

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Année 2023

N° : 262

**THÈSE**  
**PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Diplôme d'État  
Mention D.E.S. Anesthésie et Réanimation

**PAR**

MULLER-TORGUET Marie, Odile  
Née le 04 août 1996 à Sarreguemines (57)

**ÉTUDE DES MODIFICATIONS INDUITES PAR LA POURSUITE D'UN TRAITEMENT  
ANTICOAGULANT ORAL DIRECT PENDANT LES PROCEDURES D'ABLATION DE  
FIBRILLATION ATRIALE SUR LES PARAMETRES STANDARDS DE L'HEMOSTASE**

Président de thèse : Monsieur le Professeur Paul-Michel MERTES

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Charles-Ambroise TACQUARD











**N1 - MAÎTRESSE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)**

NOM et Prénoms	ES*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGUI Armand		• Unité d'urgence • Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / EA65	42.01 Médecine et médecine nucléaire
Mme AMME-DUBOIS Estelle		• Unité de dermatologie • Centre de Pathologies Chroniques / Pasteur de Marseille	44.04 Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, pathologies Optique pharmaceutique fondamentale
BONCHAMON Lucie		• Pôle de Spécialités Médicales Spécialité: Néphrologie / CHU • Service de Néphrologie Transplantation / CHU	42.03 Néphrologie
Mme BIANCALANA Valérie		• Pôle de Diagnostic • Laboratoire de Diagnostic Génétique / Arnaud Hospital Civil	47.03 Génétique humaine et clinique
B. BONNET Olympe		• Pôle d'Imagerie • Service de Médecine et Thérapeutique Moléculaire / EA65	43.01 Cytochimie, médecine nucléaire Immunologie (cytochimie)
BOUTIER Olivier		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire / CHU	44.01 Médecine et biologie expérimentale
BOYER Marie		• Pôle de Biologie • Unité de Pathologie / Centre de Médecine	42.01 Infectiologie, Microbiologie, Parasitologie Optique pathologies, Microbiologie, Parasitologie
Mme BRET Valérie		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Chimie Analytique de Médecine Moléculaire / EA65 • Unité de Neurologie / Centre de Médecine	42.02 Parasitologie et mycologie Immunologie (cytochimie)
Mme BUNIA Caroline		• Unité d'urgence • Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / EA65	42.01 Médecine et médecine nucléaire
CAUARD Raphaël		• Unité de Biologie • Laboratoire d'Immunologie Clinique / Hôpital Civil	44.04 Immunologie
CAZERON Aurélien		• Unité d'urgence • Service d'Urgence et de Réanimation / CHU	44.04 Infectiologie et maladies infectieuses Immunologie (cytochimie)
Mme CAUILLA Marie		• Unité d'Imagerie • Service de Radiologie Diagnostique / CHU	42.02 Neurochirurgie
CHERNOI Justine		• Pôle de Biologie • Département de Biologie Moléculaire et Biotechnologie / CHU	47.02 Cancérologie, Immunologie Génétique (cytochimie)
CHENARD Thomas		• Pôle de Biologie • Laboratoire d'Immunologie Parasitaire / Hôpital Civil	44.04 Immunologie (parasitologie)
CHEROUX Philippe		• Pôle d'Imagerie • DRF237 - Imagerie Médicale / CHU	43.01 Médecine nucléaire et médecine
CLÉRE-LEPOTIER Val		• Pôle Urgences - Réanimation / Centre de Diagnostic Médical • Service de Réanimation Médicale / Hôpital de Réanimation	42.02 Maladies
Mme COISSARD Emmanuelle		• Pôle de Biologie et de Chimie Analytique de Médecine Moléculaire / EA65 • Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / CHU	42.04 Chimie, Médecine nucléaire
DRAL JOSEPHINE Nassim		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire / CHU	44.02 Biochimie et biologie moléculaire
BANON Fabrice		• Pôle de Spécialités Médicales - Spécialité: Néphrologie / CHU • Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / CHU	42.03 Optique, Maladies infectieuses
BOUSTANE Amr HANAN		• Pôle de Pathologie Anatomique, Parasitaire et de Parasitologie • Service de Pathologie générale / Hôpital Civil	42.02 Chimie expérimentale
BONIS Olympe		• Unité de Biologie • Laboratoire de Diagnostic Génétique / Hôpital Civil	47.04 Génétique (cytochimie)
Mme BOURGAIN Marie		• Pôle de Biologie / CHU • Service de Neurologie / Hôpital de Réanimation	42.01 Neurologie
BOUTON Pascal		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Chimie et de Biologie Moléculaire / CHU	44.01 Chimie et biologie expérimentale
Mme BRANCHI Patricia		• Pôle de Pathologie Parasitaire • Service de Parasitologie et de Maladies Tropicales / CHU	44.02 Parasitologie
Mme BRUN GAUDIN Marie		• Pôle de Biologie • Service de Médecine Agricole, Nutritionnelle et Parasitaire / EA65 • Laboratoire de Pathologie Parasitaire / Hôpital Civil • Unité de Médecine Parasitaire / Hôpital de Médecine	42.03 Médecine Légale et droit de la santé
BRETON Bastien		• Pôle de Biologie - CHU • Service d'Immunologie Clinique / CHU Hôpital de Réanimation	44.04 Immunologie, Médecine et biologie moléculaire Analyse expérimentale
BRESCIT Marie	ES	• Pôle de Biologie • Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie (parasitologie) / CHU Hôpital Pasteur	44.02 Parasitologie et maladies tropicales
BREUER Jean		• Unité de Psychiatrie / Centre de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de Santé Mentale • Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	44.02 Psychiatrie et psychologie
BOURNEVILLE		• Unité de Biologie • Laboratoire (Institut) de Biologie et de Santé Environnementale	44.04 Biochimie expérimentale
WANNAN Margherita		• Pôle de Pathologie Parasitaire • Service de Parasitologie et de Maladies Tropicales / CHU	44.02 Parasitologie (parasitologie)
BRES Pascal		• Pôle de Spécialités Médicales - Spécialité: Néphrologie / CHU • Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / CHU	42.04 Immunologie (parasitologie)
BOUILLON Armand		• Pôle de Biologie • Unité de Biologie et de Biologie Moléculaire / CHU Hôpital Pasteur	44.01 Chimie et biologie expérimentale





NOM ET PRÉNOMS	ES*	Services hospitaliers ou ministériels/qualification	Revue/section du Conseil national des universités
M. HADJIMANIKAKIS	ES*	Services hospitaliers ou ministériels/qualification - Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de microbiologie / ICMH Université de Montréal	45.01 - Spécialité <b>Bactériologie-virologie</b> (biologie, 2)
Mme SOUZA Morgane		- Pôle de Biologie - Laboratoire de virologie / Institut de Neurologie	47.01 <b>Bactériologie-virologie</b> (hygiène hospitalière) Spécialité Bactériologie-virologie
Mme SERRA Chloé		- Pôle de médecine (général) / Anatomie, histologie, microbiologie, endocrinologie, Diabétologie (MDEE) - Service de Biologie (hôpital) / Hôpital des Hautes-Lois	54.01 Anatomie
Mme TALASZAK-REBOUL Corinne		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Diagnostic (ITM) / IED et Faculté	45.01 Spécialité <b>Bactériologie-virologie</b> (Biémergie)
TALHA Sany		- Pôle de Biologie (biologie) - Service de Biologie (hôpital) / Institut de Neurologie / ICMH	47.01 Spécialité (général/biologie)
Mme TACON Isabelle		- Pôle de Biologie (biologie) / Université de Montréal - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de la Sainte-Justine	24.01 CHIRURGIE Pédiatrie
TELECH Marcus		- Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Neurologie / ICMH, Hôpital de la	24.01 Spécialité en neurologie / développement et de la reproduction (général/biologie)
VALAT Lucie		- Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Biologie (MDEE) de la Faculté	47.01 <b>Hématologie</b> / Biologie Spécialité Hématologie (biologie)
Mme VITAY Rachel Aurélie		- Pôle de Biologie - Laboratoire de virologie / Institut de	45.01 Spécialité <b>Virologie</b> / Biologie (général/biologie) Spécialité <b>Virologie</b> (biologie)
Mme VILLARD Corine		- Pôle de Biologie - Centre de Recherche en psychologie, médecine / ICMH et Fac	15.01 Parasitologie et Mycologie (général/biologie)
Mme ZAKARIAANE ép. MAGGIANTINI		- Pôle de Biologie (biologie) / Faculté - Service de pédiatrie / Hôpital de la Sainte-Justine	24.01 Pédiatrie
ZOUCHEFF		- Pôle de Biologie (biologie) - Service de microbiologie et d'écologie microbienne / Fac	47.02 Spécialité (général/biologie)

## B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

M. BÉGIN (Benoît) (2016)	Laboratoire d'Épidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (ESVS) Institut d'Avenir en Neurologie	23	Épidémiologie – Médecine des sciences et des technologies
--------------------------	---	----	---

## B3 – MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Mme CHAVAN, Évelyne	ESVS – SVS – Centre de Recherche en Neurologie	65	Neurosciences
M. DE BIVISSE, Jean-François	ESVS – SVS – Centre de Recherche en Neurologie	69	Neurosciences
M. FÉREL, Joël	Laboratoire d'Épidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (ESVS) Institut d'Avenir en Neurologie	23	Épidémiologie – Médecine des sciences et des technologies
M. GAGNON, Louis	ESVS – SVS – Centre de Recherche en Neurologie	65	Neurosciences
Mme MAILLET, Céline	Laboratoire d'Épidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (ESVS) Institut d'Avenir en Neurologie	23	Épidémiologie – Médecine des sciences et des technologies
Mme SERRA, Chloé	Laboratoire d'Épidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (ESVS) Institut d'Avenir en Neurologie	23	Épidémiologie – Médecine des sciences et des technologies
Mme THOMAS, Martine	Laboratoire d'Épidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (ESVS) Institut d'Avenir en Neurologie	23	Épidémiologie – Médecine des sciences et des technologies
M. VAN NESTEL, Frédéric	Laboratoire d'Épidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (ESVS) Institut d'Avenir en Neurologie	23	Épidémiologie – Médecine des sciences et des technologies
Mme MAILLET, Joëlle	Laboratoire d'Épidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (ESVS) Institut d'Avenir en Neurologie	23	Épidémiologie – Médecine des sciences et des technologies

## C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

### C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pr. ASSAÏOUMAS Elise  
 Pr. ASSAÏOUMAS Jean-Luc  
 Pr. ASSAÏOUMAS Jean-Luc  
 Pr. ASSAÏOUMAS Jean-Luc  
 Pr. ASSAÏOUMAS Jean-Luc  
 Pr. ASSAÏOUMAS Jean-Luc

### C2 - MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Pr. CHAZARD Juliette  
 Pr. CHAZARD Juliette

### C3 - MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pr. BÉGIN BÉGINÉ  
 Pr. BÉGIN BÉGINÉ  
 Pr. BÉGIN BÉGINÉ  
 Pr. BÉGIN BÉGINÉ  
 Pr. BÉGIN BÉGINÉ

## E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr. ADRIEN BÉGINÉ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Médecins Tringiens de Pédiatrie</li> <li>• Service de Réanimation pédiatrique et spirituelle en pédiatrie (Nouvel hôpital civil)</li> </ul>
Dr. DOMINIQUE BÉGINÉ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Oncologie médicale et oncogénétique / Oncologie</li> <li>• Service d'Oncologie Médicale / ONCO</li> </ul>
MEDECIN GÉNÉRALISTE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Médecine Générale / Oncologie</li> <li>• Service de Médecine Générale / Nouvel hôpital civil</li> </ul>
Dr. ANNE-HELE BÉGINÉ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle oncogénétique</li> <li>• Service de soins de suite de Cancer et de soins de réadaptation en cancérologie (Nouvel hôpital civil)</li> </ul>
Dr. BÉGINÉ Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / Ophtalmologie (NHO)</li> <li>• Service de Spécialité Médicale et Ophtalmologie / Nouvel hôpital civil</li> </ul>
Dr. BÉGINÉ Catherine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Soins de Suite et de Réadaptation / Oncologie</li> <li>• Service de soins de suite et de réadaptation / Oncologie</li> </ul>
MEDECIN GÉNÉRALISTE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / Ophtalmologie (NHO)</li> <li>• NHO</li> </ul>
Dr. BÉGINÉ Olivier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de technologie médicale et oncogénétique</li> <li>• Service de Technologie Médicale / ONCO</li> </ul>
Dr. BÉGINÉ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / Ophtalmologie (NHO)</li> <li>• Le NHO d'urgence - Centre de soins de réadaptation en cancérologie / Nouvel hôpital civil</li> </ul>
MEDECIN GÉNÉRALISTE / Oculiste	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Ophtalmologie</li> <li>• Service de Ophtalmologie / Hôpital de St-Joseph</li> </ul>
MEDECIN GÉNÉRALISTE / Oculiste	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Ophtalmologie</li> <li>• Centre Clinique Biomédical (CCBM) / Oculiste</li> </ul>
Dr. GILLES MARON Oculiste	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Ophtalmologie et soins de suite</li> <li>• Service des Maladies de la Vision et de la Réadaptation / Hôpital de St-Joseph</li> </ul>
MEDECIN GÉNÉRALISTE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Ophtalmologie et soins de suite</li> <li>• Service des Maladies de la Vision et de la Réadaptation / Hôpital de St-Joseph</li> </ul>

## F1 - PROFESSEURS EMÉRITES

- ▷ **de droit et à vie (1985) (de 1985 à ce jour)**  
 GILBERT A. HÉBERT (génétique et biologie moléculaire)  
 MARTEL Jean-Louis (éthologie et biologie moléculaire et cellulaire)
- ▷ **pour trois ans (1er septembre 2012 ou 1er août 2013)**  
 BÉGIN Jacques-Pierre (biologie cellulaire)  
 G. ROYMAN, Daniel (physiologie et toxicologie)  
 FARRON Jean-Marie (physiologie)  
 Gauthier Jean (physiologie biologique)  
 KUMAR Jean-François (biologie moléculaire et cellulaire)  
 KOPPELMAN, Jacques (biologie moléculaire et cellulaire)  
 MOLLER André (génétique moléculaire et développement cellulaire)  
 RUELLE, Jean-François (biologie)
- ▷ **pour trois ans (1er septembre 2012 ou 1er août 2013)**  
 DARRIN Anne (éthologie, biologie moléculaire)  
 DEMUNIER Pierre (biologie moléculaire et cellulaire)  
 FERRUCCHI Jean (chimie)  
 STREIBER, Paul (biologie moléculaire)
- ▷ **pour trois ans (1er septembre 2012 ou 1er août 2013)**  
 MERRILL, Robert (biologie)

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. MONTAUDO      M. KILPATRICK      M. PÉLOU

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

Dr CHARBONNIER, Pierre	2019-2021
Dr KINÉ, Daniel	2019-2020
Dr LANGE, André	2019-2020
Dr MARI, Antoine	2019-2020
Dr PÉRON, L. Antoine	2019-2021
Dr SÉBASTIEN, Sébastien	2019-2020
Dr BONCHET, Sébastien	2019-2020



**SERMENT D'HIPPOCRATE**

Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque.

## REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier Charles Tacquard pour m'avoir donné l'opportunité de faire une thèse sous sa supervision. Merci de m'avoir confié ce travail. J'ai appris énormément à tes côtés et je te remercie pour tout ce que tu as déjà apporté à ma carrière d'anesthésiste et réanimateur.

J'adresse mes remerciements à Pr Mertes, pour sa bienveillance et ses conseils. Merci de m'avoir donné l'occasion, par la rédaction de la RFE sur la RAACC, de découvrir la chirurgie cardiaque. Par votre confiance, mon travail n'en a été que plus rigoureux et entier.

Je tiens également à remercier Thien-Nga de m'avoir soutenue et encouragée tout au long de mon parcours. Merci pour tes conseils et de m'avoir montré l'exemple de la recherche fondamentale. Ce serait un plaisir de travailler à tes côtés.

Je remercie Pr Laurence Jesel-Morel pour avoir accepté de siéger dans mon jury aujourd'hui et d'évaluer mon travail de thèse.

Merci à l'équipe d'anesthésie-réanimation polyvalente : vous m'avez donné le goût de la réanimation depuis plusieurs années maintenant, déjà en tant qu'externe ! Ce parcours, je vous en dois une grande partie. Merci à mes co-internes de cette époque-là : votre bonne humeur atténuait l'amertume du Covid-19.

Merci également à l'équipe d'anesthésie-réanimation de chirurgie cardiovasculaire. J'ai tant appris à vos côtés : la rigueur dans la bonne humeur !

Merci à l'équipe de réanimation médicale de Hautepierre et les co-internes que j'ai eu la chance de rencontrer durant ce semestre. Notre esprit d'équipe a vaincu les gardes sans répit.

Merci à l'équipe de réanimation de Colmar, pour leur accueil et leur formation.

Merci à l'équipe de réanimation pédiatrique d'Hautepierre, Anne-Sophie, Charlie, Ombelline, Marie-Laure, Audrey, Françoise, pour m'avoir fait découvrir un aspect différent de la réanimation, complémentaire et enrichissant. Vous m'avez convaincue que ce métier était fait pour moi.

Merci aux membres de la « team PM », à Inès, Noémie, Laurie et Elsa ; déjà un an passé au laboratoire à vos côtés ! Merci pour votre accueil, merci pour votre aide, merci pour votre soutien.

Je tiens également à remercier mes amis, Alexandra, Emilie, Antoine, Laure, Fanny et Noémie. Depuis le collège ou le lycée, vous êtes toujours là. Merci de me soutenir et de croire en moi depuis tant d'années !

Merci à mes parents et votre éternel soutien. Sans vous, je ne serai pas là aujourd'hui. Je vous remercie de m'avoir transmis vos valeurs de respect, de travail, d'humilité... Merci pour votre amour. Ne jamais oublier d'où on vient.

Merci Jean et Paul, mes frères et mes plus grands amis. La vie a ses tournants, mais vous êtes toujours là. Merci Jean de m'avoir montré l'exemple : j'ai toujours voulu faire « comme toi » déjà toute petite et c'est comme ça que j'ai toujours tout donné pour y arriver. Merci Paul d'être là ; j'espère t'avoir donné le goût des études, sans te décourager par leur longueur.

A mes grands-parents, ici ou ailleurs, j'espère vous rendre fiers.

A Didier et Jean-Paul, je pense à vous. Nous partageons désormais ce long parcours. Marcher dans vos pas n'a pas toujours été facile, mais vos exemples m'ont donné le courage et la volonté.

A mes oncles et à ma tante, partis trop vite, partis trop loin. Votre absence m'attriste, mais votre souvenir me donne la force d'avancer.

A tous mes patients que j'ai eu l'honneur de soigner et qui m'ont permis d'apprendre, je prête serment aujourd'hui pour continuer à vous soigner demain.

Pour finir, merci à toi, Romuald. Merci pour ton soutien infailible. Dans le quotidien, comme dans les épreuves ou les joies, tu sais trouver les mots et j'ai une confiance aveugle en toi. Avec toi, je suis forte et j'irai plus loin encore.



## TABLE DES MATIÈRES

<b>LISTE DES FIGURES, TABLEAUX ET ANNEXES .....</b>	<b>18</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>19</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>20</b>
1) FIBRILLATION AURICULAIRE .....	20
a) Définition .....	20
b) Faire le diagnostic .....	20
c) Épidémiologie et facteurs de risque.....	21
d) Clinique .....	21
e) Évolution et classification de la fibrillation atriale.....	22
f) Complications .....	22
2) PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE : LE PROCESSUS ABC .....	24
a) Anticoagulation et prévention du risque d'AVC.....	24
b) Améliorer les symptômes.....	25
c) Correction des comorbidités.....	27
3) PROCÉDURE D'ABLATION DE FIBRILLATION ATRIALE .....	27
a) Place de l'ablation endocavitaire et indications.....	27
b) Comparaison des procédures d'ablation de FA à la prise en charge antiarythmique médicamenteuse .....	29
c) En pratique .....	29
d) Complications de la procédure d'ablation de fibrillation atriale.....	30
e) Gestion périopératoire du traitement anticoagulant.....	32
4) LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS.....	34
a) Quelques données de pharmacologie.....	34
b) Recommandations actuelles sur leur utilisation dans la fibrillation atriale .....	36
c) Gestion des AOD dans la procédure d'ablation de fibrillation atriale.....	36
d) Problématique .....	39
<b>ÉTUDE CLINIQUE.....</b>	<b>40</b>
1) INTRODUCTION .....	40
2) MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	41
a) Design de l'étude et intervention.....	41
b) Recueil de données.....	42
c) Analyses statistiques.....	43
3) RÉSULTATS.....	44
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>51</b>
<i>PRINCIPAUX RESULTATS .....</i>	<i>51</i>
<i>NIVEAU D'ANTICOAGULATION RESIDUEL.....</i>	<i>51</i>
<i>EFFET DES BOLI D'HEPARINE NON FRACTIONNEE.....</i>	<i>53</i>
<i>ANTICOAGULATION DURANT LA PROCEDURE .....</i>	<i>54</i>
<i>MISE EN PERSPECTIVE .....</i>	<i>55</i>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>58</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>59</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>83</b>
<b>DÉCLARATION SUR L'HONNEUR.....</b>	<b>91</b>
<b>RÉSUMÉ.....</b>	<b>92</b>

## LISTE DES FIGURES, TABLEAUX ET ANNEXES

Figure 1 : indication de l'ablation de FA. ....	28
Figure 2 : activation de la coagulation pendant l'ablation de FA et les cibles des anticoagulants .....	31
Figure 3 : représentation schématique du déroulement périprocédural .....	42
Figure 4 : activité anti-X <sub>A</sub> /II <sub>A</sub> spécifique selon l'AOD, ACT et activité anti-X <sub>A</sub> calibrée pour l'HNF dans les groupes de patients traités par rivaroxaban (A), apixaban (B) et dabigatran (C).....	46
Figure 5 : courbes du facteur de corrélation ( $\beta$ 1) entre la concentration résiduelle de rivaroxaban (A), apixaban (B) et dabigatran (C) et l'ACT respectif dans chaque groupe avant l'injection d'HNF.....	46
Figure 6 : augmentation de l'ACT (A) et de l'activité anti-X <sub>A</sub> calibrée pour l'HNF (B) après le bolus initial d'HNF dans les groupes rivaroxaban, apixaban et dabigatran. ....	47
Figure 7 : évolution de l'ACT et de l'activité anti-XA HNF durant la procédure.....	49
Tableau 1 : score CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc évaluant le risque d'AVC ischémique chez un patient atteint de FA non valvulaire.....	25
Tableau 2 : adaptation des posologies des anticoagulants oraux directs indiquées dans le traitement de la FA dans les populations à risque.....	35
Tableau 3 : effet des anticoagulants oraux directs sur les tests d'hémostase de routine	35
Tableau 4 : caractéristiques générales de la population d'étude.....	44
Tableau 5 : données clinico-biologiques du patient présentant une complication .....	50
Annexe 1 : article original.....	59
Annexe 2 : lettre d'information au patient .....	78
Annexe 3 : notice d'information et de non opposition destinée au participant.....	79

**LISTE DES ABRÉVIATIONS**

ACT : activated clotting time

AIT : accident ischémique transitoire

Anti-X<sub>A</sub> : anti-facteur X activé

AOD : anticoagulant oral direct

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : anti-vitamine K

Bpm : battements par minute

DFG : débit de filtration glomérulaire

ESC : European Society of Cardiology

FA : fibrillation atriale

Fc : fréquence cardiaque

GIHP : Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire

HAS : Haute Autorité de Santé

HNF : héparine non fractionnée

IMC : indice de masse corporelle

Min : minute

OG : oreillette gauche

UI : unité internationale

Sec : secondes

## INTRODUCTION

### 1) FIBRILLATION AURICULAIRE

#### a) Définition

La fibrillation atriale (FA) est un trouble du rythme supraventriculaire caractérisé par une activité électrique anarchique et rapide au niveau des oreillettes. Sur le plan mécanique, cela induit la perte de la contraction synchronisée et efficace des deux oreillettes. La réponse ventriculaire est variable et irrégulière par la transmission de l'activité électrique *via* le nœud auriculo-ventriculaire.

