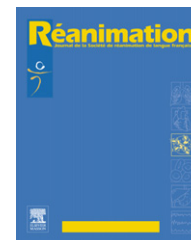




Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



## MISE AU POINT

# Antithrombotiques au cours des techniques d'épuration extrarénale continue

## Anticoagulation for continuous renal replacement therapy

A. Godier\*, C.M. Samama

*Service d'anesthésie réanimation, hôpital Hôtel-Dieu, 1, place du Parvis-Notre-Dame, 75004 Paris, France*

Disponible sur Internet le 15 mai 2008

### MOTS CLÉS

Anticoagulation ;  
Épuration extrarénale continue ;  
Hémofiltration ;  
Héparine ;  
Citrate ;  
Prostacycline ;  
Argatroban ;  
Durée de vie des filtres

### KEYWORDS

Anticoagulation;  
Continuous renal replacement therapy;  
Hemofiltration;  
Heparin;  
Citrate;  
Prostacyclin;  
Argatroban;  
Filter life span

**Résumé** Une anticoagulation est le plus souvent nécessaire au cours de l'épuration extrarénale continue pour une utilisation optimale du filtre. L'héparine non fractionnée demeure l'anticoagulant de référence. Elle présente néanmoins quelques inconvénients comme une augmentation du risque hémorragique, une résistance à l'héparine ou encore une thrombopénie induite par l'héparine. Des molécules antithrombotiques alternatives sont disponibles, avec leurs propres défauts : héparine de bas poids moléculaire, anticoagulation régionale au citrate en cas de très haut risque hémorragique, hirudine, argatroban, prostacycline, nafamostat mésilate, dont les places sont à préciser dans l'arsenal thérapeutique. L'objectif de cet article est de présenter les stratégies disponibles, en fonction de l'efficacité, de la sécurité et des modes d'utilisation des différents antithrombotiques pour l'épuration extrarénale continue.

© 2008 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société de réanimation de langue française.

**Summary** During continuous renal replacement therapy, anticoagulation of the extracorporeal circuit is generally required for an optimal filter performance. Unfractionated heparin is still the most widely used anticoagulant. However, it presents some drawbacks: bleeding risk, heparin resistance, heparin-induced thrombocytopenia. . . Alternatives exist with their own disadvantages: low-molecular-weight heparin, regional citrate anticoagulation when bleeding risk is increased, recombinant hirudin, argatroban, prostacyclin, nafamostat mesilate for which indications need to be specified. The purpose of this article is to review the different strategies regarding efficacy, safety and implementation of anticoagulation during continuous renal replacement therapy.

© 2008 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société de réanimation de langue française.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [annegodier@invivo.edu](mailto:annegodier@invivo.edu) (A. Godier).

La dialyse conventionnelle et l'hémofiltration veineuse continue sont les deux techniques de choix pour la suppléance rénale en réanimation. Si la première est peu exigeante en terme d'anticoagulation, car les séances sont courtes, la seconde requiert des méthodes antithrombotiques efficaces pour limiter l'activation de la coagulation et la formation de thrombus dans un circuit dont la durée de vie doit être supérieure à 24 heures. La thrombose des circuits s'apparente au tendon d'Achille des techniques continues, puisqu'elle s'associe à une diminution de l'efficacité du filtre, une réduction de la dose de traitement, une hausse des coûts, une augmentation de la charge de travail infirmier et une majoration des pertes sanguines pouvant entraîner une hausse des besoins transfusionnels [1]. Cela rend nécessaire une anticoagulation des circuits.

Parallèlement, les accidents hémorragiques restent les principales complications de l'épuration extrarénale en réanimation, et leurs risques peuvent être exacerbés par les méthodes d'anticoagulation du circuit.

Le choix d'un traitement antithrombotique pour l'épuration extrarénale continue doit donc prendre en compte à la fois le risque de thrombose du circuit et le risque hémorragique du patient de réanimation. Plusieurs alternatives sont envisageables. Elles sont présentées ici, après un bref rappel des facteurs favorisant la thrombose du circuit.

## Facteurs de risque de thrombose du circuit

La physiopathogénie des thromboses de circuits a été explorée sans que le mécanisme exact responsable n'ait été élucidé. De nombreux facteurs favorisant la coagulation du circuit interviennent.

Ils sont, pour partie, liés au circuit extracorporel. L'hémofiltre est un facteur majeur : son architecture, la géométrie et la composition de la membrane, le choix préférentiel de fibres courtes et nombreuses pour réduire le degré d'hémoconcentration atteint sont autant d'éléments qui interviennent dans l'activation de la cascade de la coagulation. L'accès vasculaire est un élément déterminant par son diamètre, sa longueur, son positionnement et le maintien de sa perméabilité. Les pièges à bulles, par l'interface air-sang qu'ils représentent, sont un site important d'activation de la coagulation, par le biais de la phase contact de l'hémostase. Le traitement prescrit intervient aussi dans les mécanismes thrombotiques par le réglage du débit sanguin, de la fraction de filtration, du rapport entre postdilution et prédilution. En effet, le processus d'ultrafiltration tend à concentrer les protéines plasmatiques lors du passage du sang sur la membrane, augmentant ainsi la protidémie et la pression oncotique à l'origine d'une baisse de la pression efficace de filtration. L'hémoconcentration augmente de l'entrée à la sortie du filtre, tout comme l'hématocrite, la viscosité sanguine et, par conséquent, la résistance à l'écoulement des flux. La prédilution réduit cette hémoconcentration.

