

La principale limite de notre étude était la concentration résiduelle faible en début de procédure (28 ng/ml en moyenne), qui potentiellement était insuffisante pour révéler certains effets sur les paramètres de la coagulation. Nos résultats devront être confirmés avec une population de patients aux concentrations basales d'AOD plus élevées que dans notre cohorte. Cette concentration résiduelle faible dans notre étude était en rapport avec un saut de une à deux prises du traitement avant ablation. Les recommandations actuelles favorisent la non – interruption du traitement avant la procédure à la suite des études randomisées de sécurité des quatre AOD. Il sera donc pertinent de reproduire ces analyses avec des concentrations thérapeutiques supérieures à 100 ng/ml, notamment pour infirmer ou non une régulation négative de l'action de l'héparine par interaction de l'AOD.

Une autre limite de notre étude est la comparaison de l'ACT à l'activité anti-Xa de l'héparine, ce choix était naturellement justifié pour comparer l'ACT au test de référence de l'activité de l'héparine, mais nous ne disposions d'aucune référence sur les valeurs cibles pendant l'ablation de FA. L'activité anti-Xa moyenne de 2.4 u/ml chez les patients sous AOD peut nous paraître élevée, si l'on compare à l'objectif de 0.5-1.0 u/ml en chirurgie vasculaire

de l'aorte⁷¹ ou encore à notre norme de laboratoire 0.3-0.7 pour la fenêtre thérapeutique de routine, mais basse si l'on se réfère aux données de l'anticoagulation pendant circulation extra-corporelle, parfois > 4 u/ml⁷². Nous ne disposons pas de données cliniques testant l'activité anti-Xa pendant l'ablation de FA. Nos résultats comparatifs sont donc à interpréter à titre exploratoire.

En terme de perspective, nous devons concevoir un outil de monitoring de l'anticoagulation en salle d'électrophysiologie, qui soit sensible et spécifique de l'action combinée de l'AOD et de l'héparine.

D'après Eikelboom⁷³, le test d'hémostase idéal doit avoir les caractéristiques suivantes :

- Une relation dose-effet linéaire.
- Une relation si possible linéaire avec les événements cliniques, thrombotiques et hémorragiques.
- Le test doit être précis et standardisé entre les laboratoires et les réactifs
- Le résultat doit être connu rapidement.
- Il doit être économique.

Sur le terrain de l'ablation de FA, c'est une technologie externalisée du laboratoire qui est nécessaire, un « POCT » pour Point-of-care testing, et c'est une des principales forces de l'ACT. D'autres POCT d'hémostase existent tel que le Heptest POC-Hi⁷², qui quantifie la concentration d'héparine sur un échantillon de sang total basée sur la titration de protamine, validé en chirurgie cardiaque avec CEC. Ces tests plus spécifiques de l'activité de l'héparine que l'ACT, ont vu le jour en raison de mauvaises performances de l'ACT pendant circulation extra-corporelle⁴⁵ ; parallèle que nous pouvons faire lors de l'ablation de FA. Dans notre situation spécifique, le test devra être testé et calibré pour les AOD.

En conclusion, le monitoring de l'effet de l'héparine est un défi à l'ère de l'ininteruption du traitement anticoagulant lors de l'ablation de fibrillation atriale. Des progrès sur la sécurisation des procédures ont été faits lors de cette dernière décennie, avec désormais des taux de complications hémorragiques et thromboemboliques qui sont faibles, de l'ordre de 1% pour les hémorragies majeures, et inférieurs à 0,5% pour les évènements emboliques cliniques. Le monitoring précis de l'anticoagulation reste un enjeu majeur dans la droite lignée de la sécurisation des procédures et afin de faciliter la gestion d'une complication grave telle que la tamponnade. Nos données doivent encourager d'autres recherches à voir le jour sur ce terrain, et peut-être permettre le développement d'un outil d'hémostase plus approprié que l'ACT à l'ère des anticoagulants oraux directs.