#### b) Faire le diagnostic

Le diagnostic de FA est posé à l'électrocardiogramme en présence d'une irrégularité complète de l'espace R-R (en l'absence de bloc auriculo-ventriculaire associé), l'absence d'onde P et une activation auriculaire également irrégulière.

La définition classique de la FA dite « fibrillation atriale clinique », est diagnostiquée sur un ECG de 12 dérivations en FA ou sur un tracé monopiste de FA de plus de 30 secondes <sup>1</sup>.

Ce trouble du rythme est donc à distinguer des AHRE (atrial high rate episodes) qui sont des épisodes d'arythmie atriale (FA, flutter ou tachycardie atriale) qui sont enregistrés grâce à des prothèses cardiaques (pacemaker ou défibrillateur automatique implantable) et confirmés par la lecture des enregistrements intracardiaques. Pour poser le diagnostic d'AHRE, une fréquence atriale  $\geq 175$  battements par minutes (bpm) dont la durée est  $\geq 5$  minutes (min) est nécessaire <sup>2</sup>. La FA subclinique inclut les AHRE, mais sa durée peut être plus courte (dès 10-20 sec).

### c) Épidémiologie et facteurs de risque

Actuellement, la FA est la première cause de trouble du rythme chez l'adulte <sup>3</sup>. Sa prévalence mondiale est estimée entre 2 et 4% chez l'adulte <sup>4</sup>. Ce chiffre est en constante augmentation, notamment par l'augmentation de l'espérance de vie et la meilleure capacité à poser le diagnostic de FA <sup>4,5</sup>. Ainsi, certaines études prédisent un triplement de la prévalence d'ici 2050 <sup>6</sup>.

Cette pathologie est évolutive et sa prévalence augmente avec l'âge <sup>7</sup>. Le sexe masculin <sup>8</sup>, le terrain génétique <sup>9</sup> ainsi que des origines caucasiennes <sup>10</sup> ont été identifiés comme des facteurs de risque majeurs de FA. D'autres comorbidités dont l'incidence ne cesse de croître, sont également des facteurs de risque de FA comme l'hypertension artérielle, le diabète, l'insuffisance cardiaque, la coronaropathie, l'insuffisance rénale chronique <sup>11</sup>, l'obésité <sup>12</sup>, le syndrome d'apnées obstructives du sommeil <sup>13</sup>. Par ailleurs, des facteurs de risque modifiables comme la sédentarité, la consommation d'alcool, le tabagisme ont également été identifiés <sup>14</sup>.

De plus, certaines formes de FA sont dites secondaires, car elles surviennent dans le contexte d'une pathologie réversible ou transitoire directement responsable dans le développement de l'arythmie. Nous pouvons citer l'hyperthyroïdie, la myocardite, la chirurgie coronarienne, l'infarctus du myocarde, la péricardite, l'embolie pulmonaire, la pneumonie ou autres atteintes pulmonaires aiguës.

### d) Clinique

Certains patients sont totalement asymptomatiques, on parle alors de FA silencieuse, qui est alors diagnostiquée lors d'un ECG de façon fortuite. D'autres patients présentent des symptômes peu spécifiques comme des palpitations, une dyspnée, une fatigue, une douleur thoracique ou encore une syncope. Par ailleurs, les formes asymptomatiques de FA sont plus fréquentes en cas de FA permanente <sup>15</sup>.

Dans certaines situations, la FA peut être responsable d'une défaillance cardiaque aiguë s'accompagnant alors d'une instabilité hémodynamique et d'un œdème pulmonaire par exemple. La FA peut également être révélée par la découverte d'une de ces complications comme un AVC, une dysfonction cardiaque, une démence vasculaire, une dépression <sup>16</sup>.

#### e) Évolution et classification de la fibrillation atriale

La classification la plus répandue de la FA est basée sur la durée de l'épisode arythmique. Ainsi, on distingue la FA paroxystique où l'arythmie persiste moins de 7 jours se terminant soit spontanément ou avec une intervention ; la forme dite persistante qui est continue au-delà de 7 jours ; au-delà de 12 mois d'arythmie, la FA est dite persistante de longue durée. En cas de FA acceptée, pour laquelle aucune thérapeutique de contrôle du rythme sinusal n'est envisagée, on parle de FA permanente.

La maladie débute classiquement par des accès paroxystiques et évolue avec le temps vers une forme permanente. Cela traduit généralement un remodelage anatomique des oreillettes ou l'aggravation progressive de la cardiomyopathie associée. Les facteurs de risque de progression de la FA identifiés à ce jour sont l'âge, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle, les pathologies rénales et pulmonaires chroniques, le diabète, un antécédent d'AVC et la taille de l'oreillette gauche (OG) <sup>17,18</sup>.

#### f) Complications

La maladie est grevée d'une mortalité importante liée notamment aux nombreuses complications mais également aux comorbidités souvent associées. Les accidents thrombo-emboliques et l'insuffisance cardiaque sont les complications les plus fréquentes <sup>14</sup>.

La FA est responsable de 15 à 20% de tous les AVC ischémiques soit par mécanisme embolique soit par la présence d'un terrain polyvasculaire <sup>19</sup>. De plus, le risque d'AVC est multiplié par 5 en

cas de FA. A noter que les AVC diagnostiqués dans un contexte de FA ont tendance à être plus sévères, en termes de morbidité et mortalité <sup>20,21</sup>.

Les évènements thromboemboliques artériels périphériques sont également plus fréquents dans la population atteinte de FA ; un registre danois montre ainsi un risque relatif d'embolies ou de thromboses sur le réseau artériel de 4 chez les hommes et 5,7 chez les femmes hospitalisés avec un diagnostic de FA <sup>22</sup>.

L'insuffisance cardiaque est un facteur de risque de FA mais également une complication potentielle ; la combinaison de ces deux entités est d'ailleurs responsable d'une mortalité encore accrue <sup>23</sup>. L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée est particulièrement fréquente dans la population atteinte de FA <sup>24</sup>.

La FA est également responsable d'une altération de la qualité de vie, notamment dans les formes paroxystiques et dans la population féminine <sup>25</sup>. Soixante-quatre pourcent d'une population malade rapporte des symptômes modérés à sévères avec des répercussions psychologiques en lien avec la sévérité des symptômes <sup>26</sup>. A noter un risque augmenté d'anxiété et de démence dans cette population, notamment en cas d'AVC associé <sup>27, 28</sup>. Un consensus d'experts revoit les différents mécanismes impliqués dans le déclin cognitif chez les patients arythmiques <sup>29</sup>.

La FA est un facteur de risque indépendant de mortalité ; une méta-analyse de 2016 objective une augmentation significative du risque de mortalité toutes causes confondues (+46% par rapport aux personnes qui ne sont pas en FA) et un doublement du risque de mortalité cardiovasculaire dans la population avec une FA <sup>30</sup>. Les causes sont multiples mais les comorbidités cardiovasculaires occupent une place importante ; en effet, une étude de cohorte sur des patients atteints de FA sur cœur sain montre que ces patients ont un risque de mortalité identique à une population saine <sup>31</sup>.

La FA engendre également un taux d'hospitalisation élevé ; en effet, une méta-analyse indique une incidence d'hospitalisation toutes causes confondues de 43,7 pour 100 personnes-années avec une prédominance de causes cardiovasculaires, telle qu'une admission pour FA ou insuffisance cardiaque. Les facteurs de risque associés à une hospitalisation sont l'âge et une maladie

pulmonaire chronique associée <sup>32</sup>. De plus, 31% des patients d'une cohorte prospective sont hospitalisés au moins une fois dans l'année de suivi et 10% ont au moins 2 hospitalisations dans l'année <sup>33</sup>.

## 2) PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE : LE PROCESSUS ABC

Les dernières recommandations de la société européenne de cardiologie (ESC) ont été publiées en 2020 <sup>16</sup> et recommandent une prise en charge selon trois axes :

- A : Anticoagulation
- B : Améliorer les symptômes (Better symptom control)
- C : traiter les Comorbidités (Cardiovascular / comorbidity optimization)

### a) Anticoagulation et prévention du risque d'AVC

*Ce paragraphe ne concerne pas les patients en FA avec une sténose mitrale modérée à sévère ou avec une prothèse valvulaire mécanique, pour lesquelles une anticoagulation est indispensable à vie.*

Un traitement anticoagulant au long cours est indiqué pour prévenir les accidents thrombo-emboliques chez les patients en FA. En effet, le risque d'AVC est multiplié par 5 en cas de FA, mais ce risque est modulé selon la présence d'autres facteurs, dont les principaux sont regroupés dans le score clinique CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (**tableau 1**).



Critères cliniques	Point(s)
<b>C</b> Insuffisance cardiaque congestive	1
<b>H</b> Hypertension artérielle	1
<b>A<sub>2</sub></b> Age $\geq$ 75 ans	2
<b>D</b> Diabète	1
<b>S<sub>2</sub></b> AVC/AIT/évènement embolique	2
<b>V</b> Vasculopathie	1
<b>A</b> Age 65-74 ans	1
<b>Sc</b> Sexe féminin	1

Tableau 1 : score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc évaluant le risque d'AVC ischémique chez un patient atteint de FA non valvulaire. Adapté de Gage BF et al. 2001 <sup>34</sup>

AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire.

Ainsi, un traitement anticoagulant est indiqué pour les patients avec un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq$  1 pour les hommes et  $\geq$  2 pour les femmes.

Par ailleurs, une stratification du risque hémorragique est nécessaire, avec le score HAS-BLED par exemple. A noter cependant que les recommandations de 2020 précisent qu'aucun score de risque hémorragique ne peut servir à contre-indiquer *a priori* la mise sous traitement anticoagulant.

Actuellement, les AOD ont supplanté les traitements antivitaminés K dans la prévention du risque cardio-embolique dans la FA (recommandation de classe I) <sup>35</sup>.

#### b) Améliorer les symptômes

D'après les recommandations de l'ESC de 2020, la prise en charge symptomatique des patients passe par le contrôle de la fréquence cardiaque et du rythme.

*i) Contrôle de la fréquence cardiaque*

L'étude contrôlée randomisée RACE (Race Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation) II conclut à un objectif libéral de fréquence cardiaque à atteindre : ainsi, une Fc maximale de 100 bpm est satisfaisante. Les classes thérapeutiques à notre disposition sont multiples : les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques non-dihydropyridines, la digoxine et l'amiodarone. Ces molécules sont utilisées seules ou en association, en prenant en compte les spécificités et le profil de tolérance de chacune.

*ii) Contrôle du rythme cardiaque*

La stratégie de contrôle du rythme cardiaque a pour objectif de restaurer un rythme sinusal dans le but de réduire les symptômes liés à la FA et d'améliorer la qualité de vie des patients. L'étude EAST-AFNET 4 <sup>36</sup> a récemment conclu à la supériorité d'un contrôle précoce du rythme (par traitement antiarythmique, ablation ou cardioversion) en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire par rapport à une prise en charge de contrôle de la Fc uniquement, dans une population avec un diagnostic de FA de moins d'un an, un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  et l'absence de cardiopathie sévère. A noter l'absence à ce jour d'étude randomisée en aveugle comparant une stratégie de contrôle de la fréquence et une stratégie antiarythmique, qu'elle soit médicamenteuse ou par ablation de FA (avec utilisation d'un placebo et d'une procédure *sham*) ; l'effet sur les symptômes d'une stratégie du contrôle du rythme ne peut alors pas être différencié d'un effet placebo.

Plusieurs modalités antiarythmiques sont possibles. Tout d'abord, la cardioversion peut être électrique ou médicamenteuse ; celle-ci est indiquée en cas d'instabilité hémodynamique ou d'insuffisance cardiaque aiguë. Des traitements antiarythmiques seront associés au long cours pour le maintien du rythme <sup>35</sup>.

Depuis une trentaine d'années, l'ablation de la FA par voie endocavitaire ou chirurgicale est passée d'une procédure diagnostique à un geste thérapeutique. Ainsi, l'ablation par voie endocavitaire est actuellement une technique accessible et efficace pour restaurer un rythme sinusal <sup>37,38</sup>. Elle est indiquée chez les patients présentant une FA paroxystique ou permanente.

### c) Correction des comorbidités

Les recommandations ESC de 2020 mettent en avant une approche globale et intégrée du patient qui devient un acteur dans la prise en charge de son hygiène de vie dans le but de réduire ses comorbidités cardiovasculaires.

Ainsi, une correction des facteurs de risque cardiovasculaire et l'amélioration du mode de vie peut réduire le risque d'AVC, d'épisodes de FA et de sévérité des symptômes. L'introduction d'un programme multidisciplinaire et ciblé de contrôle des facteurs de risque de FA a prouvé son impact positif dans le maintien d'un rythme sinusal à 1 an de suivi <sup>37,38</sup>. Ce programme comporte l'introduction d'un traitement par anti-aldostérone, par inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, par statines et un programme de réhabilitation cardiovasculaire (*activité physique, conseils diététiques, éducation*). L'effet bénéfique d'une telle prise en charge est néanmoins perdu à 5 ans de suivi <sup>39</sup>.

## 3) PROCÉDURE D'ABLATION DE FIBRILLATION ATRIALE

### a) Place de l'ablation endocavitaire et indications

L'ablation de la FA par voie endocavitaire est indiquée chez les patients présentant une FA paroxystique ou permanente. Plusieurs études ont démontré l'intérêt de cette procédure dans l'amélioration de la qualité de vie des patients symptomatiques, y compris chez les patients insuffisants cardiaques <sup>40,41</sup>.

En 2020, les recommandations de l'ESC <sup>16</sup> en font une thérapeutique de seconde intention après échec ou intolérance d'un traitement antiarythmique de classe I ou III bien conduit pour les FA paroxystiques ou persistantes (recommandation de niveau Ia). De plus, cette procédure peut également être proposée en première intention, en alternative aux médicaments, pour les FA paroxystiques (niveau IIa) ou persistantes en l'absence de facteur de risque majeur de récurrence (niveau IIb).

Par ailleurs, l'ablation endocavitaire est également à discuter en première intention lorsqu'il existe une dysfonction ventriculaire et que l'imputabilité de la cardiopathie rythmique est forte (niveau Ib) dans le but de diminuer la mortalité et le taux d'hospitalisation pour décompensation cardiaque.

Cette procédure peut être répétée en cas de récurrence de FA symptomatique chez un patient ayant présenté une amélioration significative de sa qualité de vie au décours de la précédente ablation (niveau IIa) (**figure 1**).

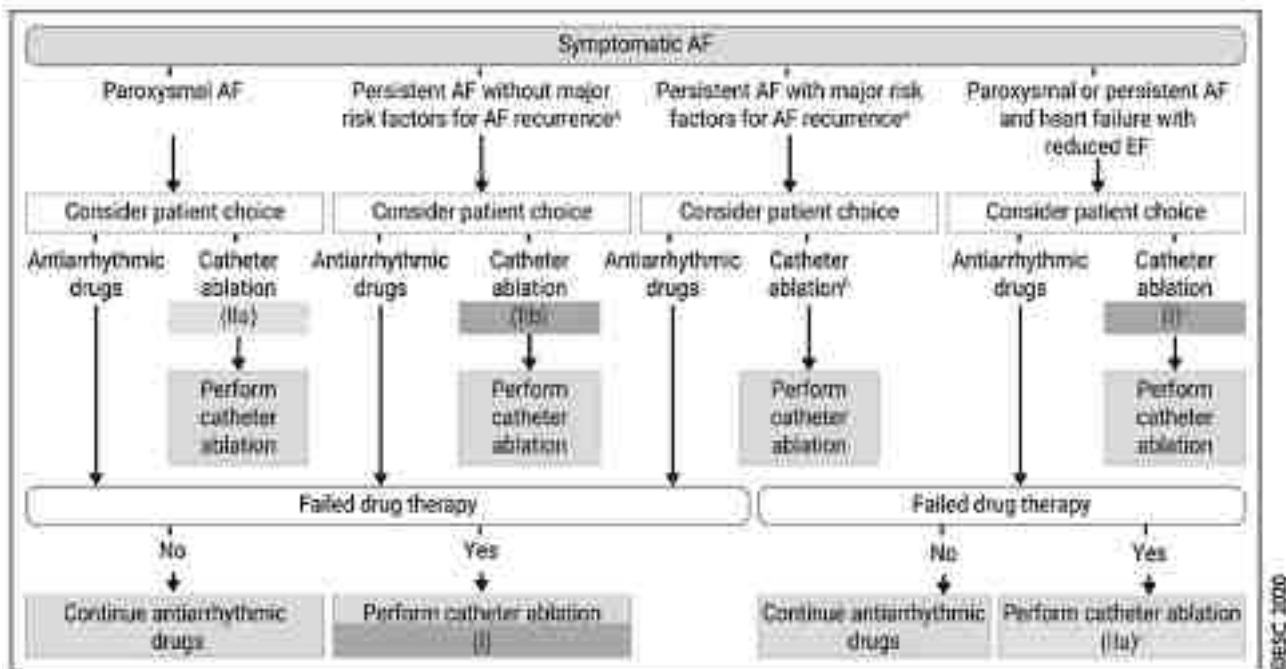


Figure 1 : indication de l'ablation de FA. Adapté de Hindricks et al. 2021 <sup>16</sup>

b) Comparaison des procédures d'ablation de FA à la prise en charge antiarythmique médicamenteuse

L'étude CABANA <sup>42, 43</sup> est la première étude prospective randomisée contrôlée comparant l'ablation de FA (paroxystique ou persistante) à la prise en charge médicamenteuse, avec un suivi de 5 ans. Les auteurs concluent que la procédure d'ablation permet de diminuer les récurrences de FA et améliore la qualité de vie des patients y compris à moyen terme. Néanmoins, le critère de jugement principal regroupant l'incidence des décès, des saignements graves, des AVC et des arrêts cardiaques n'est pas significatif. Une seconde étude comparant un traitement antiarythmique médical à une procédure de cryoablation chez des patients atteints de FA paroxystique retrouve également moins de récurrences dans le second groupe sans majoration des effets indésirables <sup>44</sup>.

Plus récemment, une méta-analyse comparant l'ablation de FA à la prise en charge antiarythmique médicamenteuse conclue à une supériorité de l'ablation pour ce qui est du taux de récurrences et d'hospitalisations ; à noter que l'incidence de bradycardies symptomatiques n'était pas significativement différente entre les 2 groupes <sup>45</sup>.

c) En pratique

L'ablation de la FA par cathétérisme est basée sur l'isolation électrique des veines pulmonaires. Différentes techniques sont décrites <sup>46</sup>. La technique la plus couramment utilisée est la radiofréquence. L'étude Fire and Ice <sup>47</sup> démontre la non-infériorité de la cryoablation par rapport à la technique utilisant la radiofréquence. L'étude CIRCA-DOSE conclue à une moindre progression vers une forme persistante de FA en cas d'ablation quelque soit la technique utilisée, mais avec diminution plus nette encore quand la radiofréquence est utilisée par rapport à une procédure de cryoablation après plus de 2 ans de suivi <sup>48</sup>. D'autres techniques plus rarement citées

comprennent l'électroporation, l'utilisation d'un faisceau d'ultrasons focalisés à haute intensité et les micro-ondes.

L'objectif est d'isoler électriquement les foyers arythmogènes par des lésions transmurales myocardiques par voie endocavitaire. Dans le cas de la FA, les principaux foyers se situent dans l'auricule gauche et dans la partie distale des veines pulmonaires. Dans certaines formes de FA, l'isolation seule des veines pulmonaires est insuffisante pour réduire l'arythmie et doit être complétée de lésions plus étendues pouvant concerner les oreillettes droite, gauche, le sinus coronaire, l'isolation de la veine cave supérieure, ou encore l'ablation de régions focales ayant une activité électrique hétérogène identifiée par un système d'imagerie électrocardiographique <sup>49-51</sup>. L'étude observationnelle de Cappato *et al.* <sup>52</sup> relève huit stratégies différentes d'ablation.

#### d) Complications de la procédure d'ablation de fibrillation atriale

Plusieurs études révèlent que les patients atteints de FA voient leur risque thromboembolique majoré durant la période encadrant la procédure d'ablation de fibrillation atriale.

Dans le registre ESC-EHRA long-terme AF ablation <sup>37</sup>, le taux de complications post-ablation atteint 7,8% en intra-hospitalier, notamment dans les 24 premières heures après la procédure. La mortalité périopératoire est relativement faible (< 0,2%). Les évènements emboligènes sont retrouvés chez 0,3% des patients durant la période d'hospitalisation avec 8 AIT et 3 AVC. Une étude monocentrique réalisée dans un centre avec un volume d'activité important et utilisant la radiofréquence observe un taux de complications faible (0,84% de complications dites majeures et 0,73% de mineures) avec notamment 0,18% de tamponnades <sup>53</sup>. Dans un sondage international portant sur 520 centres regroupant près de 21.000 procédures d'ablation de FA, les auteurs relèvent un taux de complications majeures de 4,5% avec notamment 25 (0,5%) décès, 37 (0,23%) AVC, 115 (0,71%) AIT, et 213 (1,3%) tamponnades <sup>52</sup>.

Ce risque persiste jusqu'à plusieurs mois après le geste, notamment en terme d'AVC <sup>54-56</sup>. Le risque d'évènements thromboemboliques dépend notamment du type de FA, de la présence ou non d'une

arythmie le jour de l'intervention, de la durée de la FA et du profil du patient. Ainsi, l'échocardiographie transoesophagienne (ETO) permet une exploration fine de l'OG, permettant alors de vérifier l'absence de thrombus avant le cathétérisme. Puisque de nombreux centres effectuent désormais cette procédure avec un maintien de l'anticoagulant oral jusqu'au jour de l'intervention en accord avec les recommandations actuelles (cf. ci-dessous), l'apport de l'ETO semble discutable. Néanmoins, une étude observe que le contrôle par ETO systématique dans les 24h avant l'ablation objective un thrombus intra-OG dans 1,6% des cas malgré un traitement anticoagulant dans le mois précédent <sup>57</sup> ; les facteurs de risque identifiés sont la dilatation de l'OG et un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2.