Les soins prodigués au patient interviennent par les changements de position qu'ils impliquent, les diminutions intermittentes du débit sanguin qui en découlent, mais aussi par le délai de réactions du personnel aux alarmes des machines.

Certains facteurs sont liés au patient :

- les conditions pro-inflammatoires en particulier septiques, qui contribuent à favoriser l'activation de la cascade de la coagulation ;
- les taux de plaquettes, de facteurs de la coagulation ;
- l'existence d'anticoagulants naturels ;
- l'insuffisance rénale aiguë, elle aussi marquée par une activation de la coagulation mais associée à une thrombopathie.

## Médicaments antithrombotiques

L'héparine demeure l'anticoagulant de référence. Elle présente néanmoins quelques inconvénients :

- augmentation du risque hémorragique, en particulier chez les patients à haut risque [2] ;
- efficacité limitée en cas de déficit en antithrombine [3] ;
- thrombopénies induites par l'héparine.

Il existe des molécules antithrombotiques alternatives, mais elles ont aussi leurs propres défauts : coût élevé, demi-vies longues, absence d'antagonisation possible, monitoring difficile, risque d'hypocalcémie, d'alcalose, d'hypotension, absence de disponibilité... Le choix est difficile et cette revue a pour objectif de discuter la place de ces différentes molécules. En préambule, il faut noter que le critère de jugement de l'efficacité des traitements antithrombotiques est généralement la durée de vie des circuits. L'objectif de longévité recommandé varie de 24 à 72 heures.

## Héparine non fractionnée

### Anticoagulation systémique à l'héparine

L'héparine non fractionnée (HNF) administrée en intraveineux à la seringue électrique est l'anticoagulant le plus employé en hémofiltration continue. Les raisons en sont nombreuses : coût faible, facilité d'administration, monitoring simple, antagonisation possible par protamine. Les doses varient en fonction du patient et du matériel utilisé. Elles sont adaptées aux valeurs du temps de céphaline-activateur (TCA) ou de l'anti-Xa.

*Héparine à doses standards.* Les doses données dans la littérature varient d'une publication à l'autre, tout comme les objectifs biologiques. On pourra proposer un bolus préfiltre de 30 UI/kg, puis 7 UI/kg par heure adaptées secondairement pour obtenir un ratio TCA malade/TCA témoin à 1,5 [4,5]. La durée des filtres peut ainsi atteindre jusqu'à 72 heures [4]. Le TCA peut souvent paraître un bon critère de prédiction de thrombose de filtre et de saignement du patient : le risque de thrombose diminue de 25 % pour chaque augmentation du TCA de dix secondes, en même temps qu'augmente le risque d'hémorragie [5]. Néanmoins, la préexistence d'une coagulopathie doit être prise en compte, et le TCA des patients de réanimation avant toute anticoagulation peut être déjà très allongé et le ratio supérieur à 1,5 [6]. Si le monitoring s'effectue sur l'anti-Xa, les valeurs recherchées sont de 0,15 à 0,2 UI/ml.

*Héparine à faibles doses.* Chez les patients à haut risque hémorragique, il a été proposé de réduire les doses

d'héparine pour limiter le risque de saignement [6,7]. Avec des objectifs de TCA plus bas, inférieurs à 40 secondes, la durée de vie des filtres est réduite à 16–19 heures, ce qui finalement augmente les coûts et les besoins transfusionnels liés aux thromboses de circuit [1].

### Anticoagulation régionale à l'héparine

Le principe de cette méthode d'anticoagulation régionale est simple : de l'héparine est administrée à fortes doses sur la ligne artérielle en amont du filtre, puis est antagonisée en aval de celui-ci par l'administration de protamine. L'absence d'anticoagulation systémique associée en fait une technique adaptée aux patients à haut risque hémorragique.

L'héparinisation régionale du circuit d'hémofiltration de 31 patients par 1000 UI/h à l'entrée du circuit antagonisée par 10 mg/h de protamine à la sortie du circuit a permis d'obtenir une durée de vie moyenne des filtres de 21,2 heures, sans complication associée, puisque ni saignement ni allongement du TCA n'étaient retrouvés [8]. Comparée à l'héparine à faible dose dans une étude prospective randomisée en *crossover*, l'anticoagulation régionale avec héparine–protamine a permis d'obtenir des durées de vie des filtres similaires [9].

Si le concept est séduisant, son développement se heurte à plusieurs problèmes :

- difficulté de calculer les doses de protamine nécessaires à l'antagonisation ;
- thromboses fréquentes de la ligne veineuse et effets secondaires systémiques liés à la protamine à type de réactions anaphylactoïdes, d'hypotension artérielle, de leucopénie ou de thrombopénie.