RÉFÉRENCES

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults: National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-2375. doi:10.1001/jama.285.18.2370
2. Fuster Valentin, Rydén Lars E., Cannom Davis S., et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2011;123(10):e269-e367. doi:10.1161/CIR.0b013e318214876d
3. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275-e444. doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.012
4. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GYH. Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *The American Journal of Medicine*. 2006;119(5):448.e1-448.e19. doi:10.1016/j.amjmed.2005.10.057
5. Benjamin Emelia J., Wolf Philip A., D'Agostino Ralph B., Silbershatz Halit, Kannel William B., Levy Daniel. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death. *Circulation*. 1998;98(10):946-952. doi:10.1161/01.CIR.98.10.946
6. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *The American Journal of Medicine*. 2002;113(5):359-364. doi:10.1016/S0002-9343(02)01236-6
7. Wolf P A, Abbott R D, Kannel W B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-988. doi:10.1161/01.STR.22.8.983

8. Kishore Amit, Vail Andy, Majid Arshad, et al. Detection of Atrial Fibrillation After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2014;45(2):520-526. doi:10.1161/STROKEAHA.113.003433
9. Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation: Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(2):241-247. doi:10.1016/j.jacc.2003.08.037
10. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, et al. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *American Heart Journal*. 2014;167(5):735-742.e2. doi:10.1016/j.ahj.2014.02.003
11. Wynn Gareth J., Das Moloy, Bonnett Laura J., Panikker Sandeep, Wong Tom, Gupta Dhiraj. Efficacy of Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014;7(5):841-852. doi:10.1161/CIRCEP.114.001759
12. Jaïs Pierre, Cauchemez Bruno, Macle Laurent, et al. Catheter Ablation Versus Antiarrhythmic Drugs for Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2008;118(24):2498-2505. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772582
13. Reynolds Matthew R., Walczak Joshua, White Sarah A., Cohen David J., Wilber David J. Improvements in Symptoms and Quality of Life in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation Treated With Radiofrequency Catheter Ablation Versus Antiarrhythmic Drugs. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2010;3(6):615-623. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.110.957563
14. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(13):1261-1274. doi:10.1001/jama.2019.0693
15. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(5):417-427. doi:10.1056/NEJMoa1707855

16. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):e004549. doi:10.1161/JAHA.112.004549
17. Al Halabi S, Qintar M, Hussein A, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *JACC: Clinical Electrophysiology.* 2015;1(3):200-209. doi:10.1016/j.jacep.2015.02.018
18. Kuck K-H, Hoffmann BA, Ernst S, et al. Impact of Complete Versus Incomplete Circumferential Lines Around the Pulmonary Veins During Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results From the Gap-Atrial Fibrillation-German Atrial Fibrillation Competence Network 1 Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(1):e003337. doi:10.1161/CIRCEP.115.003337
19. Schreiber D, Rostock T, Fröhlich M, et al. Five-year follow-up after catheter ablation of persistent atrial fibrillation using the stepwise approach and prognostic factors for success. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(2):308-317. doi:10.1161/CIRCEP.114.001672
20. Lee G, Sparks PB, Morton JB, et al. Low risk of major complications associated with pulmonary vein antral isolation for atrial fibrillation: results of 500 consecutive ablation procedures in patients with low prevalence of structural heart disease from a single center. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22(2):163-168. doi:10.1111/j.1540-8167.2010.01870.x
21. Verma A, Jiang C, Betts TR, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1812-1822. doi:10.1056/NEJMoa1408288
22. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2(4):349-361. doi:10.1161/CIRCEP.108.824789
23. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210

24. Kosiuk J, Kornej J, Bollmann A, et al. Early cerebral thromboembolic complications after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: incidence, characteristics, and risk factors. *Heart Rhythm*. 2014;11(11):1934-1940. doi:10.1016/j.hrthm.2014.07.039
25. Cappato R, Calkins H, Chen S-A, et al. Delayed Cardiac Tamponade After Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Worldwide Report. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(25):2696-2697. doi:10.1016/j.jacc.2011.09.028
26. Sjögren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, et al. Safety and efficacy of well managed warfarin. *Thromb Haemost*. 2015;113(06):1370-1377. doi:10.1160/TH14-10-0859
27. Raunsø J, Selmer C, Olesen JB, et al. Increased short-term risk of thromboembolism or death after interruption of warfarin treatment in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33(15):1886-1892. doi:10.1093/eurheartj/ehr454
28. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2014;383(9921):955-962. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0
29. Olesen JB, Sørensen R, Hansen ML, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naïve atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011–2013. *Europace*. 2015;17(2):187-193. doi:10.1093/europace/euu225
30. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J*. 2015;36(46):3250-3257. doi:10.1093/eurheartj/ehv513
31. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857. doi:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
32. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *CHEST*. 2010;137(2):263-272. doi:10.1378/chest.09-1584

33. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36(28):1805-1811. doi:10.1093/eurheartj/ehv177
34. Kirchhof P, Haeusler KG, Blank B, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2942-2955. doi:10.1093/eurheartj/ehy176
35. Hohnloser SH, Camm J, Cappato R, et al. Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial. *Eur Heart J*. April 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz190
36. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(17):1627-1636. doi:10.1056/NEJMoa1701005
37. Ha FJ, Barra S, Brown AJ, Begley DA, Grace AA, Agarwal S. Continuous and minimally-interrupted direct oral anticoagulant are both safe compared with vitamin K antagonist for atrial fibrillation ablation: An updated meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2018;262:51-56. doi:10.1016/j.ijcard.2018.03.095
38. Briceno DF, Villablanca PA, Lupercio F, et al. Clinical Impact of Heparin Kinetics During Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Meta-Analysis and Meta-Regression. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2016;27(6):683-693. doi:10.1111/jce.12975
39. Ren J-F, Marchlinski FE, Callans DJ. Left atrial thrombus associated with ablation for atrial fibrillation: identification with intracardiac echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1861-1867. doi:10.1016/j.jacc.2004.01.031
40. Hattersley PG. Activated Coagulation Time of Whole Blood. *JAMA*. 1966;196(5):436-440. doi:10.1001/jama.1966.03100180108036
41. Horton S, Augustin S. Activated Clotting Time (ACT). In: Monagle P, ed. *Haemostasis: Methods and Protocols*. Methods in Molecular Biology. Totowa, NJ: Humana Press; 2013:155-167. doi:10.1007/978-1-62703-339-8_12
42. Kamath BSK, Fozard JR. Control of heparinisation during cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia*. 1980;35(3):250-256. doi:10.1111/j.1365-2044.1980.tb05092.x

43. Smythe MA, Koerber JM, Nowak SN, et al. Correlation between Activated Clotting Time and Activated Partial Thromboplastin Times. *Ann Pharmacother*. 2002;36(1):7-11. doi:10.1345/aph.1A141
44. Tremey B, Szekely B, Schlumberger S, et al. Anticoagulation monitoring during vascular surgery: accuracy of the Hemochron® low range activated clotting time (ACT-LR). *British Journal of Anaesthesia*. 2006;97(4):453-459. doi:10.1093/bja/ael194
45. Saifee NH, Brogan TV, McMullan DM, et al. Monitoring Hemostasis During Extracorporeal Life Support. *ASAIO Journal*. 2019;Online First. doi:10.1097/MAT.0000000000000993
46. Martin A-C, Lessire S, Leblanc I, et al. Periprocedural management of anticoagulation for atrial fibrillation catheter ablation in direct oral anticoagulant-treated patients. *Clin Cardiol*. 2018;41(5):646-651. doi:10.1002/clc.22944
47. Weitz Jeffrey I., Healey Jeffrey S., Skanes Allan C., Verma Atul. Periprocedural Management of New Oral Anticoagulants in Patients Undergoing Atrial Fibrillation Ablation. *Circulation*. 2014;129(16):1688-1694. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005376
48. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral Anticoagulants. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e24S-e43S. doi:10.1378/chest.11-2291
49. Hirsh J. Heparin. *New England Journal of Medicine*. 1991;324(22):1565-1574. doi:10.1056/NEJM199105303242206
50. Marlar RA, Clement B, Gausman J. Activated Partial Thromboplastin Time Monitoring of Unfractionated Heparin Therapy: Issues and Recommendations. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(3):253-260. doi:10.1055/s-0036-1581128
51. Yau JW, Stafford AR, Liao P, Fredenburgh JC, Roberts R, Weitz JI. Mechanism of catheter thrombosis: comparison of the antithrombotic activities of fondaparinux, enoxaparin, and heparin in vitro and in vivo. *Blood*. 2011;118(25):6667-6674. doi:10.1182/blood-2011-07-364141

52. Maleki K, Mohammadi R, Hart D, Cotiga D, Farhat N, Steinberg JS. Intracardiac Ultrasound Detection of Thrombus on Transseptal Sheath: Incidence, Treatment, and Prevention. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2005;16(6):561-565. doi:10.1111/j.1540-8167.2005.40686.x