Les mécanismes impliqués dans la thrombogenèse sont multiples et concernent l'activation des cascades intrinsèque et extrinsèque de la coagulation <sup>58</sup>. La création de lésions endothéliales peut en effet initier la formation d'un thrombus ; la ponction trans-septale et l'introduction de matériels en intra-cardiaque peut également favoriser le processus thrombogène avec la formation de caillots directement sur les cathéters ou les électrodes notamment (**figure 2**) <sup>59-61</sup>.

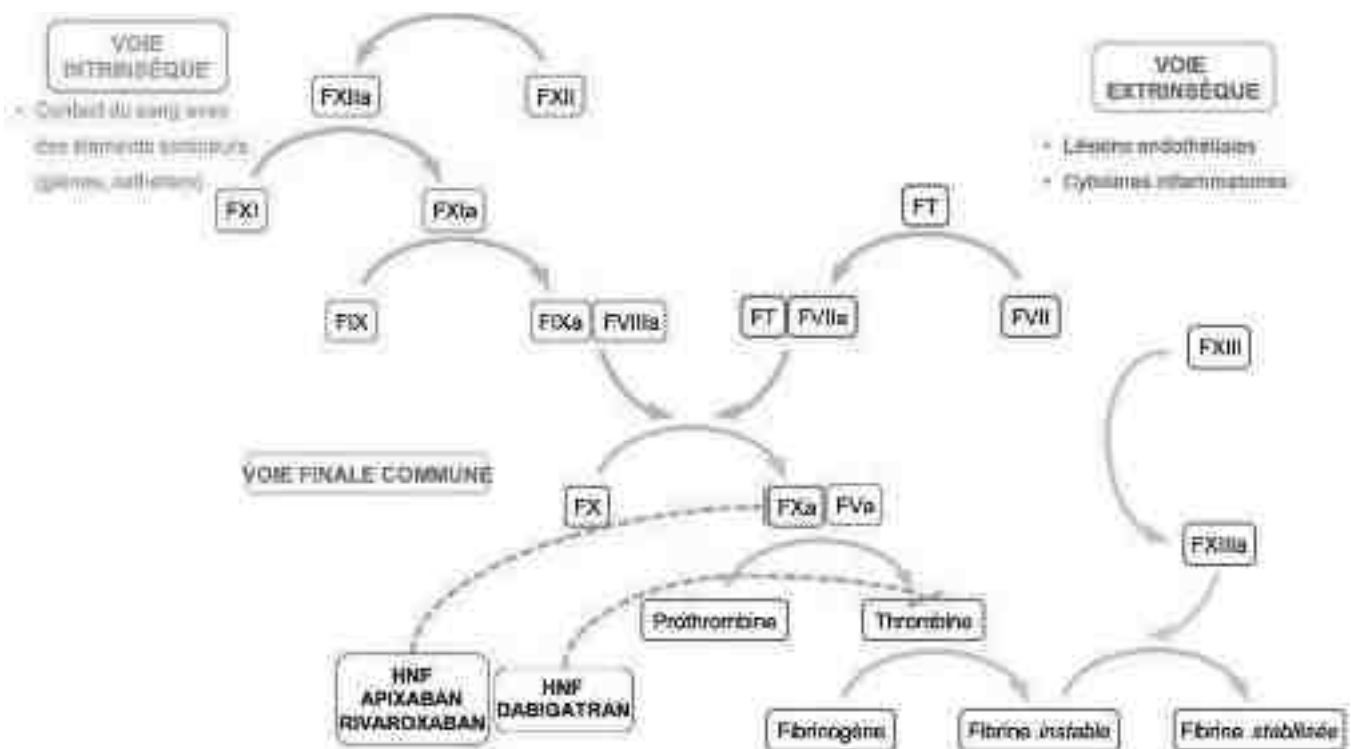


Figure 2 : activation de la coagulation pendant l'ablation de FA et les cibles des anticoagulants <sup>62</sup>

Dans les semaines et mois suivants le geste, l'OG est sidérée et peut alors devenir le siège d'un thrombus par stase sanguine après réversion d'une FA persistante <sup>62</sup>.

Ainsi, la gestion périopératoire du traitement anticoagulant est cruciale afin de limiter ce risque.

e) Gestion périopératoire du traitement anticoagulant

*i) Avant la procédure d'ablation de fibrillation atriale*

Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2008 <sup>63</sup> définissent des interventions à faible risque hémorragique qui sont réalisées avec un maintien du traitement par antivitamine K (AVK) en préopératoire. Concernant les anticoagulants oraux directs (AOD), des propositions ont été publiées par le groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) pour la chirurgie et les actes invasifs programmés <sup>64</sup>. Ainsi, les gestes précédemment définis par la HAS comme étant à risque hémorragique faible peuvent être réalisés chez les patients sous AOD, avec une interruption brève du traitement (absence de prise la veille au soir et le matin de l'intervention) sans relai périopératoire par héparine. Pour les autres interventions, le traitement par AOD est interrompu plusieurs jours avant la chirurgie ; selon la molécule et la fonction rénale, le délai d'arrêt est entre 3 et 5 jours ; aucun relai n'est indiqué.

Pour la procédure d'ablation de FA, des études concluent à l'intérêt du maintien du traitement par AVK jusqu'au geste dans le cadre de la prévention des complications emboliques péri-procédurales ; aucun sur-risque hémorragique n'est retrouvé <sup>65, 66</sup>.

De récentes études ont comparé le maintien de l'AOD au maintien de l'AVK en préopératoire d'une procédure d'ablation de FA ; les auteurs concluent à la diminution des complications lorsque l'AOD est maintenu <sup>67-70</sup>.

Ainsi, depuis 2017, un consensus d'experts recommande l'initiation d'un traitement par AOD au moins 3 semaines avant l'ablation ou un contrôle par ETO afin de vérifier l'absence de thrombus dans l'OG avant le cathétérisme. De plus, ces recommandations préconisent le maintien des AOD avant une procédure d'ablation de FA <sup>38</sup>.



*ii) Pendant la procédure d'ablation de fibrillation atriale*

Durant la procédure d'ablation de FA, une anticoagulation par héparine avec un monitoring régulier par ACT <sup>71</sup> est nécessaire. L'héparine non fractionnée (HNF) inhibe la thrombine et le facteur X activé (X<sub>A</sub>). Cette molécule a prouvé son efficacité dans la prévention des thromboses en lien avec l'introduction de matériel étranger tel que des cathéters <sup>72</sup>.

Il existe une importante variabilité inter- et intra-individuelle de la réponse à l'HNF <sup>73</sup>. Un monitoring de l'effet des boli répétés d'HNF est alors indispensable durant toute la procédure. Par ailleurs, il existe une corrélation importante entre l'ACT et l'activité anti-X<sub>A</sub> spécifique de l'HNF, justifiant alors son utilisation comme reflet de l'activité biologique effective de l'HNF. Ce paramètre est notamment utile dans les situations où un monitoring en temps réel de l'effet de l'HNF est nécessaire puisque son résultat est délivré en moins de 10 min <sup>74</sup>.

Néanmoins, la présence d'un traitement anticoagulant en périopératoire peut également favoriser certaines complications, notamment hémorragiques, comme l'hémopéricarde, la tamponnade et des complications au niveau du point de ponction veineux fémoral <sup>75</sup>. Un équilibre précis est alors nécessaire par un monitoring rapproché du niveau d'anticoagulation dans la période encadrant le geste. Une méta-analyse récente <sup>76</sup> incluant plus de 7000 patients retient l'objectif d'ACT supérieur à 300 sec permettant effectivement de réduire le risque de complications thromboemboliques sans majorer le risque hémorragique.

Les recommandations actuelles préconisent ainsi une administration d'HNF avant ou immédiatement après la ponction trans-septale et l'administration régulière ou continue d'héparine pour atteindre et maintenir l'objectif d'ACT supérieur à 300 sec. Un contrôle de l'ACT est alors nécessaire toutes les 10-15 min jusqu'à l'objectif puis confirmé toutes les 15-30 min jusqu'à la fin de la procédure <sup>38</sup>.

*iii) Après la procédure d'ablation de fibrillation atriale*

Après la procédure d'ablation de FA, le risque thromboembolique persiste encore quelques semaines à mois.

Les recommandations en vigueur <sup>16</sup> retiennent alors le maintien d'un traitement anticoagulant (AOD ou AVK) pendant 2 mois ; au-delà de ce délai, le maintien d'une anticoagulation efficace sera décidé selon le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

#### 4) LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

##### a) Quelques données de pharmacologie

Trois anticoagulants oraux directs (AOD) d'action directe sont actuellement disponibles en France.

On distingue :

- Les inhibiteurs directs du facteur X<sub>A</sub> : apixaban (Eliquis®), rivaroxaban (Xarelto®) ;
- Et un inhibiteur direct du facteur II activé (II<sub>A</sub>) ou thrombine : dabigatran (Pradaxa®).

L'édoxaban est un quatrième AOD, inhibiteur de la thrombine, non commercialisé en France à ce jour.

Ces molécules présentent des caractéristiques pharmacologiques les distinguant des AVK. Ainsi, les AVK ont de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires pouvant rendre leur manipulation plus délicate en comparaison aux AOD. Dans la plupart des situations cliniques, le suivi du niveau d'anticoagulation par les AOD n'est pas nécessaire et leur posologie est fixe avec des ajustements simples selon certaines particularités cliniques (**tableau 2**). L'inconvénient initial des AOD représenté par l'absence d'agent neutralisant est en train de se corriger par la découverte de l'idarucizumab, neutralisant spécifiquement le dabigatran ; un nouvel agent antagonisant les inhibiteurs spécifiques du facteur X<sub>A</sub> est en cours de développement.

	APIXABAN	DABIGATRAN	RIVAROXABAN
Posologie usuelle	5 mg 2x/j	150 mg 2x/j	20 mg 1x/j
Posologie dans les populations à risque	<p>2,5 mg 2x/j</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DFG 15-29 mL/min</li> <li>• ≥ 2 critères parmi : poids ≤ 60 kg, âge ≥ 80 ans, créatinine ≥ 1,5 mg/dL</li> </ul>	<p>110 mg 2x/j</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 80 ans</li> <li>• Vérapamil</li> <li>• population à risque (≥ 75 ans, DFG 30-50 mL/min, risque de saignement)</li> </ul>	<p>15 mg 1x/j</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DFG 15-49 mL/min</li> </ul>

Tableau 2 : adaptation des posologies des anticoagulants oraux directs indiquées dans le traitement de la FA dans les populations à risque (VIDAL)

Les AOD ont l'inconvénient de modifier certains tests biologiques d'hémostase usuels et ce de façon variable d'un AOD à l'autre et selon les réactifs utilisés au laboratoire (**tableau 3**). Par ailleurs, les mesures spécifiques d'activités anti-X<sub>A</sub> ou anti-II<sub>A</sub> des AOD ne sont réalisées en urgence que dans une minorité de laboratoire.

Anticoagulant	Cible	TCA	TP	Anti-X <sub>A</sub> HNF	Anti-II <sub>A</sub> HNF
<i>Dabigatran</i>	Anti-II <sub>A</sub>	↑	↓	↔	↑
<i>Rivaroxaban</i>	Anti-X <sub>A</sub>	↑	↓	↑	↔
<i>Apixaban</i>	Anti-X <sub>A</sub>	↑	↓	↑	↔

Tableau 3 : effet des anticoagulants oraux directs sur les tests d'hémostase de routine <sup>77</sup>

## b) Recommandations actuelles sur leur utilisation dans la fibrillation atriale

Actuellement, les AOD sont recommandés en première intention dans la prévention des accidents thrombo-emboliques en cas de FA non valvulaire. Des études contrôlées et randomisées portant sur les quatre AOD, ont conclu à leur non-infériorité par rapport aux AVK en termes de prévention thrombo-embolique <sup>78-81</sup>. Une méta-analyse regroupant ces quatre études précédentes met en évidence une réduction des événements thromboemboliques, des hémorragies cérébrales et de la mortalité toutes causes confondues dans les groupes sous AOD <sup>82</sup>.

A noter cependant que les AOD ne sont pas recommandés en cas de prothèse mécanique en raison d'un risque majoré d'évènements thromboemboliques et hémorragiques <sup>83</sup>. Concernant les patients porteurs d'une valve biologique, les données de la littérature ne sont pas encore suffisantes pour recommander les AOD dans ce contexte, même si l'étude OCEAN est favorable à l'utilisation d'un AOD après remplacement de la valve aortique par TAVI <sup>84</sup>. Finalement, les recommandations américaines de 2019 ont restreint les critères d'exclusion des AOD aux patients atteints de sténose mitrale sévère ou ayant une valve cardiaque mécanique <sup>85</sup>.

## c) Gestion des AOD dans la procédure d'ablation de fibrillation atriale

### *i) Avant la procédure d'ablation de fibrillation atriale*

Les patients éligibles à une procédure d'ablation de FA doivent être anticoagulés de façon efficace depuis au moins trois semaines avant le geste. Il convient alors de vérifier que la posologie d'AOD est adaptée ; à noter que des baisses de dosage sont indiquées dans des populations de patients bien identifiées (**tableau 2**).

De façon similaire aux AVK, il a été démontré que la poursuite du traitement AOD (*versus* interruption avec relai par héparine avant et après la procédure) permet de réduire le risque de complications hémorragiques et thromboemboliques <sup>67,68,86,87</sup>. Par ailleurs, l'absence de relai rend

la préparation de la procédure plus simple pour les patients, évitant des erreurs au risque d'annuler la procédure.

Concernant la gestion du traitement par AOD avant le geste d'ablation, deux pratiques sont retrouvées à ce jour, dépendant notamment de l'expérience de l'opérateur, des comorbidités du patient et de la possibilité d'une vérification par ETO avant le geste :

- La non interruption complète ;
- La non administration du traitement le matin de l'intervention pour une molécule à prise bi-quotidienne (apixaban et dabigatran) ou en monoprise quotidienne (rivaroxaban). Néanmoins, le rivaroxaban est généralement administré le soir et sa prise ne sera alors pas reportée dans ce cas.

Ainsi, la gestion péri-procédurale des AOD semble dépendre des pratiques de chaque centre.

#### *ii) Pendant la procédure d'ablation de fibrillation atriale*

Durant la procédure, une anticoagulation par héparine en intraveineux est indispensable. Les patients traités en préopératoire par AVK présentent un niveau d'anticoagulation en début de procédure stable, prédictible par l'ACT initial et corrélé à l'INR (*International Normalized Ratio*)<sup>88</sup>. De plus, l'ACT reflète efficacement l'effet additionnel de boli d'HNF chez ces patients<sup>89</sup> ; ainsi, un protocole d'administration d'HNF visant un objectif d'ACT  $\geq 300$  sec en peropératoire semble sûr dans la mesure où ce paramètre est le reflet de l'effet anticoagulant additif de l'héparine et de l'AVK.

Concernant les patients sous AOD en préopératoire, le même protocole d'anticoagulation par HNF est utilisé avec une cible d'ACT  $\geq 300$  sec, par extrapolation aux précédentes données obtenues chez les patients sous traitement par AVK maintenu jusqu'à l'intervention.

Néanmoins, peu d'études se sont penchées sur le niveau d'anticoagulation réel en per-procédure dans ce contexte. Ainsi, en respectant les mêmes protocoles peropératoires chez des patients sous warfarine ou sous dabigatran, une étude a montré que les premiers nécessitaient moins d'héparine et l'objectif d'ACT était plus rapidement atteint<sup>90</sup>. L'étude VENTURE-AF objective ces

mêmes conclusions pour le rivaroxaban en comparaison à un AVK <sup>68</sup>. Une autre étude comparant cette fois la warfarine et l'apixaban observe également un ACT statistiquement plus bas dans le second groupe <sup>91</sup>. De la même façon, une étude observe un délai jusqu'à la première mesure d'ACT à l'objectif deux fois plus long dans le groupe dabigatran *versus* warfarine <sup>92</sup>. Une dernière étude conclut à un ACT initial plus élevé chez les patients sous warfarine ou dabigatran avec une dose totale d'HNF plus basse en peropératoire, en comparaison aux patients sous rivaroxaban et apixaban <sup>93</sup>.

Cette observation s'étend aux autres AOD dans la méta-analyse de Briceno *et al.* <sup>76</sup>.

Bien que les conséquences d'une telle incertitude du niveau d'anticoagulation chez les patients sous AOD soient inconnues à ce jour, il semble peu sécuritaire de poursuivre ce protocole d'HNF peropératoire de cette manière dans cette nouvelle population de patients.

### *iii) Après la procédure d'ablation de fibrillation atriale*

En fin de procédure d'ablation de FA, le traitement AOD peut généralement être repris dans les 3 à 5 heures postopératoires, après avoir éliminé un saignement au niveau de l'abord vasculaire et d'un épanchement péricardique notamment. Ainsi le soir de l'intervention, le traitement par AOD habituel est repris.

A plus long terme, il est recommandé de maintenir un traitement AOD selon le risque thromboembolique calculé du patient selon le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Néanmoins, des études suggèrent la possibilité d'un arrêt du traitement par AOD après succès de la procédure d'ablation de FA <sup>94, 95</sup> ; une étude prospective est en cours comparant le maintien de l'AOD et l'introduction d'un traitement par aspirine seule en protection thromboembolique (NCT 02168829)<sup>96</sup>.

## d) Problématique

La qualité du monitoring du niveau d'anticoagulation par HNF au décours d'une procédure d'ablation de FA est incertaine chez les patients dont l'AOD est poursuivi.

Plusieurs observations ont été faites à ce jour sans pouvoir définir un protocole de monitoring satisfaisant dans cette situation :

- Le niveau initial d'anticoagulation par AOD avant le début du geste est peu prédictible en raison de la variabilité interindividuelle et de la concentration variable d'AOD au cours du temps <sup>97</sup>.
- La dose d'HNF nécessaire pour atteindre un ACT supérieur à 300 sec est variable selon l'AOD considéré et est supérieure à la dose nécessaire pour les patients sous AVK <sup>76</sup>.
- Les AOD interfèrent avec les mesures usuelles en hémostase et ceci de façon variable selon la molécule considérée <sup>77</sup>. Certains auteurs ont également démontré que la modification des paramètres usuels par la présence d'AOD est variable selon les réactifs utilisés <sup>98</sup>.

L'incertitude du monitoring du niveau d'anticoagulation durant une procédure de d'ablation de FA combinant héparine et AOD nous a amené à conduire une étude rétrospective observationnelle au CHU de Strasbourg. L'étude EHPAFAVE (*étude de l'hémostase au cours de la procédure d'ablation de fibrillation atriale par voie endocavitaire*) a pour but d'étudier l'impact des AOD sur le monitoring consensuel par ACT et d'identifier d'éventuels axes d'amélioration en termes de protocole de suivi de l'anticoagulation, basé notamment sur le type d'AOD administré en préopératoire. Ce travail de thèse est issu de cette étude, récemment publiée (**annexe 1**). <sup>99</sup>

## ÉTUDE CLINIQUE

### 1) INTRODUCTION

Au sein du CHU de Strasbourg, les patients pris en charge pour une ablation endovasculaire de FA suivent un protocole mis en place par l'équipe de cardiologie : l'organisation du maintien de l'AOD est réalisée et prévoit la poursuite du traitement jusqu'à la date de la procédure. Ainsi, la dernière prise de rivaroxaban a lieu la veille au soir, et la dernière prise d'apixaban ou de dabigatran a lieu le matin de l'intervention.

Durant la procédure, une anticoagulation par HNF est réalisée avec un monitoring de l'activité anticoagulante par ACT pour un objectif supérieur à 300 sec. Compte-tenu du risque d'interférence des AOD avec le monitoring d'ACT, des dosages biologiques per-procédures ont transitoirement été réalisés dans le cadre des soins courants au moment de l'implémentation locale des recommandations de maintien des AOD, afin de suivre la concentration en héparine pour prévenir le risque de surdosage.

L'objectif de notre étude était d'observer l'influence du maintien du traitement anticoagulant par AOD sur les paramètres biologiques d'hémostase avant et pendant la procédure.



## 2) MATÉRIELS ET MÉTHODES

### a) Design de l'étude et intervention

Cette étude rétrospective, monocentrique (CHU de Strasbourg), observationnelle et en soins courants a reçu l'approbation du comité d'éthique de la faculté de médecine de Strasbourg (CE-2020-25). Une lettre d'information ainsi qu'une notice détaillée et de non-opposition ont été envoyées à tous les participants (**annexes 2 et 3**).

Les patients étaient inclus s'ils étaient majeurs, traités par un AOD (rivaroxaban, apixaban ou dabigatran) maintenu jusqu'à la date de la procédure et avaient eu un bilan d'hémostase étendu avant et pendant le geste dans le cadre de l'analyse du risque hémorragique lié au maintien du traitement anticoagulant. La dernière dose de traitement devait avoir été prise le soir avant la procédure pour le rivaroxaban et le matin de l'opération pour l'apixaban et le dabigatran. Le geste était réalisé sous anesthésie générale dans l'unité de cardiologie interventionnelle du Nouvel Hôpital Civil à Strasbourg.

Le protocole de soins standard incluait pour chaque patient sous AOD : après induction de l'anesthésie générale et conditionnement du patient, un premier prélèvement sanguin (T0) réalisé par le cardiologue au niveau de l'abord veineux fémoral, avec un dosage de l'activité anti-X<sub>A</sub> ou II<sub>A</sub> spécifique de l'AOD, de l'activité anti-X<sub>A</sub> de l'HNF (référence) et un ACT. L'ETO était réalisée au début du geste afin de vérifier l'absence de thrombus intra-cavitaire et de guider le passage du cathéter d'ablation à travers le septum inter-auriculaire. Le premier bolus d'HNF était administré après le passage du cathéter à travers le septum à la posologie de 100 UI/kg de poids réel. Après le bolus d'héparine, l'activité anti-X<sub>A</sub> calibrée pour l'HNF et l'ACT étaient mesurés toutes les 20 min jusqu'à la fin de la procédure ; le dernier prélèvement s'effectuait lors de l'ablation du désilet. Au cours de la procédure, des boli additionnels d'HNF (50 UI/kg) sont administrés afin d'obtenir un ACT > 300 sec (**figure 3**).