### Circuits revêtus d'héparine

Ils représentent une alternative à l'administration d'héparine et pourraient permettre d'en réduire les complications hémorragiques. Des études complémentaires sont encore nécessaires pour définir leur place dans l'arsenal thérapeutique.

### Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

Les HBPM présentent un rapport d'activité anti-Xa/anti-IIa plus élevé que l'héparine, entre quatre sur un et deux sur un, ce qui suggérerait une plus grande efficacité antithrombotique pour un risque hémorragique moindre. Les HBPM sont caractérisées par une plus faible affinité pour l'antithrombine, une activation plaquettaire moins marquée, moins d'inactivation par le facteur plaquettaire 4 (PF4) et moins de liaison aux protéines plasmatiques, entraînant ainsi une biodisponibilité plus élevée et plus stable. Utilisées comme anticoagulants en hémodialyse chronique, les HBPM sont associées à une diminution du saignement. La fréquence des TIH est moindre avec les HBPM comparée à l'HNF [4]. Néanmoins, malgré ces avantages, peu de données concernant l'usage des HBPM en hémofiltration continue sont disponibles dans la littérature.

L'énoxaparine a été comparée à l'héparine non fractionnée dans une étude randomisée contrôlée réalisée en *crossover* chez des patients de réanimation bénéficiant d'hémofiltration veineuse continue [4].

L'anticoagulation administrée en amont du filtre était alternativement une perfusion continue d'héparine non fractionnée pour un objectif de TCA entre 40 et 45 secondes et, après une période de *wash out*, une perfusion continue d'énoxaparine avec un bolus préfiltre de 0,15 mg/kg (1 mg = 100 UI équivalent anti-Xa), relayé par une perfusion continue de 0,05 mg/kg par heure, adaptée secondairement à l'anti-Xa pour obtenir une activité anti-Xa entre 0,25 et 0,30 UI/ml. La durée de vie moyenne des filtres était plus longue avec l'énoxaparine (21,7 ± 17,4 heures versus 30,6 ± 25,1 heures ;  $p=0,017$ ). Il peut être noté que l'administration des anticoagulants dans le circuit d'hémofiltration en amont du filtre est associée à des valeurs d'anti-Xa et de TCA prélevés en postfiltre plus élevées que les valeurs des dosages systémiques, suggérant ainsi une augmentation de l'anticoagulation du circuit par rapport à l'anticoagulation systémique [4].

La daltéparine, à la posologie de 20 UI/kg en bolus initial relayé par une perfusion de 10 UI/kg par heure, a été comparée à l'héparine non fractionnée administrée en bolus initial de 2000 à 5000 UI, relayé par une perfusion de 10 UI/kg par heure et ajustée pour obtenir un TCA entre 70 et 80 secondes chez des patients de réanimation bénéficiant d'une hémodiafiltration veineuse continue [10]. Ce travail n'a pas mis en évidence de différence dans la durée de vie moyenne des filtres (46,8 versus 51,7 heures).

Ces deux études d'efficacité ne permettent pas de tirer des conclusions en terme de sécurité d'emploi de ces molécules. Le risque hémorragique auquel elles exposent est mal évalué alors même que leur principal inconvénient réside dans le risque potentiel d'accumulation en cas de réduction de la filtration glomérulaire. Certaines études, mais pas toutes [4], sont en faveur d'un ajustement des doses pour contrôler ce sur-risque hémorragique. La méthode de monitoring, elle-même, prête à discussion. En effet, si l'adaptation des doses est fonction des valeurs de l'activité anti-Xa, dont l'objectif conseillé est situé entre 0,25 et 0,35 UI/ml [4], pour réduire les thromboses de circuit sans augmenter à l'excès le risque hémorragique du patient, les arguments étayant ce raisonnement sont discutables. En effet, le lien entre les valeurs des contrôles biologiques et la durée de vie des filtres n'est pas évident. Trois études se sont intéressées à la relation entre les niveaux d'activité anti-Xa et la durée de vie des circuits [4,11,12], elles n'ont pas montré de relation entre les deux. Des accidents thrombotiques peuvent survenir malgré des valeurs d'activité anti-Xa supérieures. La méthode de monitoring idéale n'est donc pas encore établie.

### Supplémentation en antithrombine

L'antithrombine est l'un des inhibiteurs physiologiques de la coagulation et le cofacteur de l'héparine. Il existe une relation établie entre déficit en AT, résistance à l'héparine et thrombose précoce des circuits [13,14]. Une supplémentation en AT a été évoquée pour réduire ces thromboses, et sa place est en cours d'évaluation. Ainsi, certains ont proposé l'administration intraveineuse de 50 UI/kg d'AT lorsque les dosages quotidiens d'antithrombine (AT) plasmatique mettent en évidence une activité inférieure à 70% (normale : 80–120%) [14]. Cette supplémentation est associée

à une durée de vie des filtres plus longue, une diminution des thromboses et permet ainsi une augmentation de la dose d'hémofiltration. Si ces résultats sont prometteurs, il est nécessaire, avant de recommander cette pratique, que d'autres travaux soient réalisés pour établir le bénéfice réel de cette supplémentation et, en particulier, son rapport coût-efficacité.