53. Wazni OM, Rossillo A, Marrouche NF, et al. Embolic Events and Char Formation During Pulmonary Vein Isolation in Patients with Atrial Fibrillation: Impact of Different Anticoagulation Regimens and Importance of Intracardiac Echo Imaging. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2005;16(6):576-581. doi:10.1111/j.1540-8167.2005.40480.x

54. Di Biase Luigi, Burkhardt J. David, Santangeli Pasquale, et al. Periprocedural Stroke and Bleeding Complications in Patients Undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrillation With Different Anticoagulation Management. *Circulation*. 2014;129(25):2638-2644. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006426

55. De Heide J, Vroegh CJ, Bhagwandien RE, et al. Minimally interrupted novel oral anticoagulant versus uninterrupted vitamin K antagonist during atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018;53(3):341-346. doi:10.1007/s10840-018-0417-0

56. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. <http://dx.doi.org.gate2.inist.fr/10.1056/NEJMoa1300615>. doi:10.1056/NEJMoa1300615

57. Godier A, Dincq A-S, Martin A-C, et al. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J*. 2017;38(31):2431-2439. doi:10.1093/eurheartj/ehx403

58. Douxfils J, Tamigniau A, Chatelain B, Goffinet C, Dogné J-M, Mullier F. Measurement of non-VKA oral anticoagulants versus classic ones: the appropriate use of hemostasis assays. *Thromb J*. 2014;12. doi:10.1186/1477-9560-12-24

59. Quantification of the anticoagulatory effect of novel anticoagulants and management of emergencies. *Cardiovasc Med*. 2012;15(05):170-179. doi:10.4414/cvm.2012.01668

60. Chang RJ, Doherty TM, Goldberg SL. How does warfarin affect the activated coagulation time? *American Heart Journal*. 1998;136(3):477-479. doi:10.1016/S0002-8703(98)70223-6
61. Hamam Ismail, Daoud Emile G., Zhang Jianying, et al. Impact of International Normalized Ratio and Activated Clotting Time on Unfractionated Heparin Dosing During Ablation of Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013;6(3):491-496. doi:10.1161/CIRCEP.113.979088
62. Dincq A-S, Lessire S, Chatelain B, et al. Impact of the Direct Oral Anticoagulants on Activated Clotting Time. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2017;31(1):e24-e27. doi:10.1053/j.jvca.2016.09.002
63. Konduru SV, Cheema AA, Jones P, Li Y, Ramza B, Wimmer AP. Differences in intraprocedural ACTs with standardized heparin dosing during catheter ablation for atrial fibrillation in patients treated with dabigatran vs. patients on uninterrupted warfarin. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012;35(3):277-284. doi:10.1007/s10840-012-9719-9
64. Bin Abdulhak AA, Kennedy KF, Gupta S, Giocondo M, Ramza B, Wimmer AP. Effect of pre-procedural interrupted apixaban on heparin anticoagulation during catheter ablation for atrial fibrillation: a prospective observational study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;44(2):91-96. doi:10.1007/s10840-015-0048-7
65. Armbruster HL, Lindsley JP, Moranville MP, et al. Safety of novel oral anticoagulants compared with uninterrupted warfarin for catheter ablation of atrial fibrillation. *Ann Pharmacother*. 2015;49(3):278-284. doi:10.1177/1060028014563950
66. Nagao T, Inden Y, Yanagisawa S, et al. Differences in activated clotting time among uninterrupted anticoagulants during the periprocedural period of atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm*. 2015;12(9):1972-1978. doi:10.1016/j.hrthm.2015.04.016
67. Bloemen S, Hemker HC, Dieri RA. Large inter-individual variation of the pharmacodynamic effect of anticoagulant drugs on thrombin generation. *Haematologica*. 2013;98(4):549-554. doi:10.3324/haematol.2012.073601