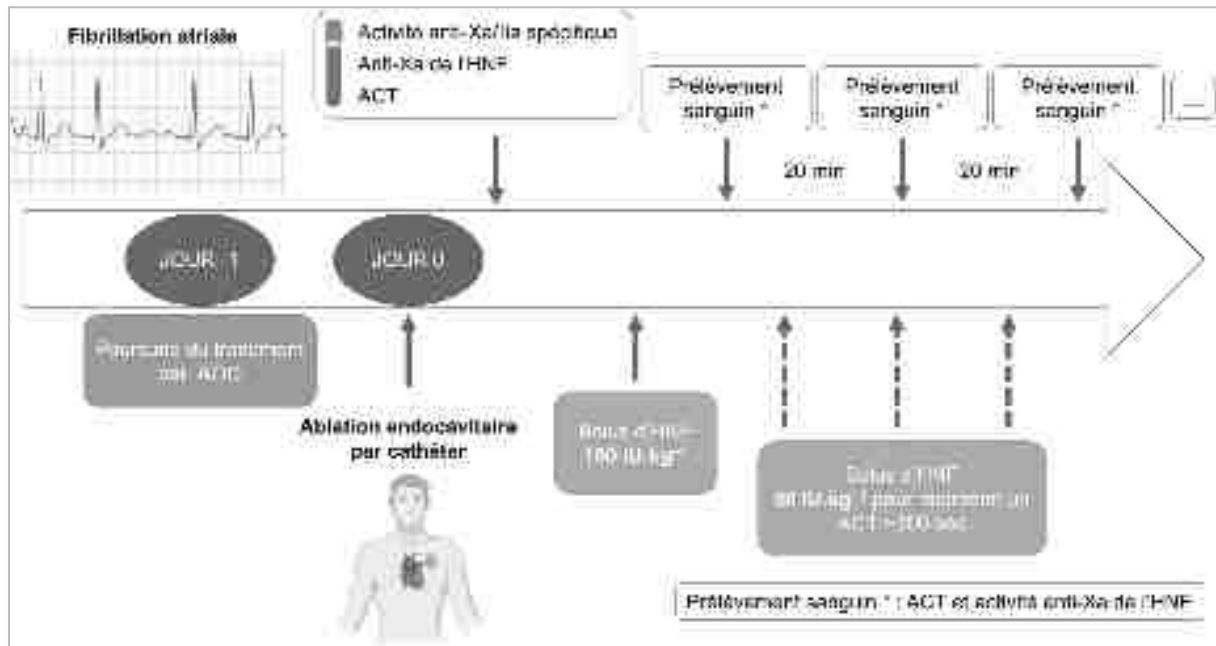


Figure 3 : représentation schématique du déroulement périprocédural

Toutes les mesures étaient réalisées par le laboratoire d'hémostase du Nouvel Hôpital Civil de Strasbourg selon les procédures institutionnelles en vigueur. Les résultats étaient rendus en 15 min dans le cadre d'une procédure d'urgence.

La mesure de l'ACT était réalisée par un dispositif portatif Hemocron Signature Elite system (Werfen). L'activité anti-X<sub>A</sub> (spécifique de l'AOD ou de l'HNF) était mesurée par une méthode chromogénique avec un étalonnage dédié à chaque molécule (STA-R Evolution, Stago). L'activité anti-II<sub>A</sub> était mesurée par une méthode chromogénique utilisant le temps de thrombine modifié avec un étalonnage dédié (STA-R Evolution, Stago).

#### b) Recueil de données

Pour chaque patient, les données recueillies à partir des dossiers médicaux concernaient : l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), la molécule et le dosage de l'AOD administré, la date de la dernière prise, le type de FA, le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, une évaluation de la fonction rénale par le

DFG estimé selon la formule de Cockcroft-Gault, la prise d'un antiagrégant plaquettaire et les complications postopératoires jusqu'au jour de leur sortie d'hospitalisation.

### c) Analyses statistiques

Les variables quantitatives sont exprimées en médiane [écart interquartile] dans l'unité correspondante. Les variables qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentage.

Les associations linéaires ont été déterminées à l'aide de modèles linéaires généralisés bayésiens.

Les probabilités postérieures supérieures à 0,975 ou inférieures à 0,025 ont été utilisées comme seuil pour déterminer les différences entre les groupes ou pour démontrer les associations linéaires entre les variables quantitatives. L'association entre deux variables a été quantifiée par la distribution de probabilité postérieure du coefficient ( $\beta_1$ ) du modèle de régression linéaire ( $\beta_1 = 0$  correspond à une absence d'association linéaire).

Les graphiques ont été réalisés à l'aide du logiciel Prism 9 (GraphPad, San Diego, USA).

3) RÉSULTATS

Au total, 40 patients ont été inclus entre février 2019 et juin 2021. Les caractéristiques générales des patients sont représentées dans le **tableau 4**. Seul un (2,5%) patient était traité par clopidogrel en plus de son traitement par AOD. Le délai entre la dernière prise d'AOD et le début de la procédure était de 4 [3-5], 18 [15-21] et 5 [4-7] heures dans le groupe apixaban, rivaroxaban et dabigatran respectivement.

Caractéristiques	Variabes	Cohorte (n = 40)
Données démographiques	Sexe (masculin)	22 (55)
	Age (années)	68 [55-71]
	IMC (kg.m <sup>-2</sup> )	27 [24-31]
	Score CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	2 [0-3]
	DFG mL.min <sup>-1</sup> .1.73 m <sup>-2</sup>	75 [62-91]
Type de troubles du rythme	FA paroxystique	24 (60)
	FA persistante/permanente	16 (40)
Traitement par AOD	Rivaroxaban	15 (38)
	Apixaban	20 (50)
	Dabigatran	5 (13)

*Tableau 4 : caractéristiques générales de la population d'étude*<sup>99</sup>

Les variables continues sont exprimées en médiane [Q1-Q3]. Les variables qualitatives sont exprimées en nombre (%). FA : fibrillation atriale ; IMC : indice de masse corporelle ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; AOD : anticoagulant oral direct.

### Niveau d'anticoagulation basal

A l'arrivée en salle de cardiologie interventionnelle avant l'injection du premier bolus d'HNF, les valeurs des analyses biologiques sont présentées dans la **figure 4**. Ainsi, l'activité anticoagulante anti- $X_A$  spécifique du rivaroxaban s'étendait de 25 à 334 ng.mL<sup>-1</sup> avec 2 (14%) patients situés dans la zone infra-thérapeutique (< 30 ng.mL<sup>-1</sup>) et 1 (7%) patient dans la zone supra-thérapeutique (> 300 ng.mL<sup>-1</sup>) (**Fig. 4A**). Dans le groupe de patients traités par apixaban, l'activité anti- $X_A$  spécifique de cet AOD variait de 22 à 352 ng.mL<sup>-1</sup> avec 1 patient (5%) dans la zone infra-thérapeutique et 3 (15%) patients dans la zone supra-thérapeutique (**Fig 4B**). L'activité anti-II<sub>A</sub> spécifique du dabigatran variait de 30 à 352 ng.mL<sup>-1</sup> (**Fig 4C**). L'ACT médian était de 126 [114-140], 157 [141-176] et 149 [133-189] sec dans les groupes apixaban, rivaroxaban et dabigatran respectivement (Prob(dabi>api) = 0.99, Prob(riva>api) = 0.99, Prob(dabi>riva) = 0.55). L'activité anti- $X_A$  calibrée pour l'HNF était de 1.8 [1.8-2.0], 1.6 [1.1-2.0] et 0.0 [0.0-0.0] UI.mL<sup>-1</sup> dans les groupes apixaban, rivaroxaban et dabigatran respectivement. L'ACT était corrélé de façon linéaire à la concentration résiduelle d'AOD dans les groupes apixaban (valeur moyenne du coefficient de régression linéaire  $b_1 = 0.147$ , Prob( $\beta_1 > 0$ ) = 0.99) et dabigatran ( $b_1 = 0.334$ , Prob( $\beta_1 > 0$ ) = 0.99) ; aucune corrélation n'a été retrouvée entre l'ACT et la concentration résiduelle de rivaroxaban ( $b_1 = 0.05$ , Prob( $\beta_1 > 0$ ) = 0.75) (**Figure 5A, B, C**).

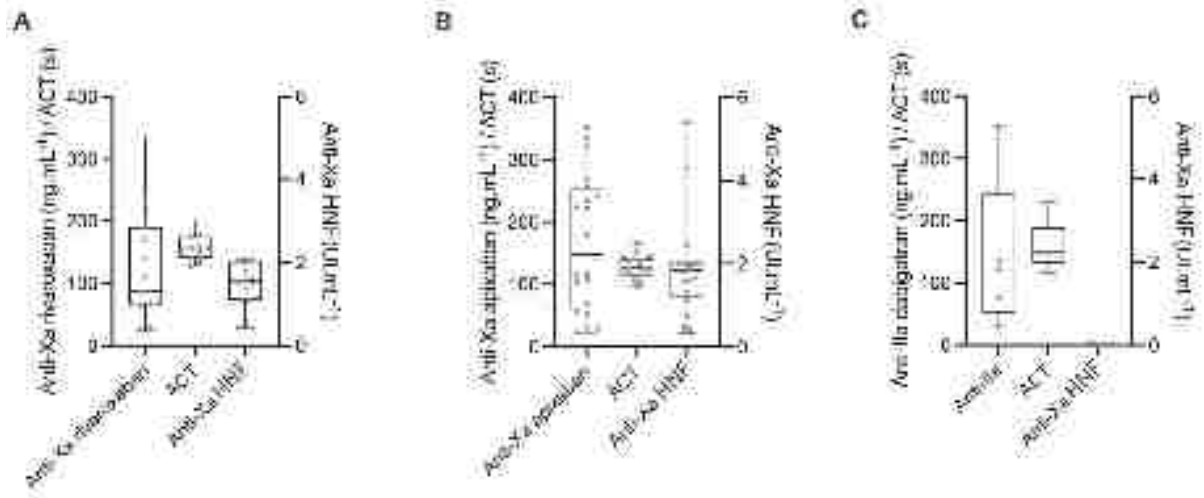


Figure 4 : activité anti- $X_A/II_A$  spécifique selon l'AOD, ACT et activité anti- $X_A$  calibrée pour l'HNF dans les groupes de patients traités par rivaroxaban (A), apixaban (B) et dabigatran (C)<sup>99</sup>.

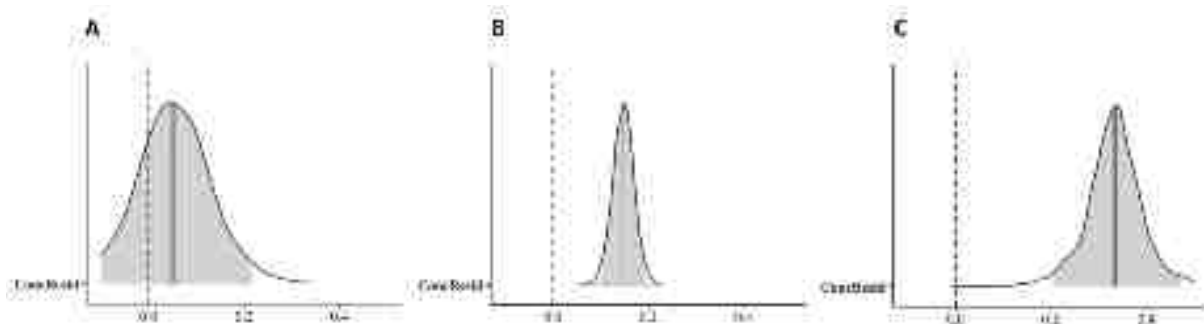


Figure 5 : courbes du facteur de corrélation ( $\beta_1$ ) entre la concentration résiduelle de rivaroxaban (A), apixaban (B) et dabigatran (C) et l'ACT respectif dans chaque groupe avant l'injection d'HNF. ( $\beta_1 = 0$  correspond à une absence d'association linéaire ; l'aire bleue représente l'intervalle de confiance à 95%).

### Effet du bolus initial d'héparine non fractionnée

La dose du bolus initial d'HNF était similaire entre les groupes, à 97 [94 - 102], 97 [87 - 100] et 100 [94 - 103] UI.kg<sup>-1</sup> dans les groupes apixaban, rivaroxaban et dabigatran respectivement (Prob(dabi>api) = 0.59, Prob(riva>api) = 0.09, Prob(dabi>riva) = 0.12).

L'ACT augmentait de 126 [104 - 147], 120 [93 - 147] et 170 [124 - 213] sec après ce bolus d'HNF dans les groupes apixaban, rivaroxaban et dabigatran respectivement. L'activité anti-X<sub>A</sub> calibrée pour l'HNF médiane augmentait de 0.73 [0.55 - 0.91], 0.59 [0.38 - 0.81] et 1.88 [1.50 - 2.22] UI.mL<sup>-1</sup> pour les groupes apixaban, rivaroxaban et dabigatran respectivement. L'augmentation de l'ACT et de l'activité anti-X<sub>A</sub> calibrée pour l'HNF était significativement plus importante après le bolus d'HNF dans le groupe de patients traités par dabigatran par rapport à ceux traités par rivaroxaban et apixaban (ACT : Prob(dabi>api) = 0.96, Prob(riva>api) = 0.37, Prob(dabi>riva) = 0.97; anti-X<sub>A</sub> : Prob(dabi>api) = 0.99, Prob(riva>api) = 0.16, Prob(dabi>riva) = 0.99) (**Figure 6A et B**).

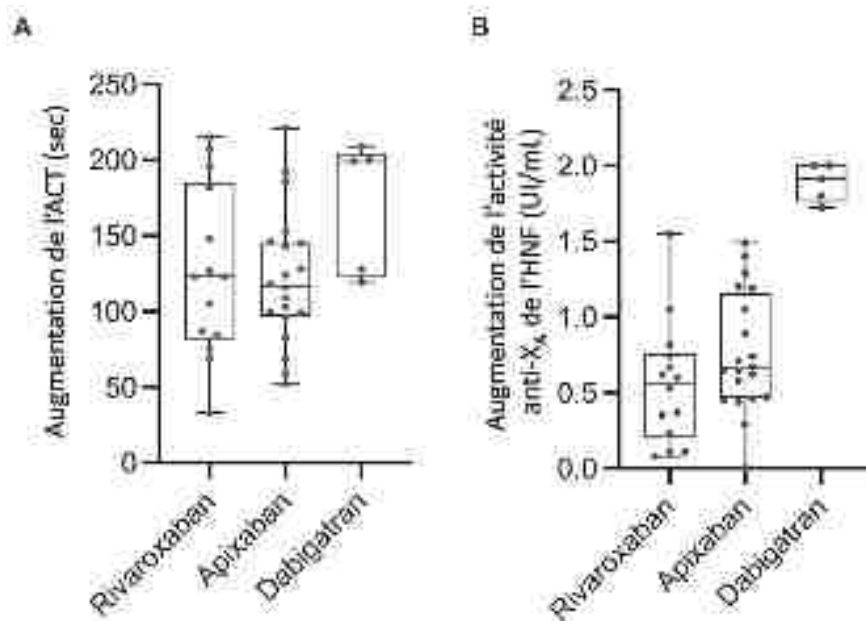


Figure 6 : augmentation de l'ACT (A) et de l'activité anti-X<sub>A</sub> calibrée pour l'HNF (B) après le bolus initial d'HNF dans les groupes rivaroxaban, apixaban et dabigatran <sup>99</sup>.

### Anticoagulation durant la procédure

La durée médiane du geste était de 80 [65 – 120] min dans le groupe rivaroxaban, 100 [86 – 120] min dans le groupe apixaban et 95 [50 – 105] min dans le groupe dabigatran, sans différence significative entre les groupes ( $\text{Prob}(\text{dabi}>\text{api}) = 0,18$ ;  $\text{Prob}(\text{riva}>\text{api}) = 0,08$ ;  $\text{Prob}(\text{dabi}>\text{riva}) = 0,48$ ).

La dose totale d'HNF administrée durant la procédure pour atteindre et maintenir un ACT supérieur à 300 sec était de 146 [129 – 195], 115 [100 – 144] et 145 [95 – 153] UI.kg<sup>-1</sup> dans les groupes apixaban, rivaroxaban et dabigatran respectivement. Les patients traités par rivaroxaban recevaient significativement moins d'HNF que les patients traités par apixaban ( $\text{Prob}(\text{api}>\text{riva}) = 0,99$ ) ; il n'y avait pas de différence significative entre les groupes apixaban et dabigatran ( $\text{Prob}(\text{api}>\text{dabi}) = 0,90$ ).

L'ACT maximal atteint durant la procédure était de 330 [311-355], 322 [294-335] et 357 [349-363] sec pour les groupes rivaroxaban, apixaban et dabigatran respectivement. L'ACT maximal était significativement plus haut chez les patients traités par dabigatran que ceux traités par apixaban ( $\text{Prob}(\text{dabi}>\text{api}) = 0,92$ ) ; il n'y avait pas de différence significative entre les groupes rivaroxaban et apixaban ( $\text{Prob}(\text{riva}>\text{api}) = 0,89$ ) ou entre les groupes dabigatran et rivaroxaban ( $\text{Prob}(\text{dabi}>\text{riva}) = 0,71$ ) (**Figure 7**).

L'activité anti-X<sub>A</sub> HNF maximale durant la procédure était de 2.8 [2.6-3.0], 2.2 [2.0-2.4] et 2.0 [1.8-2.0] UI.mL<sup>-1</sup> dans les groupes apixaban, rivaroxaban et dabigatran respectivement. L'activité anti-X<sub>A</sub> calibrée pour l'HNF maximale était significativement plus importante chez les patients traités par apixaban que les deux autres groupes ( $\text{Prob}(\text{api}>\text{dabi}) = 0,99$ ,  $\text{Prob}(\text{api}>\text{riva}) = 0,99$ ,  $\text{Prob}(\text{riva}>\text{dabi}) = 0,90$ ).



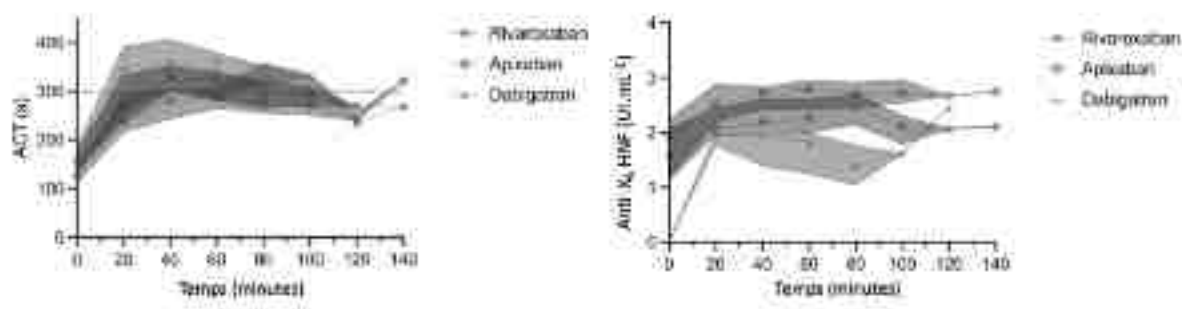


Figure 7 : évolution de l'ACT et de l'activité anti-XA HNF durant la procédure.

Les résultats sont exprimés en médiane et écart interquartile <sup>99</sup>.

#### Corrélation entre l'ACT et l'activité anti-X<sub>A</sub> HNF durant la procédure juste après le bolus initial d'HNF

Durant la procédure, l'augmentation de l'ACT était corrélée à l'augmentation de l'activité anti-X<sub>A</sub> HNF calibrée pour l'HNF. Ainsi, pour une augmentation de l'ACT de 100 sec, l'activité anti-X<sub>A</sub> HNF augmentait de 0.36 [0.27-0.43], 0.49 [0.40-0.59] et 0.89 [0.66-1.11] UI.mL<sup>-1</sup> dans les groupes rivaroxaban, apixaban et dabigatran respectivement. Ainsi, l'augmentation de l'activité anti-X<sub>A</sub> HNF était significativement plus importante chez les patients traités par dabigatran que dans les autres groupes (Prob(dabi>api) = 0.99 ; Prob(api>riva) = 0.68 ; Prob(dabi>riva) = 0.99).

#### Complications postopératoires

Au décours de la procédure, un patient a présenté une complication hémorragique (**tableau 5**). Ce patient était traité par apixaban et a présenté un saignement de la sphère ORL ayant nécessité une nouvelle anesthésie générale pour réaliser une exploration endoscopique ORL et digestive supérieure. La concentration résiduelle d'apixaban était de 116.3 ng.mL<sup>-1</sup>. La dose totale d'HNF

administrée durant la procédure était de 15000 UI correspondant à 221 UI.kg<sup>-1</sup>. L'activité anti-X<sub>A</sub> HNF maximale était de 2.74 UI.mL<sup>-1</sup> et l'ACT maximal atteint était de 357 sec.

A noter l'absence de complication thromboembolique.

<b>AOD</b>	<b>Clinique</b>	<b>Conséquences</b>	<b>[AOD]<sub>résiduelle</sub></b>	<b>Dose totale HNF</b>	<b>anti-X<sub>A</sub> HNF et ACT<sub>max</sub></b>
Apixaban	Saignement sphère ORL	AG pour exploration endoscopique	116,3 ng.mL <sup>-1</sup>	15000 UI (221 UI.kg <sup>-1</sup> )	2.74 UI.mL <sup>-1</sup> 357 sec

*Tableau 5 : données clinico-biologiques du patient présentant une complication*

## DISCUSSION

Notre étude porte sur l'influence de la poursuite du traitement par AOD sur les paramètres biologiques d'hémostase utilisés habituellement pour monitorer l'anticoagulation par HNF avant et pendant une procédure d'ablation de FA par cathétérisme.

### Principaux résultats

Nos principaux résultats sont les suivants :

- Le niveau résiduel d'anticoagulation lié au traitement AOD est très variable à l'arrivée en salle de cathétérisme avec certains patients en dehors de la fenêtre thérapeutique ;
- L'ACT en début de procédure est corrélé de façon linéaire avec les concentrations résiduelles d'apixaban et de dabigatran ; cette corrélation n'est pas retrouvée pour le rivaroxaban. De plus, l'ACT est significativement plus bas dans le groupe de patients traités par apixaban ;
- Durant la procédure, on constate une corrélation linéaire entre l'ACT et l'activité anti-X<sub>A</sub> (HNF), mais l'ACT augmente plus lentement que l'activité anti-X<sub>A</sub> (HNF) dans les groupes apixaban et rivaroxaban par rapport aux patients traités par dabigatran ;
- La dose totale d'HNF administrée pour atteindre et maintenir un ACT supérieur à 300 sec est significativement plus élevée dans le groupe apixaban conduisant à une activité anti-X<sub>A</sub> de l'HNF supérieure dans ce groupe ; cela suggère que l'utilisation de l'ACT pour monitorer l'administration d'HNF durant la procédure induit un surdosage d'HNF dans ce groupe de patients.

### Niveau d'anticoagulation résiduel

A l'arrivée en salle de cathétérisme, le niveau d'anticoagulation résiduel lié à l'AOD est très variable dans notre étude, et ce, dans les trois groupes de traitement. Certains patients ont ainsi des niveaux infra-thérapeutiques et ne bénéficient alors pas du maintien du traitement sur le

risque thromboembolique inhérent à la procédure. A l'inverse, certains patients sont dans la zone supra-thérapeutique les exposant alors à un risque hémorragique. Les données pharmacologiques des AOD présentées par les laboratoires concluent à une faible variabilité interindividuelle, notamment pour le rivaroxaban et l'apixaban ; à noter que certaines situations comme une insuffisance rénale ou hépatique peuvent expliquer une modification de la pharmacocinétique chez ces patients <sup>100-105</sup>. Dans notre étude, nous n'avons relevé aucune insuffisance rénale chronique pouvant expliquer cette variabilité. De plus, l'hospitalisation du patient la veille de la procédure permettait l'administration de l'AOD par l'équipe médicale ; l'intervalle entre la dernière prise de l'AOD et le prélèvement initial lors de la procédure était alors connu. Néanmoins, l'observance antérieure à l'hospitalisation reposait sur les déclarations du patient et pouvait donc induire un biais.