### Danaparoïde sodique (Orgaran®)

L'apparition d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) en cours d'hémofiltration veineuse continue a été plusieurs fois rapportée dans la littérature [15–17]. La thrombose répétée de filtre après exclusion d'autres causes évidentes doit faire évoquer la possibilité d'une TIH et conduire à l'exploration de ce diagnostic [15].

Chez les patients suspects de TIH, le problème du choix d'un anticoagulant pour l'hémofiltration se pose. Les recommandations de l'American College of Chest Physicians en cas de TIH se portent vers les inhibiteurs directs de la thrombine et le danaparoïde pour une anticoagulation systémique [18].

Si l'usage du danaparoïde, héparinoïde dont l'activité antithrombotique est principalement liée à son activité anti-Xa, s'est considérablement développé dans diverses indications cliniques, peu de données sont encore disponibles chez les patients insuffisants rénaux et, d'autant plus, lors d'hémofiltration veineuse continue. Or l'élimination du danaparoïde est principalement rénale, avec une demi-vie d'élimination de 25 heures. Une administration intraveineuse continue expose donc au risque d'accumulation et d'hémorragie secondaire. Il n'existe pas d'antidote.

Les doses de danaparoïde issues du Résumé des Caractéristique du Produit (RCP) sont proches de celles des recommandations américaines [19] (Tableau 1). Néanmoins, l'emploi de ces posologies entraîne de nombreuses complications hémorragiques. Elles sont liées à l'activité anti-Xa atteinte [20] et apparaissent principalement pour des valeurs d'anti-Xa supérieures à 1 UI d'anti-Xa/ml. Une relation linéaire a été mise en évidence dans un travail

rétrospectif entre les valeurs d'anti-Xa et la nécessité de recourir à une transfusion en concentrés érythrocytaires chez des patients dont les valeurs d'anti-Xa sont supérieures à 0,7 UI d'anti-Xa/ml [21]. Il est donc important d'utiliser les doses efficaces les plus faibles possibles de danaparoïde.

D'autres schémas posologiques ont été étudiés [21,22]. L'un proposait une dose de charge 750 UI anti-Xa suivie par une perfusion de 50 à 150 UI anti-Xa/h [22]. Un autre comportait une dose de charge de 3500 UI anti-Xa relayée par une perfusion de 100 UI anti-Xa/h [21]. La médiane d'anti-Xa ainsi obtenue à la quinzième minute était calculée à 1,02 (0,66 à 1,31) UI anti-Xa/ml, puis diminuait à 0,4 (0,15 à 0,58) UI/ml sur une période de 24 heures. Les auteurs concluaient que le pic à la quinzième minute était trop élevé tandis que les niveaux d'anti-Xa par la suite tombaient progressivement sous les valeurs de 0,5 à 0,7 UI anti-Xa/ml recherchées. Néanmoins, la médiane de durée de survie des filtres était de 50,9 heures (20 à 89 heures). Si le schéma posologique précédent peut sans doute être amélioré en réduisant la dose du bolus et en optimisant la perfusion continue, d'autres travaux sont nécessaires pour établir les posologies de danaparoïde les plus faibles compatibles avec une longue durée de vie du filtre. Néanmoins, l'absence d'antagoniste pour un produit à demi-vie prolongée demeure un inconvénient important.

### Inhibiteurs directs de la thrombine

#### Hirudines

*Lépirudine.* La lépirudine (Réfludan®) est une hirudine recombinante, entraînant l'inhibition directe de la thrombine, empêchant ainsi la transformation du fibrinogène en fibrine et l'activation plaquettaire. Sa demi-vie d'élimination est comprise entre 40 et 80 minutes.

La lépirudine a été employée en cas de TIH. Peu de données sont disponibles concernant l'utilisation de la lépirudine en épuration extrarénale continue, néanmoins elle expose à plusieurs problèmes : d'élimination essentiellement rénale, sa demi-vie d'élimination augmente et peut être supérieure à 100 heures en cas d'insuffisance rénale. Il n'existe pas d'antagoniste. Après cinq jours d'administration, 44% des patients développent des anticorps antihirudine qui réduisent son élimination, majorent son activité et augmentent le risque hémorragique. La réexposition à l'hirudine expose au risque de choc anaphylactique. Ce traitement nécessite une surveillance biologique par le temps d'écarine, temps de coagulation du plasma par un venin, qu'il faut préférer au classique temps de céphaline plus activateur. Enfin, en hémofiltration, comparée à l'héparine, la lépirudine majore le risque hémorragique lorsqu'elle est administrée en continue [23] et est associée à une durée de vie des filtres réduite lorsqu'elle est injectée en bolus. Par conséquent, en cas de TIH, d'autres alternatives sont à préférer.