68. Di Biase L, Lakkireddy D, Trivedi C, et al. Feasibility and safety of uninterrupted periprocedural apixaban administration in patients undergoing radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: Results from a multicenter study. *Heart Rhythm*. 2015;12(6):1162-1168. doi:10.1016/j.hrthm.2015.02.028
69. Nagao T, Inden Y, Shimano M, et al. Feasibility and Safety of Uninterrupted Dabigatran Therapy in Patients Undergoing Ablation for Atrial Fibrillation. *Intern Med*. 2015;54(10):1167-1173. doi:10.2169/internalmedicine.54.3520
70. Brendel LC, Dobler F, Hessling G, et al. The anticoagulant effect of heparin during radiofrequency ablation (RFA) in patients taking apixaban or rivaroxaban. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017;49(3):237-244. doi:10.1007/s10840-017-0274-2
71. Dieplinger B, Egger M, Luft C, et al. Comparison between activated clotting time and anti-activated factor X activity for the monitoring of unfractionated heparin therapy in patients with aortic aneurysm undergoing an endovascular procedure. *Journal of Vascular Surgery*. 2018;68(2):400-407. doi:10.1016/j.jvs.2017.11.079
72. Hellstern P, Bach J, Simon M, Saggau W. Heparin Monitoring During Cardiopulmonary Bypass Surgery Using the One-Step Point-of-Care Whole Blood Anti-Factor-Xa Clotting Assay Heptest-POC-Hi. *J Extra Corpor Technol*. 2007;39(2):81-86.
73. Eikelboom J, Hirsh J. Monitoring unfractionated heparin with the aPTT: Time for a fresh look. *Thromb Haemost*. 2006;96(11):547-552. doi:10.1160/TH06-05-0290

VU

NANCY, le **18 novembre 2019**

Le Président de Thèse

NANCY, le **18 novembre 2019**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Christian de CHILLOU

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **11008**

NANCY, le **26 novembre 2019**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Objectifs : L'anticoagulation est la pierre angulaire de la prévention du risque cardio-embolique pendant l'ablation de fibrillation atriale (FA). Le niveau d'anticoagulation est mesuré par l'ACT (activated clotting time). Les recommandations actuelles préconisent d'administrer de l'héparine non fractionnée (HNF) pendant la procédure pour maintenir un $ACT \geq 300$ secondes. Certaines études suggèrent que l'ACT ne reflète pas le niveau d'anticoagulation en présence d'anticoagulants oraux directs (AOD). L'objectif de cette recherche était de déterminer l'influence des AOD sur l'ACT et l'activité anti facteur Xa (anti-Xa) pendant l'ablation de FA.

Méthode : 113 patients ont été prospectivement inclus. La concentration d'AOD était dosée en début de procédure. Des mesures parallèles de l'ACT et de l'anti-Xa ont été réalisées tout au long de chaque procédure. La corrélation de Spearman (ρ) était analysée pour chaque groupe AOD et AVK. Nous avons utilisé les courbes de ROC pour évaluer la pertinence de différents seuils d'ACT.

Résultats : 482 échantillons pour les AOD et 117 pour les AVK ont été inclus dans l'analyse. 79.6% des patients étaient sous AOD et 20.4% sous AVK. Après un premier bolus d'HNF (moyenne 83.0 U/kg pour les AOD et 74.8 U/kg pour les AVK), la corrélation entre ACT et anti-Xa était faible pour le groupe AOD ($\rho = 0.184$; $p < 0.0001$) et plus forte pour le groupe AVK ($\rho = 0.530$; $p < 0.0001$). La concentration d'AOD n'a pas impactée cette corrélation. La concentration d'AOD et l'INR étaient modérément corrélés aux doses d'héparine pour atteindre l'ACT cible ≥ 300 s (respectivement $\rho = -0.343$ et $\rho = -0.436$). Dans le groupe AOD, la cible d'ACT ≥ 300 s n'était pas pertinente avec une aire sous la courbe de ROC à 0.74.

Conclusion : L'ACT n'est pas corrélé à l'activité anti-Xa en présence d'AOD pendant l'ablation de FA. L'ACT est mieux corrélé à l'anti-Xa chez les patients sous AVK. La cible d'ACT ≥ 300 s n'est pas fiable chez les patients sous AOD.

Influence of oral anticoagulants on activated clotting time during atrial fibrillation ablation

THESE: Médecine Spécialisée Année 2019

MOTS CLES : Anticoagulants, ACT, Activated clotting time, anti-Xa, DOAC, direct oral anticoagulants, VKA, catheter ablation, atrial fibrillation ablation

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, Avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