L'ACT basal, mesuré juste avant l'injection d'HNF, pourrait être utilisé pour détecter les patients en dehors de la fenêtre thérapeutique avec les AOD. Néanmoins, nos résultats indiquent que l'ACT est corrélé de façon linéaire avec la concentration basale d'apixaban et de dabigatran, mais pas avec la concentration basale de rivaroxaban. De plus, l'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour déterminer un seuil optimal pour l'ACT afin de détecter une concentration basale supérieure à 300 ng.mL<sup>-1</sup> ou inférieure à 30 ng.mL<sup>-1</sup>. Dincq *et al.* ont également observé une corrélation entre l'ACT et la concentration de dabigatran dans une étude *in vitro*, alors qu'ils n'ont observé qu'un faible effet de la concentration de rivaroxaban ou d'apixaban sur l'ACT <sup>106</sup>. Martin *et al.* ont également observé une bonne corrélation *in vitro* entre les valeurs de l'ACT et les concentrations de dabigatran, mais pas pour les deux autres AOD ; l'ACT était plus long avec le dabigatran et plus court avec l'apixaban à des concentrations similaires <sup>107</sup>. Yamaji *et al.* ont observé que l'ACT mesuré avant toute dose d'HNF est plus élevé pour les patients traités par dabigatran, ce qui suggère une sensibilité moindre du dosage de l'ACT pour les autres AOD <sup>108</sup>.

Compte tenu de la variabilité importante de la concentration d'AOD associé à un manque de reproductibilité de l'ACT pour détecter cette variabilité, et notamment en raison de l'absence de corrélation entre l'ACT et la concentration de rivaroxaban, il pourrait être intéressant de proposer

une mesure spécifique de la concentration de l'AOD en début de procédure afin de guider le clinicien sur une éventuelle adaptation de l'anticoagulation per-procédurale.

Il existe une interférence entre l'analyse de l'activité anti-X<sub>A</sub> calibrée pour l'HNF et la présence des anti-X<sub>A</sub> oraux. En effet, la figure 4 met en évidence une activité anti-X<sub>A</sub> calibrée pour l'HNF à T0 non nulle dans les groupes de patients traités par apixaban et rivaroxaban. La méthode actuelle de surveillance de l'héparinothérapie est basée sur le dosage chromogénique du facteur X<sub>A</sub> calibrée pour l'HNF <sup>109, 110</sup> et l'activité anti-X<sub>A</sub> spécifique du rivaroxaban et de l'apixaban reflète de manière sûre le niveau d'anticoagulation de ces deux AOD, respectivement <sup>77, 111</sup>. Cependant, la présence simultanée de ces molécules interfère avec la mesure de l'activité anti-X<sub>A</sub> de l'HNF de manière imprévisible ; ainsi, le monitoring du niveau d'anticoagulation par l'HNF sur la base de ce seul paramètre n'est pas fiable <sup>112</sup>. Le dabigatran, par son effet anti-II<sub>A</sub>, n'interfère pas avec le dosage anti-X<sub>A</sub> de l'HNF ; ce paramètre pourrait alors être utilisé pour contrôler le niveau d'anticoagulation de l'HNF, bien que la détermination d'un seuil approprié puisse être difficile étant donné la variabilité importante du niveau de base de l'anticoagulation résiduelle par le dabigatran.

#### Effet des boli d'héparine non fractionnée

Le bolus initial d'HNF augmente l'ACT et l'activité anti-X<sub>A</sub> dans tous les groupes. Cependant, bien que la dose d'HNF soit standardisée par rapport au poids du patient, celle-ci n'a pas entraîné une augmentation similaire de ces deux paramètres dans les trois groupes. Le bolus d'HNF a induit une augmentation plus importante de l'activité anti-X<sub>A</sub> chez les patients traités par dabigatran que chez ceux traités par les deux autres AOD. En outre, l'augmentation de l'activité anti-X<sub>A</sub> était très variable d'un patient à l'autre, en particulier chez les patients traités par rivaroxaban et apixaban. Zeljovic *et al.* ont également observé une proportion plus faible de patients atteignant l'ACT cible dans les groupes apixaban et rivaroxaban que dans les groupes warfarine et dabigatran après le bolus initial de 100 UI par kg d'HNF <sup>93</sup>. Récemment, l'étude de Payne *et al.* a conclu que les patients sous AOD nécessitaient des doses d'héparine significativement plus élevées pour atteindre un ACT

thérapeutique (bolus initial de 150 UI par kg) que les patients sous AVK, mais qu'il n'y avait pas de différence de dose d'HNF entre les différents AOD <sup>113</sup>. Cependant, l'étude de Payne *et al.* souffre d'un protocole non standardisé pour la gestion de l'HNF intraprocédurale, la dose et le moment de l'injection étant laissés à l'appréciation de l'équipe de prise en charge.

#### Anticoagulation durant la procédure

L'ACT cible de 300 sec actuellement utilisé a été défini dans des études historiques chez des patients traités par des antagonistes de la vitamine K, puis extrapolé aux patients traités par des AOD ; ces études ont observé une incidence plus faible de thrombi dans les cavités cardiaques gauches avec ce seuil <sup>38, 76, 114, 115</sup>. Dans notre étude, la dose totale d'HNF administrée pendant la procédure pour maintenir un ACT > 300 sec était significativement plus élevée chez les patients traités par apixaban que chez ceux traités par rivaroxaban. En outre, l'ACT maximal dans ce groupe avait tendance à être plus faible, alors que l'activité anti-X<sub>A</sub> maximale était significativement plus élevée. L'ACT basal était plus faible chez les patients traités par apixaban et l'ACT semble augmenter plus lentement que l'activité anti-X<sub>A</sub> HNF dans ce groupe par rapport à d'autres AOD, en particulier le dabigatran. Ces résultats confirment que l'interférence de l'apixaban sur l'ACT a entraîné l'injection d'une plus grande quantité d'HNF, ce qui a conduit à une activité anti-X<sub>A</sub> plus élevée et, éventuellement, à un niveau d'anticoagulation durant la procédure suprathérapeutique. La seule complication hémorragique est survenue chez un patient traité par apixaban qui a reçu une dose élevée d'HNF pour atteindre la cible thérapeutique. Cela indique que ces interférences peuvent conduire à un surdosage d'HNF et à des complications hémorragiques. D'autres études ont également conclu qu'une dose plus élevée d'HNF est nécessaire pour obtenir un ACT supérieur à 300 sec chez les patients traités par AOD ; par ailleurs, une dose plus importante est nécessaire chez les patients traités par rivaroxaban et apixaban par rapport au dabigatran <sup>68, 87, 92, 93, 108, 116, 117</sup>. Dans notre étude, l'augmentation de l'ACT au cours de la procédure est corrélée à l'augmentation de l'activité anti-X<sub>A</sub> de l'HNF, ce qui est en accord avec l'étude de Benali *et al.* où l'ACT et l'activité anti-X<sub>A</sub> sont non seulement bien corrélés chez les patients traités

par AVK, mais aussi par AOD ; néanmoins, l'association est moins forte en cas de traitement par AOD <sup>116</sup>. Ainsi, l'ACT semble être pertinent dans la détection des boli d'héparine, mais avec une réponse différente selon les AOD. Plutôt qu'un seuil absolu, il peut être utile de définir une augmentation spécifique de l'ACT à atteindre pour quantifier l'effet de l'HNF pendant l'intervention. Cependant, il est difficile de définir l'augmentation optimale de l'ACT pour garantir une anticoagulation adéquate, car le niveau de base de l'anticoagulation par AOD est très variable. La méta-analyse de Briceno *et al.* a identifié de nombreux protocoles d'administration de l'HNF guidée par l'ACT pendant la procédure d'ablation de FA, mais n'avait pas pour objectif principal de clarifier le protocole d'héparinisation <sup>76</sup>. Il est intéressant de noter que dans l'étude de Yamaji *et al.* <sup>108</sup>, la dose du bolus initial d'héparine a été calculée en utilisant la valeur de l'ACT avant le début du geste, l'âge, le sexe et le poids corporel ; ensuite, une perfusion héparinée continue a été administrée pour maintenir l'ACT supérieur à 300 sec. Les auteurs n'ont observé aucune complication thromboembolique et un faible taux d'incidence de complications hémorragiques. Une enquête mondiale a montré que 78 % des 777 centres utilisaient une administration d'héparine guidée par l'ACT pour atteindre 250-350 sec, mais aucun rapport n'a évalué le protocole d'héparinisation optimal basé sur l'ACT <sup>52</sup>.

### Mise en perspective

Martin *et al.* propose différentes solutions dans la gestion de l'anticoagulation chez les patients sous AOD <sup>118</sup> :

- L'interruption de l'AOD suffisamment longtemps avant le geste afin de revenir à une situation où l'anticoagulation est uniquement le résultat de l'effet de l'héparine pourrait sembler commode, mais n'est pas envisageable en raison des preuves de la supériorité de la non interruption de l'AOD ;
- Utiliser la mesure de l'activité anti-X<sub>A</sub> spécifique de l'HNF chez les patients sous dabigatran et le temps de thrombine chez les patients sous apixaban et rixaroxaban. Néanmoins, ces

mesures biologiques sont longues et ne sont pas adaptées à un monitoring « en temps réel » nécessaire durant la procédure d'ablation de FA ;

- Utiliser un antidote spécifique de l'AOD considéré afin d'obtenir une mesure fiable de l'ACT. Mais le résultat obtenu ne mesurerait pas le niveau d'anticoagulation globale, tenant compte de l'effet de l'AOD et de l'HNF <sup>119</sup>.

Une stratégie combinée, utilisant notamment une catégorisation du patient en infra-, supra-, ou dans la fourchette thérapeutique à l'état basal ainsi qu'un ACT cible (absolu ou relatif), ou une activité anti-II<sub>A</sub> pour le dabigatran, pourrait être intéressante mais nécessiterait une validation scientifique supplémentaire avant d'être utilisée en clinique. Il pourrait être plus approprié de cibler une valeur d'ACT plus basse pour les patients traités par apixaban afin d'éviter un surdosage en HNF.

Notre étude présente certaines limites, car la petite population incluse dans l'étude n'a pas permis de définir un seuil optimal d'ACT correspondant à une concentration résiduelle d'AOD dans la fenêtre thérapeutique au début de la procédure. Nous avons dû arrêter les inclusions en 2020 en raison de l'épidémie de SARS-CoV-2 à Strasbourg qui a entraîné l'arrêt de toutes les procédures non essentielles, y compris les procédures d'ablation de FA. Nous avons connu plusieurs vagues importantes jusqu'à la mi-2021, ce qui a considérablement modifié notre calendrier par la suite. Seuls cinq patients étaient traités par dabigatran, ce qui réduit significativement la puissance de l'analyse réalisée dans ce groupe. Le dabigatran est moins utilisé en France en raison de ses interactions médicamenteuses (notamment avec l'amiodarone) et de son élimination rénale qui peut être altérée en cas d'insuffisance rénale, fréquemment retrouvée dans la population âgée <sup>120</sup>. Cette étude n'étant qu'observationnelle, nous n'avons pas pu réaliser d'analyse complémentaire de l'hémostase.

Finalement, il existe différentes méthodes permettant de distinguer les effets anticoagulants de l'héparine et de l'AOD simultanément présents. En effet, il est possible de neutraliser les AOD *in vitro* par différents procédés <sup>121, 122</sup>. Une autre technique est d'utiliser un traitement par



héparinase qui permet, au contraire, d'éliminer l'effet de l'héparine ; il est alors possible d'en déduire son effet par la différence de mesure avant et après traitement par héparinase <sup>119</sup>. Ainsi, il est possible d'obtenir une valeur d'activité anti-X<sub>A</sub> liée à l'HNF tout en s'affranchissant de l'interférence générée par les anti-X<sub>A</sub> oraux ; leur utilisation pourrait être intéressante et nous permettrait de définir un seuil d'anticoagulation précis.

## CONCLUSION

Notre étude rapporte un niveau d'anticoagulation basal très variable sous AOD. Néanmoins, avant la première administration d'héparine, l'ACT est corrélé à la concentration d'apixaban et de dabigatran, mais cette corrélation n'est pas observée sous rivaroxaban.

Un bolus d'HNF permet une augmentation de l'ACT et de l'activité anti-X<sub>A</sub> de l'HNF, mais de façon variable selon le traitement par AOD ; ainsi, l'ACT augmente plus lentement que l'activité anti-X<sub>A</sub> calibrée pour l'HNF chez les patients traités par apixaban. L'objectif d'ACT supérieur à 300 sec durant la procédure conduit à une administration accrue d'HNF, notamment dans le groupe apixaban. Cela peut alors conduire à un surdosage en héparine et donc à un risque hémorragique. Les données concernant le dabigatran doivent être interprétées avec précaution en raison du peu de patients dans ce groupe de traitement.

En conclusion, bien que la population d'étude soit faible, notre étude nous interpelle sur la question de la gestion optimale de l'anticoagulation par HNF durant la procédure d'ablation de FA et souligne ainsi les limites de l'ACT. A ce jour, bien que l'ACT reste le paramètre biologique validé pour le suivi de l'anticoagulation, des études complémentaires sont nécessaires afin de déterminer un protocole intégrant notamment le niveau d'anticoagulation résiduel et des seuils variables d'ACT selon le traitement par AOD.

VU

Strasbourg, le. 06/11/2023.

Le président du jury de thèse

Professeur P. M. MERTES



VU et approuvé

Strasbourg, le. 09 NOV. 2023

Le Doyen de la Faculté de  
Médecine, Maieutique et Sciences de la Santé  
Professeur Jean SIBILIA



**ANNEXES**

*Annexe 1 : article original*

***JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE – Article*****STUDY OF MODIFICATIONS INDUCED BY CONTINUED DIRECT ORAL ANTICOAGULANT THERAPY DURING ATRIAL FIBRILLATION ABLATION PROCEDURES ON STANDARD HEMOSTASIS PARAMETERS**

**Marie Muller<sup>1</sup>, Julien Godet<sup>2</sup>, Xavier Delabranche<sup>1</sup>, Laurent Sattler<sup>3</sup>, David Millard<sup>1</sup>, Halim Marzak<sup>4</sup>, Paul Michel Mertes<sup>1</sup>, Annick Steib<sup>1</sup>, Lelia Grunebaum<sup>3</sup>, Laurence Jesel<sup>4,5,†</sup> and Charles Ambroise Tacquard<sup>1,\*</sup>**

1. Department of Anesthesia and Intensive Care, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

2. Groupe Méthodes en Recherche Clinique (GMRC), Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Hôpital Civil, 67000 Strasbourg, France

3. Laboratoire d'Hématologie, Unité Hémostase, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

4. Service de Cardiologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

5. UMR 1260 INSERM Nanomedecine Regenerative, CRBS, Strasbourg University, 67200 Strasbourg

\* Correspondence: [charlesambroise.tacquard@chru-strasbourg.fr](mailto:charlesambroise.tacquard@chru-strasbourg.fr)

† These authors contributed equally to this work.

**Citation:** Muller, M.; Godet, J.; Delabranche, X.; Sattler, L.; Millard, D.; Marzak, H.; Mertes, P.M.; Steib, A.; Grunebaum, L.; Jesel, L.; et al. Study of Modifications Induced by Continued Direct Oral Anticoagulant Therapy during Atrial Fibrillation Ablation Procedures on Standard Hemostasis Parameters. *J. Clin. Med.* **2023**,*12*,2236. <https://doi.org/10.3390/jcm12062236>

Academic Editor: Carlo Rostagno

Received: 14 January 2023 Revised: 5 March 2023 Accepted: 11 March 2023 Published: 14 March 2023

**Copyright:** © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:**

Background: Unfractionated heparin (UFH) is used as an anticoagulant during the atrial fibrillation (AF) ablation procedure to prevent the occurrence of thromboembolic events. Guidelines recommend an activated clotting time (ACT) greater than 300 s (s) based on studies of patients treated with vitamin K antagonist (VKA) for their AF. However, direct oral anticoagulants (DOACs) have supplanted VKAs in AF and are now used as first-line therapy. It is recommended not to interrupt them during the procedure, which could interfere with the ACT measures.

Objective: To assess the real-life relationship between ACT, DOAC concentrations, and UFH anti-Xa activity in patients treated by uninterrupted DOAC therapy.

Methods: We conducted a single-center retrospective study. We analyzed consecutive patients with AF who underwent catheter ablation under DOAC therapy. Results: In total, 40 patients were included, including 15 (37.5%), 20 (50.0%), and 5 (12.5%) on rivaroxaban, apixaban, and dabigatran, respectively. Baseline ACT was significantly lower in the apixaban group. ACT was linearly correlated with the residual concentration of apixaban and dabigatran but not with rivaroxaban. After UFH injection, ACT was linearly correlated with the anti-Xa activity, regardless of DOAC. Patients in the apixaban group received a higher total dose of UFH during the procedure to achieve a target ACT > 300 s, which resulted in significantly higher anti-Xa activity during the procedure.

Conclusion: Our results raise the question of optimal management of intra-procedural heparin therapy and highlight the limitations of the ACT test, particularly in patients on apixaban.

**Keywords:** atrial fibrillation ablation; heparin; ACT; direct oral anticoagulant; anti-Xa

## 1. Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac rhythm disorder, and its incidence is constantly increasing [1,2]. Catheter ablation has become the gold standard in the treatment of AF [3]. In addition to the inherent bleeding risk of the procedure, thromboembolic complications are a concern because of the presence of catheters in the heart chambers that can induce blood clot formation. Careful management of periprocedural anticoagulation is therefore essential. The current recommendation of the European Society of Cardiology states that oral anticoagulation is required at least one month before and two months after the ablation [4]. Additional anticoagulation with unfractionated heparin (UFH) is required during the procedure. The combination of an oral anticoagulant and heparin may increase the risk of bleeding. The activated clotting time (ACT) is used to monitor the effectiveness of intraprocedural anticoagulation. Data on anticoagulation management and ACT monitoring during the procedure have been obtained in patients treated with vitamin K antagonists (VKAs) [5,6]. Since 2009, direct oral anticoagulants (DOACs) have been increasingly used as first-line therapy for AF. However, guidelines for ACT goal and heparin management during AF ablation have been directly extrapolated from VKAs to DOAC patients. Several studies have shown that uninterrupted DOAC during AF ablation was a safe and efficient strategy. When patients receive DOACs, higher doses of UFH seem to be required to achieve an ACT > 300 as recommended, with differences between DOAC molecules [7–10]. The reliability of ACT to manage optimal anticoagulation during AF ablation is therefore questionable. The baseline anticoagulation state when DOAC is continued until the day of ablation is not reproducible between patients, and ACT is disturbed by the presence of DOAC and is not correlated to the DOAC concentration [11,12]. In view of these considerations, the present study aims to clarify the impact of uninterrupted direct oral anticoagulant therapy during atrial fibrillation ablation procedures on standard hemostasis parameters.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Design and Procedure Protocol

We conducted a retrospective, single-center, observational study at the University Hospital of Strasbourg. The protocol was approved by the ethics committee of the Strasbourg medical school (CE-2020-25).

Patients referred in our center for AF catheter ablation between February 2019 and June 2021 were included. Direct oral anticoagulants (DOACs – rivaroxaban, apixaban, or dabigatran) were uninterrupted until the day of the AF ablation procedure, and hemostasis exploration before and during the procedure was evaluated. The last dose of DOAC was taken the evening before the procedure for rivaroxaban and the morning of the procedure for apixaban and dabigatran. Patients were included if they continued DOAC therapy until the procedure. They were excluded if they stopped their treatment before the procedure or if they were on VKA. Only patients scheduled first in the program were included to allow for extemporaneous hemostasis analysis by the laboratory and to guarantee a homogeneous population in relation with the pharmacokinetic of the DOAC.

This procedure was routinely performed under general anesthesia in the interventional cardiology unit.

The standard of care protocol for all patients with DOAC therapy maintained until the AF ablation procedure in our unit included the following blood sampling at the beginning of the procedure for specific anti-Xa/IIa activity, calibrated anti-Xa activity for UFH [13], and ACT. After heparin injection, ACT and UFH anti-Xa activity were assessed every 20 min until the end of the procedure. The first bolus of unfractionated heparin was injected immediately after transseptal puncture ( $100 \text{ IU.kg}^{-1}$ ) according to HRS/EHRA/ECAS guidelines [13]. During the procedure, additional boluses of UFH ( $50 \text{ IU.kg}^{-1}$ ) were administered to achieve an ACT greater than 300 s, if necessary. Transesophageal echocardiography was routinely performed to search for intracavitary thrombus and to guide transseptal puncture.

All blood tests were performed by the hemostasis laboratory. ACT was measured using a Hemochron Signature Elite system (Werfen). Anti-Xa activity (UHF and rivaroxaban, apixaban) was measured by a chromogenic anti-Xa assay (STA-Liquid anti-Xa, Stago, Asnières sur Seine, France) with a specific calibration for each molecule (STA-R Max, Stago, Asnières sur Seine, France). Anti-IIa activity (dabigatran) was measured by a chronometric assay using thrombin time (Hemoclot Thrombin Inhibitors, Hyphen Biomed) with a specific calibrator (STA-R Max, Stago, Asnières sur Seine, France).

## *2.2. Data Collection*

For each patient, data collected from the medical record included: age, body mass index (BMI), type and dose of oral anticoagulant, time of last DOAC intake, type of AF, CHA2DS2-VAsc score, Cockcroft–Gault renal function, comedication such as antiplatelet agents, and postoperative complications.

## *2.3. Statistical Analysis*

The statistical analysis of the anonymized data was carried out using R software version 4.2.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Qualitative data were expressed as frequencies and proportions. Quantitative variables were described by their median and interquartile range (IQR). Linear associations were determined using Bayesian generalized linear models (glm) (rstanarm package). Posterior distribution summaries were retrieved (MCMC output including mean, median, quantiles, Gelman–Rubin convergence statistic, number of effective samples) using MCMCvis package. Posterior probabilities higher than 0.975 or lower than 0.025 were used as a threshold to determine differences between groups or to demonstrate linear associations between quantitative variables.

The association between two variables was quantified by the posterior probability distribution of the ( $\beta_1$ ) coefficient of the linear regression model ( $\beta_1 = 0$  corresponds to an absence of linear association).

### 3. Results

#### 3.1. Population and Procedural Characteristics

Forty patients referred for AF catheter ablation were included. The patients' characteristics are described in Table 1. Only one (2.5%) patient was treated with both DOAC and clopidogrel. The times since the last DOAC intake were 4 (3–5), 18 (15–21), and 5 (4–7) h before the procedure for apixaban, rivaroxaban, and dabigatran, respectively.