*Bivalirudine.* La bivalirudine est une hirudine analogue qui présente deux avantages : un métabolisme moins dépendant de la clairance rénale et un risque anaphylactique moins marqué. Sa place en épuration extrarénale continue en cas de TIH est prometteuse mais à établir.

**Tableau 1** Posologies de danaparoïde pour l'hémofiltration continue.

Poids (kg)	Schéma posologique
< 55	2000 UI anti-Xa en bolus dans le circuit artériel suivies d'une perfusion dans le circuit artériel de 400 UI/h pendant 4 h, instaurer ensuite un traitement d'entretien de 150 à 400 UI/h de manière à ce que l'activité anti-Xa plasmatique se maintienne entre 0,5 et 1 UI/ml
> 55	2500 UI anti-Xa en bolus dans le circuit artériel, suivies d'une perfusion dans le circuit artériel de 600 UI/h pendant 4 h, puis de 400 UI/h pendant les 4 h suivantes, instaurer ensuite un traitement d'entretien de 200 à 600 UI/h de manière à ce que l'activité anti-Xa plasmatique se maintienne entre 0,5 et 1 UI/ml.

UI : unité internationale.

### Argatroban

L'argatroban est une molécule synthétique, inhibiteur direct de la thrombine dérivé de la L-arginine. Il est essentiellement métabolisé par le foie, ce qui représente un avantage théorique pour un emploi chez des patients insuffisants rénaux : sa demi-vie, de 39 à 51 minutes, n'est pas modifiée par la dysfonction rénale. S'il apparaît comme une alternative séduisante au danaparoiide pour la prise en charge des patients présentant une TIH, l'argatroban n'est néanmoins pas commercialisé en France et il existe encore peu d'informations concernant son usage chez les patients insuffisants rénaux et encore moins chez les patients nécessitant une épuration extrarénale continue [24–28].

La posologie initiale recommandée est de 2 µg/kg par minute (0,5 µg/kg par minute en cas d'insuffisance hépatique) et est ajustée pour atteindre un TCA de 1,5 à 3. La faisabilité de ce schéma posologique pour l'épuration extrarénale continue a été montrée par deux séries de patients présentant une TIH [24,28]. Les cibles de TCA étaient rapidement atteintes. La durée de vie moyenne des filtres d'hémofiltration était de 30,8 heures ± 27,1, et aucune thrombose précoce de filtre n'était rapportée [28].

La clairance de l'argatroban est non significative au cours de l'épuration extrarénale continue [25,28]. Le TCA et les concentrations plasmatiques d'argatroban restent stables. Ces résultats suggèrent que les ajustements de doses ne sont pas nécessaires chez les patients insuffisants rénaux recevant cet antithrombotique. À l'inverse, en cas de dysfonction hépatique, les posologies doivent être réduites et le monitoring encore plus attentif [26,27]. Il n'existe pas d'antidote, mais les tests biologiques dont le TCA principalement se normalisent en deux à quatre heures après l'arrêt de la perfusion.

### Dermatane sulfate

Le dermatane sulfate est un glucosaminoglycane naturel, inhibiteur sélectif de la thrombine. L'insuffisance rénale multiplie sa demi-vie par deux ou trois. Son utilisation en épuration extrarénale continue est encore anecdotique.

### Prostacycline

La prostacycline est un produit physiologique de l'endothélium humain avec des effets antiagrégants et vasodilatateurs. Elle est disponible pour l'usage clinique sous forme d'un analogue synthétique, l'époprosténol. Il inhibe l'agrégation plaquettaire induite par le contact des plaquettes avec les surfaces du circuit extracorporel, a un effet antihémostatique sélectif et réversible qui s'interrompt très rapidement à l'arrêt de la perfusion. Le recours à la prostacycline comme antihémostatique pour épuration extrarénale a été rapporté maintes fois, le plus souvent en association à l'héparine, parfois employée seule [29–31]. En hémofiltration veineuse continue, la prostacycline est administrée en perfusion à débit régulier, sans bolus, à la posologie de 4 ng/kg par minute dans le circuit en amont du filtre. L'analyse de 4040 heures d'hémofiltration chez 51 patients a montré une durée de vie moyenne des circuits de 19,4 heures (95 %IC : 16,7–22,2) [30].

L'un des inconvénients de ce produit est le risque d'hypotension due aux effets vasodilatateurs. Néanmoins, à ces posologies, les manifestations hémodynamiques sont rares et la phase test d'administration de la prostacycline avant démarrage de l'épuration extrarénale est le plus souvent dépourvue d'hypotension [30]. La comparaison des effets hémodynamiques de la prostacycline, de l'énoxaparine et de l'héparine n'a pas mis en évidence de variations [12].

### Nafamostat mésilate

Le nafamostat mésilate est un inhibiteur synthétique des sérines protéases commercialisé comme anticoagulant au Japon. La demi-vie biologique est de huit minutes. Il a été utilisé comme antithrombotique, en alternative à l'héparine, pour l'épuration extrarénale continue en réanimation. Après utilisation de 50 mg de nafamostat dans 500 ml de sérum physiologique pour l'amorçage du circuit, une perfusion était mise en route dans le circuit en amont du filtre à la posologie de 0,5 mg/kg par heure [32]. Le monitoring consistait en la réalisation d'ACT au lit du patient, préférentiellement à l'entrée du circuit, toutes les deux heures, avec pour objectif 150 secondes. Aucune thrombose de circuit n'était décrite dans les 24 premières heures, et les pressions dans le circuit n'étaient pas modifiées dans ce délai. Il était recommandé d'augmenter les posologies de nafamostat si les valeurs d'ACT étaient inférieures à 130 secondes. En absence d'ACT, le monitoring peut être aussi réalisé par TCA (1,5 à deux fois le témoin) [33]. Prescrit pour l'hémofiltration continue mise en route dès l'admission de patients insuffisants rénaux chroniques hospitalisés pour une hémorragie intracrânienne, le nafamostat n'a été associé à aucun accident hémorragique rapporté [34].

Le gabéxate mésilate est un produit proche mais avec une action très courte et très filtrable [32].

### Anticoagulation régionale au citrate

Le citrate exerce son activité antithrombotique à travers sa capacité à chélater le calcium ionisé. Des concentrations en calcium ionisé inférieures à 0,35 mmol/l sont nécessaires pour inhiber la coagulation. Il est utilisé pour une anticoagulation régionale des circuits d'épuration extrarénale. Le citrate est administré en amont du filtre entraînant ainsi une anticoagulation du sang dans le circuit ; sa demi-vie est très courte et il est partiellement éliminé par convection et diffusion ; l'administration en continu de calcium à la sortie du circuit permet la normalisation du calcium ionisé avant le retour du sang au patient, évitant une hypocalcémie aiguë chez un malade dont l'état cardiovasculaire est souvent précaire. Il n'y a donc pas d'anticoagulation systémique.

Si le principe est séduisant, le développement de cette méthode s'est heurté initialement aux difficultés de monitoring et d'adaptation des débits de citrate et de calcium. De plus, la substitution — comme la dialyse complémentaire — nécessitent l'emploi de solutés particuliers, dépourvus de chlore en raison des phénomènes de compétition qui peuvent survenir entre les anions.

Les premiers travaux publiés décrivaient des protocoles complexes, avec des solutions de compositions non standardisées à adapter aux besoins métaboliques individuels, qui entraînaient une majoration des risques d'erreurs, des coûts et de la charge de travail infirmière [35]. La commercialisation de plusieurs solutions de citrate trisodique prêtes à l'emploi a rendu plus accessible cette méthode d'anticoagulation, actuellement utilisée dans 9,9% des épurations extrarénales continues [36], majoritairement réservée à l'hémodiafiltration.

L'utilisation de solutions de citrate à 0,5% associées à des solutés de dialysat à base de bicarbonate a montré des résultats satisfaisants pour la réalisation d'hémodiafiltration avec des taux d'effluent de 35 ml/kg par heure : le contrôle métabolique était obtenu, 89% des circuits duraient plus de 24 heures [35]. L'emploi d'abaques et un monitoring biologique régulier du calcium ionisé (plasmatique et postfiltre) et des gaz du sang est nécessaire pour éviter hypocalcémies et intoxication au citrate.

Cette méthode d'anticoagulation des circuits ne modifie pas les tests biologiques standard de la coagulation [37]. Elle a pour avantage de réduire les risques de saignement [13] et apparaît aujourd'hui comme la méthode de choix chez les patients à haut risque hémorragique pour lesquels l'héparine est contre-indiquée.

Chez des patients de réanimation sans risque hémorragique majeur ni coagulopathie, l'anticoagulation régionale par citrate a montré des avantages sur l'héparine non fractionnée : elle est associée à une durée de vie des filtres d'hémofiltration plus élevées [13,38] et permet une diminution des besoins transfusionnels en culots globulaires [38].

Le citrate expose au risque de complications métaboliques telles l'hypernatrémie, l'alcalose et l'hypocalcémie. L'alcalose métabolique est liée à la métabolisation du citrate par le foie et les cellules musculaires, puisque la métabolisation de chaque molécule de citrate entraîne la génération de deux à trois molécules de bicarbonate. Une supplémentation en magnésium est nécessaire, car le citrate entraîne aussi une chélation du magnésium [38].

La commercialisation de solutions prêtes à l'emploi et le développement de logiciels de gestion des débits de citrate et de calcium intégrés aux machines d'épuration extrarénale continue va permettre de développer l'usage du citrate. Le surcoût est estimé à 25 euros par jour par rapport aux méthodes conventionnelles [37]. Reste à déterminer la population de patients pouvant bénéficier au mieux de cette méthode.