Characteristics	Variables	Cohort (n = 40)
Demographics	Sex (Male)	22 (55)
	Age (years)	68 [55-71]
	BMI (kg.m <sup>-2</sup> )	27 [24-31]
	CHA2DS2-VASC score	2 [0-3]
	eGFR mL.min <sup>-1</sup> .1.73 m <sup>-2</sup>	75 [62-91]
Type of heart rhythm disorder	Paroxysmal AF	24 (60)
	Persistent/permanent AF	16 (40)
	Left ventricular ejection fraction (%)	65 [56-70]
	Indexed left atrium surface (mL.m <sup>2</sup> )	47 [38-62]
DOAC treatment	Rivaroxaban	15 (37.5)
	Apixaban	20 (50.0)
	Dabigatran	5 (12.5)

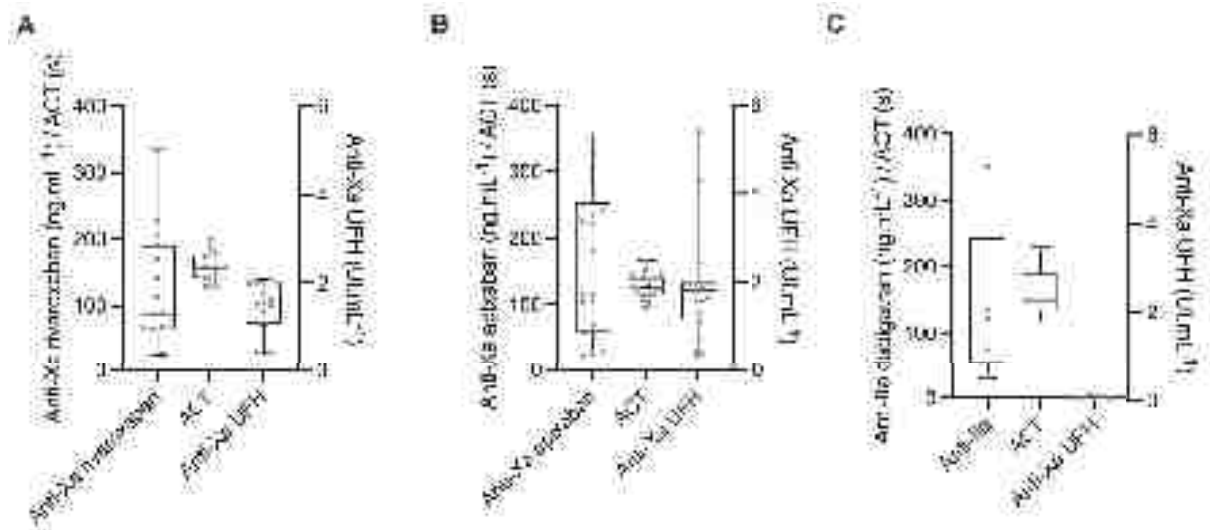
**Table 1.** Patient characteristics, anticoagulant treatment, and type of heart rhythm disorder. Continuous variables are expressed as median [interquartile range] and categorical variables by n (%). BMI = body mass index; eGFR = estimated glomerular filtration rate; DOAC: direct oral anticoagulation.

#### 3.2. Baseline Anticoagulation State

The anticoagulation level before the first bolus of unfractionated heparin (UFH) is shown in @ 1. The specific anti-Xa activity for rivaroxaban ranged from 25 to 334 ng.mL<sup>-1</sup> with two (14%) patients under the therapeutic threshold (<30 ng.mL<sup>-1</sup>) and one (7%) with a supratherapeutic value (>300 ng.mL<sup>-1</sup>) (**Figure 1A**). In the apixaban group, the anti-Xa activity for apixaban ranged from 22 to 352 ng.mL<sup>-1</sup>, with one (5%) patient under the therapeutic threshold and three (15%) patients with a supratherapeutic value (**Figure 1B**). The anti-IIa activity for dabigatran ranged from 30 to 351 ng.mL<sup>-1</sup> (**Figure 1C**). Baseline ACTs were at 157 (141–176), 126 (114–140), and 149 (133–189) seconds for rivaroxaban, apixaban, and dabigatran, respectively (Prob (dabi > api) = 0.99, Prob (riva > api) = 0.99, Prob (dabi > riva) = 0.55). Anti-Xa (UFH) activities were 1.6 (1.1–2.0), 1.8 (1.8–2.0), and 0.0 (0.0–0.0)



UI.mL<sup>-1</sup> for rivaroxaban, apixaban, and dabigatran, respectively. Baseline ACT was linearly associated with the residual concentration of DOAC for apixaban (mean value of the linear regression coefficient  $b_1 = 0.147$ , Prob ( $\beta_1 > 0$ ) = 0.99) and dabigatran ( $b_1 = 0.334$ , Prob ( $\beta_1 > 0$ ) = 0.99) but not for rivaroxaban ( $b_1 = 0.05$ , Prob ( $\beta_1 > 0$ ) = 0.75).

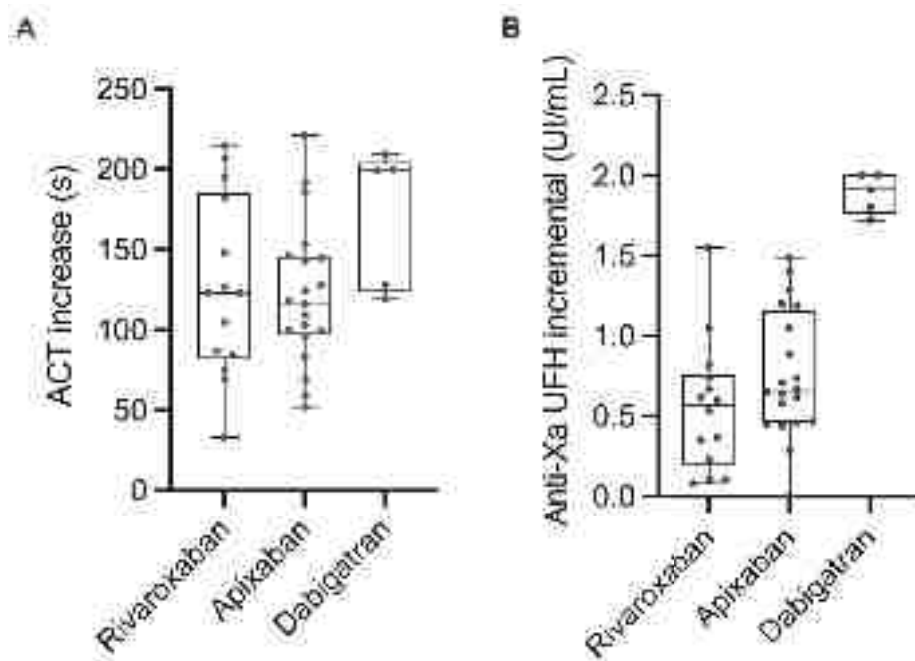


**Figure 1.** Specific anti-Xa/IIa activity, activated clotting time (ACT), and anti-Xa activity calibrated for unfractionated heparin (UFH) in patients treated with either rivaroxaban (A), apixaban (B), or dabigatran (C).

### 3.3. Effect of the Initial Bolus of UFH

The dose of the initial bolus of UFH was similar between groups at 97 (94–102), 97 (87–100), and 100 (94–103) UI.kg<sup>-1</sup> for apixaban, rivaroxaban, and dabigatran, respectively (Prob (dabi > api) = 0.59, Prob (riva > api) = 0.09, Prob (dabi > riva) = 0.12).

The ACT increased by 126 (104–147), 120 (93–147), and 170 (124–213) seconds for apixaban, rivaroxaban, and dabigatran, respectively, after the initial bolus of UFH. Median anti-Xa activity after UFH bolus increased by 0.73 (0.55–0.91), 0.59 (0.38–0.81), and 1.88 (1.50–2.22) IU.mL<sup>-1</sup> for apixaban, rivaroxaban, and dabigatran, respectively. ACT tended to increase more and anti-Xa activity increased significantly more after the initial bolus of UFH in patients treated with dabigatran than in those treated with rivaroxaban or apixaban (ACT: Prob (dabi > riva) = 0.97; Prob (dabi > api) = 0.96; Prob (riva > api) = 0.37; anti-Xa: Prob (dabi > api) = 0.99; Prob (dabi > riva) = 0.99; Prob (riva > api) = 0.16) (Figure 2A, B).

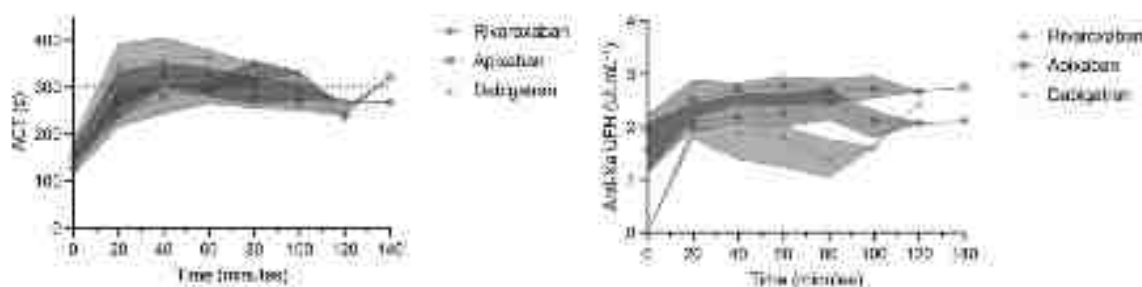


**Figure 2.** Increase in ACT (A) and UFH anti-Xa activity (B) after the initial bolus of UFH in patients treated with rivaroxaban, apixaban, or dabigatran.

### 3.4. Anticoagulation during the Procedure

The median duration of the procedure was 80 (65–120) minutes in the rivaroxaban group, 100 (86–120) minutes in the apixaban group, and 95 (50–105) minutes in the dabigatran group. Procedure duration was not statistically different between DOACs (Prob (dabi > api) = 0.18; Prob (riva > api) = 0.08; Prob (dabi > riva) = 0.48). The total dose of UFH administered during the procedure to achieve and maintain an ACT > 300 s was 146 (129–195) UI, 115 (100–144) UI, and 145 (95–153) UI.kg<sup>-1</sup> in the apixaban, rivaroxaban, and dabigatran group, respectively. Patients treated with apixaban received significantly more UFH than patients treated with rivaroxaban (Prob (api > riva) = 0.99), while there was no significant difference between patients treated with apixaban and dabigatran (Prob (api > dabi) = 0.90).

Maximal ACTs during the procedure were 322 (294–335), 330 (311–355), and 357 (349–363) seconds in patients treated with apixaban, rivaroxaban, and dabigatran, respectively. The maximal ACT tended to be higher in patients treated with dabigatran vs. apixaban (Prob (dabi > api) = 0.92) and was not different between rivaroxaban and apixaban (Prob (riva > api) = 0.89) or between dabigatran and rivaroxaban (Prob (dabi > riva) = 0.71) (**Figure 3**).



**Figure 3.** Evolution of activated clotting time (ACT) and unfractionated heparin (UFH) anti-Xa activity during the procedure. Results are expressed as median and interquartile range.

The maximal anti-Xa activity during the procedure was 2.8 (2.6–3.0), 2.2 (2.0–2.4), and 2.0 (1.8–2.0) IU.mL<sup>-1</sup> in patients treated with apixaban, rivaroxaban, and dabigatran, respectively. Maximal anti-Xa activity was significantly higher in patients treated with apixaban vs. dabigatran or rivaroxaban (Prob (api > dabi) = 0.99, Prob (api > riva) = 0.99, Prob (riva > dabi) = 0.90).

### 3.5. Correlation between ACT and Anti-Xa UFH during the Procedure (after the Initial Bolus of UFH)

During the procedure, the increase in ACT correlated with the increase in UFH anti-Xa activity. For a 100-second increase in ACT, UFH anti-Xa activity significantly increased by 0.49 (0.40–0.59), 0.36 (0.27–0.43), and 0.89 (0.66–1.11) IU.mL<sup>-1</sup> in patients treated with apixaban, rivaroxaban, and dabigatran, respectively (Prob (dabi > api) = 0.99; Prob (api > riva) = 0.68; Prob (dabi > riva) = 0.99).

### 3.6. Complications after the Procedure

One patient developed a bleeding complication after the ablation procedure. This patient was treated with apixaban and developed bleeding from the soft palate after the procedure that required general anesthesia for endoscopic exploration. The residual apixaban concentration was 116.3 ng.mL<sup>-1</sup>. The total dose of UFH administered during the procedure was 15,000 IU corresponding to 221 IU.kg<sup>-1</sup>. The maximum anti-Xa activity of UFH and ACT during the procedure was 2.74 IU.mL<sup>-1</sup> and 357 s, respectively. No thromboembolic event was recorded.

#### 4. Discussion

This study explores the influence of uninterrupted DOAC therapy on hemostasis during AF catheter ablation.

##### *Main Findings*

Our results showed the following: (i) baseline anticoagulant status was highly variable before the start of the procedure, with some patients above the therapeutic threshold and others below; (ii) ACT before UFH injection was linearly correlated with apixaban and dabigatran concentration but not with rivaroxaban concentration, and baseline ACT was significantly lower in patients treated with apixaban; (iii) during the procedure, ACT was linearly correlated with UFH anti-Xa activity, but ACT increased slower than anti-Xa activity in patients treated with apixaban and rivaroxaban when compared with dabigatran; and (iv) the total dose of UFH delivered during the procedure to achieve and maintain an ACT target over 300 s was higher in the apixaban group, resulting in a higher anti-Xa activity in this group, indicating that ACT monitoring may lead to an excessive use of UFH in this group.

The baseline anticoagulation level of DOACs was variable in our study, regardless of the molecule used, with some patients having infra- or supratherapeutic anticoagulation levels. DOACs are usually described as having a limited interindividual variability by the manufacturers, especially for rivaroxaban and apixaban, but some specific situations, such as severe hepatic or renal dysfunction, are known to be related to interindividual variability [14–19]. None of our patients had severe chronic renal failure that could explain such variability. The time of the last DOAC intake was verified by the medical staff. However, compliance prior to the last intake was based solely on patients' self-reporting, which could induce a reporting bias.

Basal ACT, measured just before UFH injection, could be used to detect patients outside the therapeutic index with DOACs. Our results indicate that ACT was linearly correlated with basal apixaban and dabigatran concentration but not with basal rivaroxaban concentration. Unfortunately, the study was not powered to determine an optimal threshold for ACT to detect a basal concentration above 300 ng.mL<sup>-1</sup> or below 30 ng.mL<sup>-1</sup>. Dincq *et al.* observed similar results in an in vitro study with dabigatran, whereas they observed only a small effect of rivaroxaban or apixaban concentration on ACT [12]. Martin *et al.* also observed in vitro a good correlation between ACT values and dabigatran concentrations but not for the other two DOACs; at baseline, ACT was longer with dabigatran and shorter with apixaban at similar concentrations [20]. Yamaji *et al.* observed that the ACT measured before any dose of UFH is higher for dabigatran anticoagulation therapy, suggesting a lower sensitivity of ACT assay for the other DOACs [21].

Given these discrepancies, particularly with respect to the relationship between ACT and rivaroxaban concentration, measuring the specific DOAC concentration just before the procedure could allow clinicians to identify outliers who might benefit from a different anticoagulation protocol.

As expected, the calibrated anti-Xa activity for UFH is influenced by the presence of anti-Xa DOACs as shown by our results before UFH injection with significant activity in patients treated with apixaban and rivaroxaban. The current method for monitoring heparin therapy is based on chromogenic anti-activated factor X assay [22,23] and the specific anti-Xa activity of rivaroxaban and apixaban safely reflected the level of anticoagulation of these two DOACs, respectively [24,25]. However, the simultaneous presence of these molecules interferes with the measurement of the anti-Xa activity in an unpredictable manner, which makes it impossible to monitor the level of anticoagulation with UFH based on this parameter alone [26]. Because dabigatran, through its anti-IIa effect, does not interfere with the anti-Xa assay of UFH, this assay could be used to monitor the anticoagulation level of UFH, although defining the appropriate target may be difficult given the significant variability in the baseline level of anticoagulation by dabigatran.

The initial bolus of UFH resulted in an increase in both ACT and anti-Xa activity in all groups. However, injection of the same weight-adjusted dose in all patients did not result in a similar increase of these parameters. Anti-Xa activity increased significantly more after the initial bolus in patients treated with dabigatran than in those treated with the other two DOACs. In addition, the increase in anti-Xa activity was highly variable among patients, particularly among those treated with rivaroxaban and apixaban. Zeljovic *et al.* [27] also observed a lower proportion of patients who reached target ACT in the apixaban and rivaroxaban groups as compared to the warfarin and dabigatran groups after the initial bolus of 100 units per kg UFH. Recently, the study by Payne *et al.* [28] concluded that patients on DOACs require significantly higher doses of heparin to achieve a therapeutic ACT (initial bolus  $\geq 150$  units per kg) than patients on VKAs, but there was no difference in UFH dose between the different DOACs. However, the study from Payne *et al.* suffers from the non-standardized protocol for intraprocedural UFH management, with dose and timing of injection left to the discretion of the attending physician.

The currently used target ACT of 300 s was defined in historical studies in patients treated with vitamin K antagonists, which was then extrapolated to patients treated with DOACs; these studies observed a lower incidence of thrombi in left heart chambers with this threshold [13,29–31]. In our study, the total dose of UFH administered during the procedure to maintain an ACT  $> 300$  s was significantly higher in patients treated with apixaban than in those treated with rivaroxaban. In addition, the maximum ACT in this group tended to be lower, whereas the maximum anti-Xa activity was significantly higher. Basal ACT was lower in patients treated with apixaban and ACT appears to increase more slowly than anti-Xa activity in this group compared with other DOACs, particularly dabigatran. These results confirm that the interference of apixaban on ACT resulted in the injection of

more UFH, leading to a higher anti-Xa activity, and possible a suprathreshold level of anticoagulation. The only bleeding complication occurred in a patient treated with apixaban who required a high dose of UFH to reach the therapeutic target. This indicates that these interferences may lead to overtreatment or even bleeding complications.

Others studies also concluded that a higher dose of UFH is required to achieve an ACT > 300 s in patients treated with DOAC, with a greater dose in patients treated with rivaroxaban and apixaban as compared to dabigatran [8,10,21,27,32–34]. In our study, the increase in ACT during the procedure correlated with the increase in anti-Xa activity of UFH, which is in line with the study from Benali *et al.*, where ACT and anti-Xa activity not only correlated well in patients treated with VKAs, but also with DOACs, although this association was weaker [33]. Thus, ACT appears to be able to appropriately detect heparin boluses, but with a different response among DOACs. Rather than an absolute threshold, targeting a specific increase in ACT may be useful to quantify the effect of UFH during the procedure. However, defining the optimal target increase in ACT to ensure proper anticoagulation is difficult, because the baseline level of anticoagulation by DOAC is highly variable. The meta-analysis of Briceno *et al.* [29] identified numerous algorithms for ACT-guided heparinization during AF ablation procedure but was not primarily aimed at clarifying the heparinization protocol. Interestingly, in the study of Yamaji *et al.* [21], the dose of the initial heparin bolus was calculated using the value of ACT before the start of AF ablation, age, sex, and body weight; then, a continuous heparinized infusion was administered to maintain the ACT > 300 s. The authors did not observe any thromboembolic complications and a low incidence rate of bleeding complications. A worldwide survey reported that 78% of 777 centers used ACT-guided administration of heparin to reach 250–300 s, but no report has evaluated the optimal heparinization protocol of the optimal 15-minute ACT [35].

A combined strategy, using categorization of the patient as infra-, supra-, or within the therapeutic range in the basal state as well as a target ACT (absolute or relative), or anti-IIa activity for dabigatran may be interesting but would require further scientific validation before clinical use. Targeting a lower ACT value for patients treated with apixaban may be more appropriate to avoid UFH overdose.

Our study has some limitations, as the small population included in the study did not allow for defining optimal threshold for ACT at the beginning of the procedure. We had to stop inclusions in 2020 because of the huge COVID-19 outbreak in Strasbourg that caused all nonessential procedures, including atrial fibrillation procedures, to be stopped. We had several major waves until mid-2021 that significantly altered our schedule after that.

Only five patients were on dabigatran, which significantly reduces the power of analysis performed on these patients. Dabigatran is less frequently used in France, due to its drug interactions (especially amiodarone) and its renal elimination, which can be impaired in case of renal failure frequently found in elderly population [36]. Because this study was only observational, we were unable to perform

additional hemostasis analysis. Comparison of ACT and anti-Xa activity results before and after DOAC removal using specific filters could be informative and help define the optimal anticoagulation target [37].

## 5. Conclusions

Today, atrial fibrillation ablation on uninterrupted direct oral anticoagulation is recommended in daily practice. Optimal management of anticoagulation during the procedure is still based on data observed in patients treated with VKAs, and ACT remains the cornerstone of anticoagulant administration.

We report a highly variable baseline anticoagulation status in patients treated with DOAC at the start of the ablation procedure. Without heparin, the ACT appears to reliably reflect apixaban and dabigatran concentrations only. Weight-based bolus heparin variably increases ACT and anti-Xa activity but with differences among DOACs, with the ACT increasing more slowly than anti-Xa activity in patients treated with apixaban. During the procedure, the use of the conventional ACT target of 300 s led to an increase in the dose of heparin administered, particularly in the apixaban group, which could lead to UFH overdose in these patients. Data on dabigatran should be viewed with caution because they are based on only a few patients in our study.

Overall, although based on a small population, our results raise the question of optimal management of intraprocedural heparin therapy and highlight the limitations of ACT testing in these patients. Although ACT monitoring remains the gold standard for these procedures, further studies using specific assays for DOACs before heparin injection and strategy based on different threshold for ACT during the procedure may be of interest.



**Author Contributions:** Contributed substantially to the conception and design of the study and to acquisition, analysis, and interpretation of the data; drafted the article; and provided final approval of the version submitted for publication: C.A.T., L.J. and M.M.; contributed substantially to analysis and interpretation of the data and provided critical revision of the article and final approval of the version submitted for publication: J.G.; contributed substantially to acquisition and interpretation of the data and provided critical revision of the article and final approval of the version submitted for publication: L.S. and L.G.; contributed substantially to the conception and design of the study and to the interpretation of the data, provided critical revision of the article, and provided final approval of the version submitted for publication: P.M.M., X.D., A.S., H.M. and D.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki: Approved by the local ethics committee (CE-2020-25).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

**Acknowledgments:** This study was supported by the University Hospital of Strasbourg (Hôpitaux Universitaires de Strasbourg – Direction de la Recherche Clinique et des Innovations).

**Conflicts of Interest:** CT: Conference fee by Sanofi.

## References

1. Virani, S.S.; Alonso, A.; Benjamin, E.J.; Bittencourt, M.S.; Callaway, C.W.; Carson, A.P.; Chamberlain, A.M.; Chang, A.R.; Cheng, S.; Delling, F.N.; et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* **2020**, *141*, e139–e596. [CrossRef] [PubMed]
2. Chugh, S.S.; Havmoeller, R.; Narayanan, K.; Singh, D.; Rienstra, M.; Benjamin, E.J.; Gillum, R.F.; Kim, Y.H.; McAnulty, J.H., Jr.; Zheng, Z.J.; et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* **2014**, *129*, 837–847. [CrossRef] [PubMed]
3. Staerk, L.; Sherer, J.A.; Ko, D.; Benjamin, E.J.; Helm, R.H. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ. Res.* **2017**, *120*, 1501–1517. [CrossRef] [PubMed]
4. Hindricks, G.; Potpara, T.; Dagres, N.; Arbelo, E.; Bax, J.J.; Blomström-Lundqvist, C.; Boriani, G.; Castella, M.; Dan, G.A.; Dilaveris, P.E.; et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur. Heart J.* **2021**, *42*, 373–498.
5. Chang, R.J.; Doherty, T.M.; Goldberg, S.L. How does warfarin affect the activated coagulation time? *Am. Heart J.* **1998**, *136*, 477–479. [CrossRef]
6. Di Biase, L.; Burkhardt, J.D.; Santangeli, P.; Mohanty, P.; Sanchez, J.E.; Horton, R.; Gallinghouse, G.J.; Themistoclakis, S.; Rossillo, A.; Lakkireddy, D.; et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: Results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation* **2014**, *129*, 2638–2644.
7. Kirchhof, P.; Haessler, K.G.; Blank, B.; De Bono, J.; Callans, D.; Elvan, A.; Fetsch, T.; Van Gelder, I.C.; Gentlesk, P.; Grimaldi, M.; et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur. Heart J.* **2018**, *39*, 2942–2955. [CrossRef]
8. Cappato, R.; Marchlinski, F.E.; Hohnloser, S.H.; Naccarelli, G.V.; Xiang, J.; Wilber, D.J.; Ma, C.-S.; Hess, S.; Wells, D.S.; Juang, G.; et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* **2015**, *36*, 1805–1811. [CrossRef]
9. Nagao, T.; Inden, Y.; Yanagisawa, S.; Kato, H.; Ishikawa, S.; Okumura, S.; Mizutani, Y.; Ito, T.; Yamamoto, T.; Yoshida, N.; et al. Differences in activated clotting time among uninterrupted anticoagulants during the periprocedural period of atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm.* **2015**, *12*, 1972–1978. [CrossRef]

10. Konduru, S.V.; Cheema, A.A.; Jones, P.; Li, Y.; Ramza, B.; Wimmer, A.P. 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*, 277–284. [CrossRef]
11. Godier, A.; Dincq, A.-S.; Martin, A.-C.; Radu, A.; Leblanc, I.; Antona, M.; Vasse, M.; Golmard, J.-L.; Mullier, F.; Gouin-Thibault, I. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: A prospective multicentre study. *Eur. Heart J.* **2017**, *38*, 2431–2439. [CrossRef]
12. Dincq, A.-S.; Lessire, S.; Chatelain, B.; Gourdin, M.; Dogné, J.-M.; Mullier, F.; Douxfils, J. Impact of the Direct Oral Anticoagulants on Activated Clotting Time. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **2017**, *31*, e24–e27. [CrossRef]
13. Calkins, H.; Hindricks, G.; Cappato, R.; Kim, Y.H.; Saad, E.B.; Aguinaga, L.; Akar, J.G.; Badhwar, V.; Brugada, J.; Camm, J.; et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace* **2018**, *20*, e1–e160. [CrossRef]
14. Kubitzka, D.; Roth, A.; Becka, M.; Alatrach, A.; Halabi, A.; Hinrichsen, H.; Mueck, W. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2013**, *76*, 89–98. [CrossRef]
15. Frost, C.E.; Ly, V.; Garonzik, S.M. Apixaban Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Subjects with Mild or Moderate Hepatic Impairment. *Drugs R&D* **2021**, *21*, 375–384. [CrossRef]
16. Padrini, R. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Renal Failure. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **2019**, *44*, 1–12. [CrossRef]
17. Kubitzka, D.; Becka, M.; Mueck, W.; Halabi, A.; Maatouk, H.; Klause, N.; Lufft, V.; Wand, D.D.; Philipp, T.; Bruck, H. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2010**, *70*, 703–712. [CrossRef]
18. Cirincione, B.; Kowalski, K.; Nielsen, J.; Roy, A.; Thanneer, N.; Byon, W.; Boyd, R.; Wang, X.; Leil, T.; LaCreta, F.; et al. Population Pharmacokinetics of Apixaban in Subjects With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *CPT Pharmacomet. Syst. Pharmacol.* **2018**, *7*, 728–738. [CrossRef]
19. Leil, T.; Frost, C.; Wang, X.; Pfister, M.; LaCreta, F. Model-Based Exposure-Response Analysis of Apixaban to Quantify Bleeding Risk in Special Populations of Subjects Undergoing Orthopedic Surgery. *CPT Pharmacomet. Syst. Pharmacol.* **2014**, *3*, e136. [CrossRef]
20. Martin, A.C.; Kyheng, M.; Foissaud, V.; Duhamel, A.; Marijon, E.; Susen, S.; Godier, A. Activated Clotting Time Monitoring during Atrial Fibrillation Catheter Ablation: Does the Anticoagulant Matter? *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 350. [CrossRef]
21. Yamaji, H.; Murakami, T.; Hina, K.; Higashiya, S.; Kawamura, H.; Murakami, M.; Kamikawa, S.; Hirohata, S.; Kusachi, S. Activated clotting time on the day of atrial fibrillation ablation for minimally interrupted and uninterrupted direct oral anticoagulation therapy: Sequential

- changes, differences among direct oral anticoagulants, and ablation safety outcomes. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **2019**, *30*, 2823–2833. [CrossRef] [PubMed]
22. Weitz, D.S.; Weitz, J.I. Update on heparin: What do we need to know? *J. Thromb. Thrombolysis* **2010**, *29*, 199–207. [CrossRef] [PubMed]
23. Smythe, M.A.; Priziola, J.; Dobesh, P.P.; Wirth, D.; Cuker, A.; Wittkowsky, A.K. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J. Thromb. Thrombolysis* **2016**, *41*, 165–186. [CrossRef]
24. Gosselin, R.C.; Douxfils, J. Laboratory Assessment of Direct Oral Anticoagulants. *Semin. Thromb. Hemost.* **2017**, *43*, 277–290. [CrossRef] [PubMed]
25. Douxfils, J.; Ageno, W.; Samama, C.; Lessire, S.; Cate, H.T.; Verhamme, P.; Dogné, J.; Mullier, F. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: A practical guide for clinicians. *J. Thromb. Haemost.* **2018**, *16*, 209–219. [CrossRef]
26. Macedo, K.A.; Tatarian, P.; Eugenio, K.R. Influence of Direct Oral Anticoagulants on Anti-Factor Xa Measurements Utilized for Monitoring Heparin. *Ann. Pharmacother.* **2018**, *52*, 154–159. [CrossRef]
27. Zeljkovic, I.; Brusich, S.; Scherr, D.; Velagic, V.; Traykov, V.; Pernat, A.; Anic, A.; Nossan, J.S.; Jan, M.; Bakotic, Z.; et al. Differences in activated clotting time and total unfractionated heparin dose during pulmonary vein isolation in patients on different anticoagulation therapy. *Clin. Cardiol.* **2021**, *44*, 1177–1182. [CrossRef]
28. Payne, J.E.; Koerber, S.M.; Bickel, T.; Ghadban, R.; Flaker, G.; Gautam, S. Higher initial weight-based heparin dosing is required with direct oral anticoagulants during catheter ablation for atrial fibrillation. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* **2020**, *58*, 185–191. [CrossRef]
29. Briceno, D.F.; Villablanca, P.A.; Lupercio, F.; Kargoli, F.; Jagannath, A.; Londono, A.; Patel, J.; Otusanya, O.; Brevik, J.; Maraboto, C.; et al. Clinical Impact of Heparin Kinetics During Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Meta-Analysis and Meta-Regression. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **2016**, *27*, 683–693. [CrossRef]
30. Wazni, O.M.; Rossillo, A.; Marrouche, N.F.; Saad, E.B.; Martin, D.O.; Bhargava, M.; Bash, D.; Beheiry, S.; Wexman, M.; Potenza, D.; 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. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **2005**, *16*, 576–581. [CrossRef]
31. Ren, J.-F.; Marchlinski, F.E.; Callans, D.J.; Gerstenfeld, E.P.; Dixit, S.; Lin, D.; Nayak, H.M.; Hsia, H.H. Increased Intensity of Anticoagulation May Reduce Risk of Thrombus During Atrial Fibrillation Ablation Procedures in Patients with Spontaneous Echo Contrast. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **2005**, *16*, 474–477. [CrossRef]
32. Hohnloser, S.H.; Camm, J.; Cappato, R.; Diener, H.-C.; Heidbüchel, H.; Mont, L.; A Morillo, C.; Abozguia, K.; Grimaldi, M.; Rauer, H.; et al. Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists

- for ablation of atrial fibrillation: The ELIMINATE-AF trial. *Eur. Heart J.* **2019**, *40*, 3013–3021. [CrossRef]
33. Benali, K.; Verain, J.; Hammache, N.; Guenancia, C.; Hooks, D.; Magnin-Poull, I.; Toussaint-Hacquard, M.; de Chillou, C.; Sellal, J.-M. Running after Activated Clotting Time Values in Patients Receiving Direct Oral Anticoagulants: A Potentially Dangerous Race. Results from a Prospective Study in Atrial Fibrillation Catheter Ablation Procedures. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 4240. [CrossRef]
34. Bin Abdulhak, A.A.; Kennedy, K.F.; Gupta, S.; Giocondo, M.; Ramza, B.; Wimmer, A.P. 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*, 91–96. [CrossRef]
35. Cappato, R.; Calkins, H.; Chen, S.-A.; Davies, W.; Iesaka, Y.; Kalman, J.; Kim, Y.-H.; Klein, G.; Packer, D.; Skanes, A. Worldwide Survey on the Methods, Efficacy, and Safety of Catheter Ablation for Human Atrial Fibrillation. *Circulation* **2005**, *111*, 1100–1105. [CrossRef]
36. Molteni, M.; Bo, M.; Di Minno, G.; Di Pasquale, G.; Genovesi, S.; Toni, D.; Verdecchia, P. Dabigatran etexilate: Appropriate use in patients with chronic kidney disease and in the elderly patients. *Intern. Emerg. Med.* **2017**, *12*, 425–435. [CrossRef]
37. Strickland, S.W.; Palkimas, S.; Acker, M.; Bazydlo, L.A.L. A Novel Laboratory Assay to Monitor Unfractionated Heparin Dosing in Patients Taking Apixaban Prior to Hospital Admission. *J. Appl. Lab. Med.* **2021**, *6*, 378–386. [CrossRef]

**Disclaimer/Publisher’s Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

*Annexe 2 : lettre d'information au patient*

Madame, Monsieur,

Au cours de votre hospitalisation dans le cadre de la prise en charge de l'ablation de votre fibrillation auriculaire, des prélèvements sanguins ont été réalisés pour le bon déroulement de cette intervention, notamment pour vérifier le niveau d'anticoagulation pendant la procédure.

Pour améliorer la prise en charge des futurs patients, nous réalisons des travaux de recherche qui visent à évaluer l'impact du traitement anticoagulant habituel sur la gestion des traitements donnés pendant l'intervention.

Ainsi, les données relatives à vos résultats sanguins pourraient nous permettre de mieux adapter les traitements pendant la chirurgie et limiter certains effets indésirables potentiels.

Cette étude a reçu l'avis favorable du Comité d'éthique de la faculté de médecine de Strasbourg (CE-2020-25). Vous trouverez la notice d'information de l'étude joint à ce courrier.

**Si vous n'êtes pas opposés** à l'utilisation de vos données de manière complètement anonyme, **vous n'avez rien à faire.**

Vous avez la possibilité de vous opposer au traitement de vos données existantes. Pour cela, il suffit de nous le signaler au 03.69.55.16.08 ou à l'adresse électronique suivante : [charlesambroise.tacquard@chru-strasbourg.fr](mailto:charlesambroise.tacquard@chru-strasbourg.fr).

Vous remerciant par avance de la confiance que vous nous témoignez, nous restons à votre disposition pour tout renseignement complémentaire concernant cette étude.

Pr JESEL MOREL Laurence  
Cardiologue au CHU de Strasbourg

Dr TACQUARD Charles Ambroise  
Anesthésiste-réanimateur au CHU de Strasbourg

### Annexe 3 : notice d'information et de non opposition destinée au participant



Département de la Recherche Clinique et des Innovations  
RNI 2020 - HUS N°7717

#### NOTICE D'INFORMATION ET DE NON OPPOSITION DESTINÉE AU PARTICIPANT

Vous êtes invité(e) à participer à la recherche non interventionnelle rétrospective sur données, intitulée :

**Etude EHPAFAVE : " Etude de l'hémostase au cours de la procédure d'ablation de fibrillation atriale par voie endocavitaire "**

Votre participation à cette recherche est volontaire. Avant d'accepter d'y participer, il est important que vous preniez le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent. Le présent document vous renseigne sur les modalités de cette recherche non interventionnelle. S'il y a des mots que vous ne comprenez pas, n'hésitez pas à poser des questions.

Cette étude a reçu l'avis favorable du Comité d'Éthique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, le 14/09/2020 sous la référence CE-2020-25. Le traitement des données personnelles mis en œuvre fera l'objet d'une déclaration CNIL dans le cadre de la méthodologie de référence MROOM.

#### QU'EST-CE QUE LA RECHERCHE ? EN QUOI POUVEZ-VOUS FAIRE AVANCER LA RECHERCHE ?

La recherche a pour but d'améliorer les connaissances scientifiques permettant ensuite de procurer de meilleurs soins, adaptés à chaque patient.

Dans le cadre de la consultation ou d'hospitalisation d'un patient, un dossier médical est créé contenant des informations comme des données cliniques, des résultats d'imagerie ou de laboratoire, des rapports et comptes rendus médicaux. Ces données de santé peuvent être très utiles aux chercheurs.

On appelle recherches non interventionnelles sur données, des recherches effectuées à partir des dossiers médicaux des patients. Les recherches effectuées à partir de votre dossier médical ne changent rien à la manière dont vous êtes soigné(e).

Vous pouvez faire avancer la recherche en acceptant que vos données de santé soient recueillies, anonymisées et analysées à des fins de cette recherche.

#### QUELS SONT LES OBJECTIFS DE CETTE RECHERCHE ?

La fibrillation auriculaire est une maladie fréquente. Sa principale complication est l'accident vasculaire cérébral, lié à la formation d'un caillot de sang (ou thrombus) dans le cœur. Afin de prévenir ce risque, il est recommandé de débiter un traitement anticoagulant oral dès le diagnostic de la maladie, afin de fluidifier le sang. Depuis quelques années, une nouvelle technique s'est développée visant à guérir la maladie en détruisant les zones à l'origine de la formation de l'arythmie cardiaque. Il s'agit de l'ablation de fibrillation auriculaire par voie endocavitaire. Le risque de formation d'un thrombus au niveau du cœur est particulièrement élevé lors de cette procédure, raison pour laquelle un traitement anticoagulant par héparine doit être injecté en intraveineux tout au long de la procédure.

Des récentes études ont récemment montré que malgré ce traitement anticoagulant, des petits accidents vasculaires cérébraux survenaient quand même chez certains patients après la procédure. Alors que le traitement anticoagulant oral était habituellement arrêté quelques jours avant l'intervention, les nouvelles recommandations ont proposé de poursuivre ce traitement jusqu'au jour de l'intervention pour que le sang soit suffisamment fluide pour prévenir le risque d'accident vasculaire cérébral. La poursuite du traitement anticoagulant oral au décours de l'intervention pose cependant plusieurs problèmes : le sang est beaucoup plus fluide au moment de l'intervention, entraînant alors un risque de saignement accru, et les mesures habituellement effectuées pour surveiller l'anticoagulation par héparine lors de l'intervention ne sont plus facilement interprétables. Afin d'adapter la dose d'anticoagulation par héparine pour chaque patient, il a été décidé de faire des analyses plus précises, et répétées, au moment de l'intervention. Vous avez bénéficié de ces mesures plus détaillées.

L'objectif de notre étude est d'analyser l'ensemble de ces données afin d'identifier le paramètre biologique à mesurer le plus adapté pour surveiller l'état d'anticoagulation du patient au cours de l'intervention afin de limiter à la fois le risque de saignement et le risque de formation d'un thrombus.

Vos données que nous souhaitons recueillir rétrospectivement et de manière anonyme sont :

- Des données démographiques : âge, sexe, poids, taille
- Type de traitement anticoagulant pris, dose, date et heure de la dernière prise.
- Dose d'héparine injectée lors de la procédure avec heures et nombre de réinjections
- Résultats de l'ensemble des examens biologiques réalisés lors de la procédure



- Existence d'une complication hémorragique ou ischémique au décours de la procédure.

#### **ÊTES-VOUS OBLIGÉ(E) DE PARTICIPER A CETTE ETUDE ?**

Votre participation à cette étude est entièrement volontaire. Vous êtes libre de refuser ou d'interrompre votre participation à cette étude à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait et sans avoir à vous justifier. Vous continuerez à bénéficier du suivi médical approprié et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

#### **QUELS SONT LES CONTRAINTES LIÉES À L'ÉTUDE ET LES BÉNÉFICES ATTENDUS ?**

S'agissant d'une étude rétrospective (sur des faits passés), cette étude ne comporte aucune contrainte pour vous. En dehors de votre accord, aucune autre démarche ne sera nécessaire.

De la même façon, vous ne bénéficierez pas directement des résultats de cette étude. Néanmoins ces résultats sont importants pour les patients qui, comme vous, bénéficieront d'une ablation de fibrillation atriale par voie endovasculaire. Une meilleure connaissance de l'état d'anticoagulation lors de la procédure permettra de mieux adapter les doses des traitements anticoagulants, permettant ainsi de limiter à la fois le risque thrombotique et le risque hémorragique.

Cette participation n'empêche pas la participation à un autre protocole de recherche le cas échéant.

#### **DURÉE DE LA RECHERCHE**

- 1) Durée de la collecte des données : 2 mois
- 2) Durée de l'analyse des résultats : 6 mois
- 3) Durée totale de la recherche : 8 mois

Vous concernant, votre participation à cette recherche ne dure que le temps vous voudrez bien prendre pour lire ce document. La collecte de données débuterait après obtention de l'avis favorable du Comité d'éthique et déclaration du fichier de traitement des données à caractère personnel auprès de la commission nationale informatique et liberté (CNIL).

#### **CONFIDENTIALITÉ ET DEVENIR DE VOS DONNÉES PERSONNELLES ?**

Les données personnelles recueillies dans le cadre de cette étude le sont dans un but de recherche scientifique et à des fins d'intérêt public.

Elles pourront être transmises, dans le respect absolu du secret médical, au représentant du gestionnaire de la recherche et des autorités de santé dans un but de contrôle de conformité.

Un traitement de vos données personnelles sera mis en œuvre afin de pouvoir répondre aux objectifs scientifiques de cette recherche, dans une finalité d'intérêt public. A cette fin, les données médicales vous concernant seront destinées au responsable scientifique de la recherche et aux investigateurs associés, et transmises au gestionnaire de la recherche.

Le personnel impliqué dans l'étude est soumis au secret professionnel, tout comme votre médecin traitant.

Votre anonymat sera respecté en rendant vos données anonymes par un codage, sans mention de votre nom et prénom.

Votre identité ne sera révélée dans aucune publication, ni dans aucun rapport généré dans cette étude.

Vos données personnelles destinées à cette recherche peuvent être conservées dans le respect des obligations légales et réglementaires jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche. Elles seront ensuite archivées pour une durée conforme à la réglementation en vigueur (15 ans).

#### **QUELS SONT VOS DROITS ?**

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi du 6 janvier 1978 modifiée) et du règlement général sur la protection des données (RGPD) 2016/679 du 27 avril 2016, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement et de limitation de vos données personnelles.

Vous disposez également d'un droit d'opposition au recueil et à la transmission de vos données couvertes par le secret médical susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. L'exercice de ce droit entraîne l'arrêt de la participation à la recherche.





Vous êtes libre de refuser ou d'interrompre votre participation à cette étude à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait et sans avoir à vous justifier. En cas d'interruption de l'étude, vos données collectées précédemment seront traitées sauf opposition de votre part et dans ce cas, peuvent cependant ne pas être effacées, si cette suppression est susceptible de rendre impossible ou compromettre gravement la réalisation des objectifs de la recherche conformément à l'article 17 du RGPD.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Ces droits s'exercent auprès de l'investigateur qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Pour toute information relative à la protection de vos données, vous pouvez contacter le délégué à la protection des données en écrivant à [dgd@chu-strasbourg.fr](mailto:dgd@chu-strasbourg.fr) ou à l'adresse postale suivante :

**Hôpitaux Universitaires de Strasbourg**  
 Pôle Finances et Système d'Information  
 Délégué à la protection des données  
 1 place de l'Hôpital  
 BP 426  
 67091 Strasbourg Cedex

Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg sont gestionnaires de la recherche, et confient la responsabilité de la mise en œuvre du traitement de données à caractère personnel au responsable scientifique de la recherche dont les coordonnées sont précisées ci-dessous :

**Responsable scientifique de la recherche et Responsable de la mise en œuvre du traitement de données à caractère personnel :**

Service d'anesthésie-réanimation  
 Hôpital : Nouvel Hôpital Civil  
 Adresse : 1, place de l'Hôpital 67091 Strasbourg  
 N° de téléphone : 03 69 55 16 08

Si vous estimez que vos droits ne sont pas respectés ou que le dispositif de contrôle d'accès n'est pas conforme aux règles de protection des données, vous pouvez adresser une réclamation à la Commission Nationale de l'Informatique et des libertés depuis le site internet de la CNIL <https://www.cnil.fr/fr/olaintes>.

**COMMENT POUVEZ-VOUS EXERCER VOS DROITS ?**

Vos droits s'exercent auprès de l'investigateur qui vous suit dans le cadre de cette recherche qui connaît votre identité et dont les coordonnées sont précisées ci-dessous :

**Investigateur suivant le patient dans le cadre de la recherche :**

Dr. Charles TACQUARD  
 Service d'anesthésie-réanimation  
 Hôpital : Nouvel Hôpital Civil  
 Adresse : 1, place de l'Hôpital 67091 Strasbourg  
 N° de téléphone : 03 69 55 16 08

Vous pouvez à tout moment lui demander des informations complémentaires.

En fin de recherche, vous serez informé(e) de ses résultats globaux sur simple demande auprès de l'investigateur qui vous suit dans le cadre de cette recherche.