## Absence d'anticoagulant

En contexte de très haut risque hémorragique, la possibilité d'une hémofiltration veineuse sans anticoagulant apparaît parfois comme la méthode la plus simple. Cette dernière a été plusieurs fois rapportée et décrite dans la littérature [2,6,9,39]. Des études retrospectives ont même rapporté des durées de vie des filtres similaires, voire plus élevées, en absence d'anticoagulation comparées aux traitements conventionnels [2,8]. Ces résultats, en apparence surprenant, s'expliquent par les caractéris-

tiques très différentes des groupes de malades comparés. Les taux de plaquettes, qui sont un facteur important de thrombose du circuit, étaient plus bas dans les groupes ne bénéficiant pas d'anticoagulation. L'existence d'une thrombopénie, comme celle d'une coagulopathie, apparaissent donc comme un critère de réussite et de longévité d'une épuration extrarénale sans anticoagulant. Les autres moyens adjuvants de prévention de la thrombose sont l'utilisation de la prédilution pour diminuer l'hémoconcentration dans le filtre, le recours à des débits sanguins élevés (200 à 300 ml par minute) pour augmenter la vitesse de circulation du sang dans les fibres et ainsi réduire la formation des microthrombi et la mise en place de cathéters double lumière de gros calibre pour diminuer la pression post-filtre.

Les rinçages périodiques, injections régulières de 100 ml de sérum physiologique en amont du circuit, sont une méthode de prévention de la thrombose qui trouve sa place en hémodialyse. En hémofiltration, ces bolus réguliers exposent au risque de dilution des facteurs de la coagulation, ce qui ne leur laisse que peu de place chez le patient à haut risque hémorragique.

## Conclusion

Le choix d'une molécule antithrombotique pour l'épuration extrarénale continue est spécifique de chaque situation et toujours guidé par la sécurité du patient. L'héparine non fractionnée reste au centre de l'arsenal thérapeutique, mais celui-ci s'est diversifié. Elle sera donc délaissée en faveur d'une anticoagulation régionale au citrate en cas de très haut risque hémorragique ; elle sera remplacée en cas de thrombopénie induite par l'héparine, par le danaparoiïde, le citrate ou leurs séduisantes alternatives émergentes, l'argatroban, le dermatan sulfate, la bivalirudine et le nafamostat, qui seront préférés à l'hirudine recombinante ; elle pourra être associée aux prostaglandines et à une majoration de la prédilution en cas de thromboses répétées des filtres. Les molécules en cours de développement et leurs études à venir permettront sans doute d'approcher la mise au point de l'anticoagulant idéal, à effet antithrombotique majeur, pro-hémorragique mineur, de durée d'action brève, d'administration et de monitoring aisés, de faible coût et dépourvu d'effet secondaire. En attendant, l'expérience de chaque centre, les techniques de monitoring et les molécules disponibles localement sont des arguments de choix d'une méthode plutôt qu'une autre.

## Références

- [1] Cutts MW, Thomas AN, Kishen R. Transfusion requirements during continuous veno-venous haemofiltration: the importance of filter life. *Intensive Care Med* 2000;26: 1694–7.
- [2] Martin PY, Chevolet JC, Suter P, Favre H. Anticoagulation in patients treated by continuous venovenous hemofiltration: a retrospective study. *Am J Kidney Dis* 1994;24: 806–12.
- [3] Langley PG, Keays R, Hughes RD, Forbes A, Delvos U, Williams R. Antithrombin III supplementation reduces hepa-

- rin requirement and platelet loss during hemodialysis of patients with fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1991;14: 251–6.
- [4] Joannidis M, Kountchev J, Rauchenzauner M, Schusterschitz N, Ulmer H, Mayr A, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin for anticoagulation during continuous veno-venous hemofiltration: a randomized controlled crossover study. *Intensive Care Med* 2007;33:1571–9.
- [5] van de Wetering J, Westendorp RG, van der Hoeven JG, Stolk B, Feuth JD, Chang PC. Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. *J Am Soc Nephrol* 1996;7: 145–50.
- [6] Tan HK, Baldwin I, Bellomo R. Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients. *Intensive Care Med* 2000;26:1652–7.
- [7] Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R. Pre-dilution vs. post-dilution during continuous veno-venous hemofiltration: impact on filter life and azotemic control. *Nephron Clin Pract* 2003;94:c94–8.
- [8] Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R. Continuous venovenous hemofiltration without anticoagulation. *Asaio J* 2004;50:76–80.
- [9] Bellomo R, Teede H, Boyce N. Anticoagulant regimens in acute continuous hemodiafiltration: a comparative study. *Intensive Care Med* 1993;19:329–32.
- [10] Reeves JH, Cumming AR, Gallagher L, O'Brien JL, Santamaria JD. A controlled trial of low-molecular-weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration. *Crit Care Med* 1999;27:2224–8.
- [11] de Pont AC, Oudemans-van Straaten HM, Roozendaal KJ, Zandstra DF. Nadroparin versus dalteparin anticoagulation in high-volume, continuous venovenous hemofiltration: a double-blind, randomized, crossover study. *Crit Care Med* 2000;28:421–5.
- [12] Journois D, Safran D, Castelain MH, Chanu D, Drevillon C, Barrier G. Comparison of the antithrombotic effects of heparin, enoxaparin and prostacycline in continuous hemofiltration. *Ann Fr Anesth Reanim* 1990;9:331–7.
- [13] Kutsogiannis DJ, Gibney RT, Stollery D, Gao J. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. *Kidney Int* 2005;67:2361–7.
- [14] du Cheyron D, Bouchet B, Bruel C, Daubin C, Ramakers M, Charbonneau P. Antithrombin supplementation for anticoagulation during continuous hemofiltration in critically ill patients with septic shock: a case-control study. *Crit Care* 2006; 10:R45.
- [15] Lasocki S, Ajzenberg N, Quintard H, Plantefevre G, Desmots JM, Montravers P. Heparin-induced thrombocytopenia suspected because of repeated hemofiltration filter clotting. *Intensive Care Med* 2007;33:1305–7.
- [16] Christin F, Theissen-Laval O, Loeb JP. Danaparoid (organon) for continuous venovenous hemodiafiltration in a patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998;17:82–3.
- [17] Samuelsson O, Amiral J, Attman PO, Bennegard K, Bjorck S, Larsson G, et al. Heparin-induced thrombocytopenia during continuous haemofiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1768–71.
- [18] Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:311S–37S.
- [19] Hassell K. The management of patients with heparin-induced thrombocytopenia who require anticoagulant therapy. *Chest* 2005;127:1S–8S.
- [20] Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001;119: 64S–94S.
- [21] de Pont AC, Hofstra JJ, Pik DR, Meijers JC, Schultz MJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of danaparoid during continuous venovenous hemofiltration: a pilot study. *Crit Care* 2007;11:R102.
- [22] Lindhoff-Last E, Betz C, Bauersachs R. Use of a low-molecular-weight heparinoid (danaparoid sodium) for continuous renal replacement therapy in intensive care patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001;7:300–4.
- [23] Vargas Hein O, von Heymann C, Lipps M, Ziemer S, Ronco C, Neumayer HH, et al. Hirudin versus heparin for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2001;27:673–9.
- [24] Reddy BV, Grossman EJ, Trevino SA, Hursting MJ, Murray PT. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring renal replacement therapy. *Ann Pharmacother* 2005;39: 1601–5.
- [25] Tang IY, Cox DS, Patel K, Reddy BV, Nahlik L, Trevino S, et al. Argatroban and renal replacement therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2005;39:231–6.
- [26] Williamson DR, Boulanger I, Tardif M, Albert M, Gregoire G. Argatroban dosing in intensive care patients with acute renal failure and liver dysfunction. *Pharmacotherapy* 2004;24:409–14.
- [27] Dager WE, White RH. Argatroban for heparin-induced thrombocytopenia in hepato-renal failure and CVVHD. *Ann Pharmacother* 2003;37:1232–6.
- [28] Koster A, Hentschel T, Groman T, Kuppe H, Hetzer R, Harder S, et al. Argatroban anticoagulation for renal replacement therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia after cardiovascular surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1376–7.
- [29] Ponikvar R, Kandus A, Buturovic J, Kveder R. Use of prostacyclin as the only anticoagulant during continuous venovenous hemofiltration. *Contrib Nephrol* 1991;93: 218–20.
- [30] Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, Minari M, Melfa L, Cappe G, et al. Continuous haemofiltration in acute renal failure with prostacyclin as the sole anti-haemostatic agent. *Intensive Care Med* 2002;28:586–93.
- [31] Langenecker SA, Felfernig M, Werba A, Mueller CM, Chiari A, Zimpfer M. Anticoagulation with prostacyclin and heparin during continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 1994;22:1774–81.
- [32] Hu ZJ, Iwama H, Suzuki R, Kobayashi S, Akutsu I. Time course of activated coagulation time at various sites during continuous haemodiafiltration using nafamostat mesilate. *Intensive Care Med* 1999;25:524–7.
- [33] Kubota T, Miyata A, Maeda A, Hirota K, Koizumi S, Ohba H. Continuous haemodiafiltration during and after cardiopulmonary bypass in renal failure patients. *Can J Anaesth* 1997;44:1182–6.
- [34] Murakami M, Hamasaki T, Kimura S, Maruyama D, Kakita K. Clinical features and management of intracranial hemorrhage in patients undergoing maintenance dialysis therapy. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004;44:225–32 [discussion 233].
- [35] Tolwani AJ, Prendergast MB, Speer RR, Stofan BS, Wille KM. A practical citrate anticoagulation continuous venovenous hemodiafiltration protocol for metabolic control and high solute clearance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1: 79–87.

- [36] Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, et al. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey: the beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. Kidney) investigators. *Intensive Care Med* 2007;33:1563–70.
- [37] Cointault O, Kamar N, Bories P, Lavayssiere L, Angles O, Rostaing L, et al. Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous haemodiafiltration using commercial solutions. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:171–8.
- [38] Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet JL, Dubois B, Damas P. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 2004;30:260–5.
- [39] Holt AW, Bierer P, Glover P, Plummer JL, Bersten AD. Conventional coagulation and thromboelastograph parameters and longevity of continuous renal replacement circuits. *Intensive Care Med* 2002;28:1649–55.