**Il s'agit d'une note d'information. La réponse de votre part est nécessaire qu'en cas de votre opposition à la réutilisation de vos données médicales pour ce projet de recherche.**

**Si vous êtes opposé(e) à la réutilisation de vos données médicales anonymisées à des fins de cette étude, nous vous remercions de le faire signaler à l'investigateur qui vous suit dans le cadre de cette recherche au numéro de téléphone ci-dessus mentionné ou par retour de ce courrier.**

Sujet n'ayant pas examiné, après information, son opposition à la réutilisation de ses données :

NOM, Prénom : \_\_\_\_\_

Date de l'informaticien du sujet :

Investigateur ayant informé le sujet :

NOM, Prénom :

Date :

Signature :

Ce formulaire est établi en deux exemplaires originaux :  
 Le 1<sup>er</sup> à conserver 15 ans par l'investigateur principal du centre ayant suivi le sujet ;  
 Le 2<sup>e</sup> à transmettre au sujet ;

**BIBLIOGRAPHIE :**

1. Steinberg JS, O'Connell H, Li S, Ziegler PD. Thirty-Second Gold Standard Definition of Atrial Fibrillation and Its Relationship With Subsequent Arrhythmia Patterns: Analysis of a Large Prospective Device Database. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018;11(7):e006274.
2. Camm AJ, Simantirakis E, Goette A, Lip GY, Vardas P, Calvert M, et al. Atrial high-rate episodes and stroke prevention. *Europace.* 2017;19(2):169-79.
3. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(9):e139-e596.
4. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke.* 2021;16(2):217-21.
5. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J.* 2013;34(35):2746-51.
6. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014;129(8):837-47.
7. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015;386(9989):154-62.
8. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(6):321-32.
9. Arnar DO, Thorvaldsson S, Manolio TA, Thorgeirsson G, Kristjansson K, Hakonarson H, et al. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland. *Eur Heart J.* 2006;27(6):708-12.
10. Rodriguez CJ, Soliman EZ, Alonso A, Swett K, Okin PM, Goff DC, Jr., et al. Atrial fibrillation incidence and risk factors in relation to race-ethnicity and the population attributable fraction of atrial fibrillation risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ann Epidemiol.* 2015;25(2):71-6, 6.e1.
11. Boriani G, Savelieva I, Dan GA, Deharo JC, Ferro C, Israel CW, et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making-a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace.* 2015;17(8):1169-96.
12. Aune D, Sen A, Schlesinger S, Norat T, Janszky I, Romundstad P, et al. Body mass index, abdominal fatness, fat mass and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol.* 2017;32(3):181-92.
13. Cadby G, McArdle N, Briffa T, Hillman DR, Simpson L, Knuiman M, et al. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. *Chest.* 2015;148(4):945-52.
14. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res.* 2017;120(9):1501-17.
15. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med.* 2015;128(5):509-18.e2.
16. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special

- contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
17. Deng H, Bai Y, Shantsila A, Fauchier L, Potpara TS, Lip GYH. Clinical scores for outcomes of rhythm control or arrhythmia progression in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(10):813-23.
  18. Potpara TS, Stankovic GR, Beleslin BD, Polovina MM, Marinkovic JM, Ostojic MC, et al. A 12-year follow-up study of patients with newly diagnosed lone atrial fibrillation: implications of arrhythmia progression on prognosis: the Belgrade Atrial Fibrillation study. *Chest*. 2012;141(2):339-47.
  19. Andrew NE, Thrift AG, Cadilhac DA. The prevalence, impact and economic implications of atrial fibrillation in stroke: what progress has been made? *Neuroepidemiology*. 2013;40(4):227-39.
  20. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27(10):1760-4.
  21. Pistoia F, Sacco S, Tiseo C, Degan D, Ornello R, Carolei A. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke. *Cardiol Clin*. 2016;34(2):255-68.
  22. Frost L, Engholm G, Johnsen S, Møller H, Henneberg EW, Husted S. Incident thromboembolism in the aorta and the renal, mesenteric, pelvic, and extremity arteries after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2001;161(2):272-6.
  23. Ziff OJ, Carter PR, McGowan J, Uppal H, Chandran S, Russell S, et al. The interplay between atrial fibrillation and heart failure on long-term mortality and length of stay: Insights from the, United Kingdom ACALM registry. *Int J Cardiol*. 2018;252:117-21.
  24. Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(20):2217-28.
  25. Blum S, Muff C, Aeschbacher S, Ammann P, Erne P, Moschovitis G, et al. Prospective Assessment of Sex-Related Differences in Symptom Status and Health Perception Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7).
  26. Walters TE, Wick K, Tan G, Mearns M, Joseph SA, Morton JB, et al. Symptom severity and quality of life in patients with atrial fibrillation: Psychological function outweighs clinical predictors. *Int J Cardiol*. 2019;279:84-9.
  27. Kwok CS, Loke YK, Hale R, Potter JF, Myint PK. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;76(10):914-22.
  28. Serpytis R, Navickaite A, Serpytiene E, Barysiene J, Marinskis G, Jatuzis D, et al. Impact of Atrial Fibrillation on Cognitive Function, Psychological Distress, Quality of Life, and Impulsiveness. *Am J Med*. 2018;131(6):703.e1-e5.
  29. Dagues N, Chao TF, Fenelon G, Aguinaga L, Benhayon D, Benjamin EJ, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function: what is the best practice? *Europace*. 2018;20(9):1399-421.
  30. Odotayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2016;354:i4482.
  31. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR, Jr., Ilstrup DM, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med*. 1987;317(11):669-74.
  32. Meyre P, Blum S, Berger S, Aeschbacher S, Schoepfer H, Briel M, et al. Risk of Hospital Admissions in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2019;35(10):1332-43.

33. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, et al. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*. 2014;167(5):735-42.e2.
34. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Jama*. 2001;285(22):2864-70.
35. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125-e51.
36. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1305-16.
37. Arbelo E, Brugada J, Blomström-Lundqvist C, Laroche C, Kautzner J, Pokushalov E, et al. Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry. *Eur Heart J*. 2017;38(17):1303-16.
38. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2018;20(1):e1-e160.
39. Nguyen BO, Crijns H, Tijssen JGP, Geelhoed B, Hobbelt AH, Hemels MEW, et al. Long-term outcome of targeted therapy of underlying conditions in patients with early persistent atrial fibrillation and heart failure: data of the RACE 3 trial. *Europace*. 2022;24(6):910-20.
40. Blomström-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, Jensen SM, Bergfeldt L, Kennebäck G, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: The CAPTAF Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;321(11):1059-68.
41. Pappone C, Rosanio S, Augello G, Gallus G, Vicedomini G, Mazzone P, et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(2):185-97.
42. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, et al. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;321(13):1275-85.
43. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, 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):1261-74.
44. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, Hoyt R, Tyler J, Durrani S, et al. Cryoballoon Ablation as Initial Therapy for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384(4):316-24.
45. Cardoso R, Justino GB, Graffunder FP, Benevides L, Knijnik L, Sanchez LMF, et al. Catheter Ablation is Superior to Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment for Atrial Fibrillation: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol*. 2022;119(1):87-94.
46. Hong KL, Borges J, Glover B. Catheter ablation for the management of atrial fibrillation: current technical perspectives. *Open Heart*. 2020;7(1).
47. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2235-45.
48. Andrade JG, Deyell MW, Khairy P, Champagne J, Leong-Sit P, Novak P, et al. Atrial fibrillation progression after cryoablation vs. radiofrequency ablation: the CIRCA-DOSE trial. *European Heart Journal*. 2023.

49. Gianni C, Mohanty S, Di Biase L, Metz T, Trivedi C, Gökoğlan Y, et al. Acute and early outcomes of focal impulse and rotor modulation (FIRM)-guided rotors-only ablation in patients with nonparoxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016;13(4):830-5.
50. Haïssaguerre M, Sanders P, Hocini M, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(11):1125-37.
51. Schreiber D, Rostock T, Fröhlich M, Sultan A, Servatius H, Hoffmann BA, 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):308-17.
52. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(1):32-8.
53. Voskoboinik A, Sparks PB, Morton JB, Lee G, Joseph SA, Hawson JJ, et al. Low Rates of Major Complications for Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation Maintained Over 14 Years: A Single Centre Experience of 2750 Consecutive Cases. *Heart Lung Circ*. 2018;27(8):976-83.
54. Deneke T, Jais P, Scaglione M, Schmitt R, L DIB, Christopoulos G, et al. Silent cerebral events/lesions related to atrial fibrillation ablation: a clinical review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(4):455-63.
55. Liu Y, Zhan X, Xue Y, Deng H, Fang X, Liao H, et al. Incidence and outcomes of cerebrovascular events complicating catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18(9):1357-65.
56. Noseworthy PA, Kapa S, Deshmukh AJ, Madhavan M, Van Houten H, Haas LR, et al. Risk of stroke after catheter ablation versus cardioversion for atrial fibrillation: A propensity-matched study of 24,244 patients. *Heart Rhythm*. 2015;12(6):1154-61.
57. Scherr D, Dalal D, Chilukuri K, Dong J, Spragg D, Henrikson CA, et al. Incidence and predictors of left atrial thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(4):379-84.
58. Weitz JI, Healey JS, Skanes AC, Verma A. Periprocedural management of new oral anticoagulants in patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Circulation*. 2014;129(16):1688-94.
59. Dorwarth U, Fiek M, Remp T, Reithmann C, Dugas M, Steinbeck G, et al. Radiofrequency catheter ablation: different cooled and noncooled electrode systems induce specific lesion geometries and adverse effects profiles. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26(7 Pt 1):1438-45.
60. Maleki K, Mohammadi R, Hart D, Cotiga D, Farhat N, Steinberg JS. Intracardiac ultrasound detection of thrombus on transseptal sheath: incidence, treatment, and prevention. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(6):561-5.
61. Ren JF, Marchlinski FE, Callans DJ. Left atrial thrombus associated with ablation for atrial fibrillation: identification with intracardiac echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1861-7.
62. Sparks PB, Jayaprakash S, Vohra JK, Mond HG, Yapanis AG, Grigg LE, et al. Left atrial "stunning" following radiofrequency catheter ablation of chronic atrial flutter. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(2):468-75.
63. [Good management practices for oral anticoagulant overdose, situations of hemorrhagic risk and hemorrhagic events in patients taking oral anticoagulants in the ambulatory and hospital setting--April 2008]. *J Mal Vasc*. 2008;33(4-5):202-13.
64. Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, Collet JP, Faraoni D, Fontana P, et al. Gestion des anticoagulants oraux directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) – septembre 2015. *Anesthésie & Réanimation*. 2016;2(6):414-20.
65. Brinkmeier-Theofanopoulou M, Tzamalīs P, Wehrkamp-Richter S, Radzewitz A, Merkel M, Schymik G, et al. Periprocedural anticoagulation during left atrial ablation: interrupted and uninterrupted

- vitamin K-antagonists or uninterrupted novel anticoagulants. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):71.
66. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Sanchez J, Horton R, Gallinghouse GJ, et al. Periprocedural stroke and management of major bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: the impact of periprocedural therapeutic international normalized ratio. *Circulation.* 2010;121(23):2550-6.
  67. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;376(17):1627-36.
  68. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015;36(28):1805-11.
  69. Kirchhof P, Haessler KG, Blank B, De Bono J, Callans D, Elvan A, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J.* 2018;39(32):2942-55.
  70. Kino T, Kagimoto M, Yamada T, Ishii S, Asai M, Asano S, et al. Optimal Anticoagulant Strategy for Periprocedural Management of Atrial Fibrillation Ablation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022;11(7).
  71. Horton S, Augustin S. Activated Clotting Time (ACT). In: Monagle P, editor. *Haemostasis: Methods and Protocols.* Totowa, NJ: Humana Press; 2013. p. 155-67.
  72. 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):6667-74.
  73. Bloemen S, Hemker HC, Al Dieri R. Large inter-individual variation of the pharmacodynamic effect of anticoagulant drugs on thrombin generation. *Haematologica.* 2013;98(4):549-54.
  74. Tremey B, Szekely B, Schlumberger S, François D, Liu N, Sievert K, et al. Anticoagulation monitoring during vascular surgery: accuracy of the Hemochron low range activated clotting time (ACT-LR). *Br J Anaesth.* 2006;97(4):453-9.
  75. Abhishek F, Heist EK, Barrett C, Danik S, Blendea D, Correnti C, et al. Effectiveness of a strategy to reduce major vascular complications from catheter ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2011;30(3):211-5.
  76. Briceno DF, Villablanca PA, Lupercio F, Kargoli F, Jagannath A, Londono A, et al. Clinical Impact of Heparin Kinetics During Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Meta-Analysis and Meta-Regression. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27(6):683-93.
  77. Douxfils J, Ageno W, Samama CM, Lessire S, Ten Cate H, Verhamme P, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost.* 2018;16(2):209-19.
  78. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51.
  79. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-104.
  80. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.
  81. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91.
  82. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, 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. *Lancet.* 2014;383(9921):955-62.
  83. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013;369(13):1206-14.

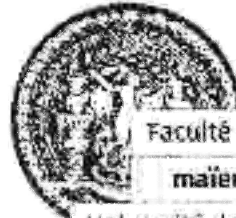
84. Kawashima H, Watanabe Y, Hioki H, Kozuma K, Kataoka A, Nakashima M, et al. Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists in Patients With Atrial Fibrillation After TAVR. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(22):2587-97.
85. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330-93.
86. Cardoso R, Knijnik L, Bhonsale A, Miller J, Nasi G, Rivera M, et al. An updated meta-analysis of novel oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for uninterrupted anticoagulation in atrial fibrillation catheter ablation. *Heart Rhythm.* 2018;15(1):107-15.
87. Hohnloser SH, Camm J, Cappato R, Diener HC, Heidbüchel H, Mont L, et al. Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial. *Eur Heart J.* 2019;40(36):3013-21.
88. Chang RJ, Doherty TM, Goldberg SL. How does warfarin affect the activated coagulation time? *Am Heart J.* 1998;136(3):477-9.
89. Hamam I, Daoud EG, Zhang J, Kalbfleisch SJ, Augostini R, Winner M, et al. Impact of international normalized ratio and activated clotting time on unfractionated heparin dosing during ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6(3):491-6.
90. Armbruster HL, Lindsley JP, Moranville MP, Habibi M, Khurram IM, Spragg DD, et al. Safety of novel oral anticoagulants compared with uninterrupted warfarin for catheter ablation of atrial fibrillation. *Ann Pharmacother.* 2015;49(3):278-84.
91. Di Biase L, Lakkireddy D, Trivedi C, Deneke T, Martinek M, Mohanty S, 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):1162-8.
92. 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):277-84; discussion 84.
93. Zeljkovic I, Brusich S, Scherr D, Velagic V, Traykov V, Pernat A, et al. Differences in activated clotting time and total unfractionated heparin dose during pulmonary vein isolation in patients on different anticoagulation therapy. *Clin Cardiol.* 2021;44(8):1177-82.
94. Yang WY, Du X, Jiang C, He L, Fawzy AM, Wang L, et al. The safety of discontinuation of oral anticoagulation therapy after apparently successful atrial fibrillation ablation: a report from the Chinese Atrial Fibrillation Registry study. *Europace.* 2020;22(1):90-9.
95. Liu XH, Xu Q, Luo T, Zhang L, Liu HJ. Discontinuation of oral anticoagulation therapy after successful atrial fibrillation ablation: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *PLoS One.* 2021;16(6):e0253709.
96. Verma A, Ha ACT, Kirchhof P, Hindricks G, Healey JS, Hill MD, et al. The Optimal Anti-Coagulation for Enhanced-Risk Patients Post-Catheter Ablation for Atrial Fibrillation (OCEAN) trial. *Am Heart J.* 2018;197:124-32.
97. Godier A, Dincq AS, Martin AC, Radu A, Leblanc I, Antona M, et al. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J.* 2017;38(31):2431-9.
98. Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *J Thromb Haemost.* 2011;9(1):133-9.
99. Muller M, Godet J, Delabranche X, Sattler L, Millard D, Marzak H, et al. Study of Modifications Induced by Continued Direct Oral Anticoagulant Therapy during Atrial Fibrillation Ablation Procedures on Standard Hemostasis Parameters. *J Clin Med.* 2023;12(6).



100. Cirincione B, Kowalski K, Nielsen J, Roy A, Thanneer N, Byon W, et al. Population Pharmacokinetics of Apixaban in Subjects With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2018;7(11):728-38.
101. Frost CE, Ly V, Garonzik SM. Apixaban Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Subjects with Mild or Moderate Hepatic Impairment. *Drugs R D*. 2021;21(4):375-84.
102. Kubitz D, Becka M, Mueck W, Halabi A, Maatouk H, Klause N, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(5):703-12.
103. Kubitz D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(1):89-98.
104. Leil TA, Frost C, Wang X, Pfister M, LaCreta F. Model-based exposure-response analysis of apixaban to quantify bleeding risk in special populations of subjects undergoing orthopedic surgery. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2014;3(9):e136.
105. Padrini R. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Renal Failure. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2019;44(1):1-12.
106. Dincq AS, Lessire S, Chatelain B, Gourdin M, Dogné JM, Mullier F, et al. Impact of the Direct Oral Anticoagulants on Activated Clotting Time. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(1):e24-e7.
107. Martin AC, Kyheng M, Foissaud V, Duhamel A, Marijon E, Susen S, et al. Activated Clotting Time Monitoring during Atrial Fibrillation Catheter Ablation: Does the Anticoagulant Matter? *J Clin Med*. 2020;9(2).
108. Yamaji H, Murakami T, Hina K, Higashiya S, Kawamura H, Murakami M, et al. Activated clotting time on the day of atrial fibrillation ablation for minimally interrupted and uninterrupted direct oral anticoagulation therapy: Sequential changes, differences among direct oral anticoagulants, and ablation safety outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(12):2823-33.
109. Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP, Wirth D, Cuker A, Wittkowsky AK. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):165-86.
110. Weitz DS, Weitz JI. Update on heparin: what do we need to know? *J Thromb Thrombolysis*. 2010;29(2):199-207.
111. Douxfils J, Gosselin RC. Laboratory Assessment of Direct Oral Anticoagulants. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(3):277-90.
112. Macedo KA, Tatarian P, Eugenio KR. Influence of Direct Oral Anticoagulants on Anti-Factor Xa Measurements Utilized for Monitoring Heparin. *Ann Pharmacother*. 2018;52(2):154-9.
113. Payne JE, Koerber SM, Bickel T, Ghadban R, Flaker G, Gautam S. Higher initial weight-based heparin dosing is required with direct oral anticoagulants during catheter ablation for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;58(2):185-91.
114. Ren JF, Marchlinski FE, Callans DJ, Gerstenfeld EP, Dixit S, Lin D, et al. Increased intensity of anticoagulation may reduce risk of thrombus during atrial fibrillation ablation procedures in patients with spontaneous echo contrast. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(5):474-7.
115. Wazni OM, Rossillo A, Marrouche NF, Saad EB, Martin DO, Bhargava M, 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. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(6):576-81.
116. Benali K, Verain J, Hammache N, Guenancia C, Hooks D, Magnin-Poull I, et al. Running after Activated Clotting Time Values in Patients Receiving Direct Oral Anticoagulants: A Potentially Dangerous Race. Results from a Prospective Study in Atrial Fibrillation Catheter Ablation Procedures. *J Clin Med*. 2021;10(18).

117. 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):91-6.
118. Martin AC, Godier A, Narayanan K, Smadja DM, Marijon E. Management of Intraprocedural Anticoagulation in Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: Understanding the Gaps in Evidence. *Circulation*. 2018;138(6):627-33.
119. Strickland SW, Palkimas S, Acker M, Bazydlo LAL. A Novel Laboratory Assay to Monitor Unfractionated Heparin Dosing in Patients Taking Apixaban Prior to Hospital Admission. *J Appl Lab Med*. 2021;6(2):378-86.
120. Molteni M, Bo M, Di Minno G, Di Pasquale G, Genovesi S, Toni D, et al. Dabigatran etexilate: appropriate use in patients with chronic kidney disease and in the elderly patients. *Intern Emerg Med*. 2017;12(4):425-35.
121. Frackiewicz A, Kalaska B, Miklosz J, Mogielnicki A. The methods for removal of direct oral anticoagulants and heparins to improve the monitoring of hemostasis: a narrative literature review. *Thromb J*. 2023;21(1):58.
122. Exner T, Rigano J, Favaloro EJ. The effect of DOACs on laboratory tests and their removal by activated carbon to limit interference in functional assays. *Int J Lab Hematol*. 2020;42 Suppl 1:41-8.

# DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine

maïeutique et sciences de la santé

Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : MULLER-TORQUET Prénom : MARIE

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main :** « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.*

Signature originale :

A Strasbourg le 03/11/2023

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**

## RÉSUMÉ

**Introduction :** L'héparine non fractionnée (HNF) est utilisée pendant la procédure d'ablation de fibrillation auriculaire (FA) afin de prévenir la survenue d'événements thromboemboliques avec un objectif d'activated clotting time (ACT) supérieur à 300 secondes durant toute la procédure. L'anticoagulation par anticoagulant oraux direct (AOD) au long cours a supplanté le traitement par AVK mais l'effet du maintien des AOD sur la performance du monitoring per-procédural de l'HNF est mal connu. Notre étude a pour objectif d'observer l'influence du maintien du traitement par AOD sur les paramètres biologiques d'hémostase avant et pendant la procédure.

**Méthode :** notre étude rétrospective observationnelle incluait les patients admis pour une ablation de FA, avec maintien du traitement par AOD avant la procédure, et qui avaient eu une exploration de l'hémostase pendant la procédure : ACT, activité anti-X<sub>A</sub> calibrée pour l'HNF et activité anti-X<sub>A</sub> ou II<sub>A</sub> spécifique de l'AOD avant injection d'HNF et suivi de l'ACT et de l'activité anti-X<sub>A</sub> HNF toutes les 20 min pendant la procédure.

**Résultats :** 40 patients ont été inclus dans l'étude. L'ACT initial avant injection d'HNF était significativement plus bas dans le groupe sous apixaban. Par ailleurs, l'ACT était corrélé de façon linéaire à la concentration résiduelle d'apixaban et de dabigatran, mais pas à celle du rivaroxaban. Après injection d'un bolus d'HNF, l'ACT était linéairement corrélé à l'activité anti-X<sub>A</sub>, quelle que soit l'AOD. Les patients traités par apixaban ont reçu une dose totale d'HNF significativement plus élevée pour atteindre et maintenir un ACT supérieur à 300 secondes conduisant à une activité anti-X<sub>A</sub> maximale également significativement plus élevée dans ce groupe. Un patient traité par apixaban a présenté un saignement de la sphère ORL au décours de la procédure.

**Conclusion :** nos résultats soulignent les limites de l'ACT dans ce contexte. En effet, le niveau d'anticoagulation basal est variable sous AOD. L'ACT mesuré au début du geste est corrélé aux concentrations résiduelles d'apixaban et de dabigatran uniquement. Le bolus d'HNF augmente l'ACT et l'activité anti-X<sub>A</sub> dans les trois groupes, mais de façon variable avec notamment une augmentation moindre dans le groupe traité par apixaban, induisant une administration accrue d'HNF dans ce groupe pouvant conduire à un risque hémorragique.

Rubrique de classement : Anesthésie-réanimation.

Mots-clés : ablation de fibrillation atriale ; héparine ; ACT ; anticoagulant oral direct ; anti-X<sub>A</sub>.

Président : Pr Paul-Michel MERTES.

Assesseurs : Pr Laurence JESEL-MOREL, Dr Charles Ambroise TACQUARD.

Adresse de l'auteur : 13 rue de l'étang, 67640 LISPHEIM.