

L'ANTICOAGULATION DE L'HÉMOFILTRATION CONTINUE : Citrate *versus* Héparine

P. DAMAS (1), J-M. KRZESINSKI (2)

RÉSUMÉ : L'insuffisance rénale aiguë aux Soins Intensifs affecte un patient sur cinq et souvent nécessite le recours à une épuration extra-rénale. L'hémofiltration continue est choisie pour certains patients (instabilité hémodynamique, neurologique, ...), mais nécessite, comme d'ailleurs l'hémodialyse, une anticoagulation. Le citrate, utilisé dans le travail publié, est sorti vainqueur de sa comparaison avec l'héparine non fractionnée. Son utilisation nécessite cependant une surveillance attentive.

MOTS-CLÉS : *Anticoagulation - Hémofiltration - Contension veino-veineuse - Citrate - Héparine*

Dans un Service de Médecine Intensive, la prise en charge de patients présentant une insuffisance rénale aiguë est régulière. Cette pathologie, quelle qu'en soit l'étiologie, concerne environ 20 % des patients qui restent hospitalisés plus de 48 heures. La moitié des diagnostics est posé dès l'entrée du patient, l'autre moitié plus tard en cours de séjour. La plupart de ces patients devront bénéficier d'une technique d'épuration extra rénale.

L'hémofiltration continue veino-veineuse est une de ces techniques. Elle se base sur le principe de convection ou ultrafiltration qui consiste à assurer une fuite de liquide au travers d'un filtre, liquide emportant avec lui toutes les molécules pouvant traverser les pores de ce filtre semi-perméable. La capacité d'épuration dépend donc du volume d'ultrafiltration généré et de la concentration dans cet ultrafiltrat des substances à éliminer. Cette concentration est au mieux égale à la concentration plasmatique. Pour être efficace, l'hémofiltration doit assurer l'échange d'un volume d'eau très important minutieusement remplacé pour ne pas entraîner une déplétion volémique néfaste pour le patient. Ce remplacement est parfaitement assuré par les machines actuelles qui asservissent leur pompe d'ultrafiltration à leur pompe de liquide de substitution. Les liquides de substitution contiennent les substances devant être conservées par l'organisme (ions et bicarbonate essentiellement). Selon la littérature (1), les échanges par hémofiltration veino-veineuse doivent être au minimum de 35 ml/kg/h pour la meilleure survie et être assurés 24h/24. Ce qui différencie grandement cette technique de celle de l'hémodialyse.

ANTICOAGULATION IN CONTINUOUS VENO-VENOUS HEMOFILTRATION: CITRATE OR HEPARIN?

SUMMARY : In the Intensive Care Unit, one patient of five presents with acute renal failure and will most often require renal replacement therapy. Continuous veno-venous hemofiltration is preferred for some patients (hemodynamic and neurologic instability), but, like hemodialysis, it requires anticoagulation. Citrate which was used in the study we summarize in the present article appeared superior to unfractionated heparin. Its use however calls for careful medical supervision.

KEYWORDS : *Anticoagulation - Continuous veno-venous hemofiltration - Citrate - Heparin*

L'hémodialyse en effet est une technique intermittente basée sur le principe de diffusion, qui assure un échange entre un compartiment sanguin et un compartiment comportant un liquide de dialyse dépourvu des molécules à éliminer, ces compartiments étant séparés par une membrane dite semi-perméable, c'est-à-dire perméable à ces molécules mais non aux éléments figurés du sang. C'est le gradient de concentrations entre le sang et le liquide de dialyse qui est le moteur des échanges, ce gradient restant constant tout au long du filtre puisque le dialysat et le sang circulent en sens inverse. Lors d'hémodialyse, l'épuration d'une molécule comme l'urée est au mieux égale au débit de sang passant à travers le filtre, de l'ordre de 200 ml/min, et n'est que peu ou pas corrélée au débit de dialysat (plus élevé que le débit sanguin et circulant en sens opposé au sang). On comprend dès lors que pour les molécules de petites tailles, l'épuration par hémodialyse est beaucoup plus rapide que par hémofiltration. Cependant, certains avantages propres à l'hémofiltration nous font préférer cette technique chez certains de nos patients particulièrement fragiles. Les raisons sont les suivantes :

Tout d'abord, la stabilité hémodynamique est mieux assurée par l'hémofiltration que par l'hémodialyse. Celle-ci en effet modifie fortement l'osmolalité du sérum épuré d'une partie de ses molécules osmotiquement actives. Ceci fait perdre une partie des liquides du secteur vasculaire vers l'extra-vasculaire puisque l'osmolalité des liquides interstitiels et cellulaires est plus élevée. Par ailleurs, les échanges hydriques pour assurer la balance journalière doivent être répartis sur un laps de temps court (la durée de la dialyse) alors qu'ils peuvent être répartis sur tout le nyctémère en cas d'hémofiltration continue. La stabilité

(1) Service de Soins Intensifs Généraux, CHU Sart Tilman, Liège.

(2) Service de Néphrologie, CHU Sart Tilman, Liège.

neurologique est un deuxième point favorable à l'hémofiltration puisque l'absence de modification brutale de l'osmolalité du sang par celle-ci ne favorise pas contrairement à l'hémodialyse, l'œdème cellulaire qui peut perturber l'équilibre précaire du traumatisé crânien ou de tout patient souffrant de pathologie neurologique aiguë. Au vu des échanges de dizaines de litres par jour assurés par l'hémofiltration, la balance hydrique négative, positive ou équilibrée est facilitée, la nutrition, qui exige également l'apport de volumes importants, est optimisée, alors que le contrôle de l'urémie est *quasi* parfaite. Un dernier avantage pourrait être encore la meilleure élimination des molécules de poids moléculaire intermédiaire (entre 5.000 et 50.000) en hémofiltration, mais ceci n'est pas encore prouvé pour les patients aigus.

Les désavantages de l'hémofiltration doivent cependant être pris en considération : cette technique réduit la mobilisation du patient qui reste le plus souvent alité. Elle peut provoquer une hypothermie et comporte un coût élevé dépendant notamment du prix des volumes de substitution. La surveillance doit être permanente et l'infirmière des soins intensifs peut être sollicitée à tout moment. Par ailleurs, l'hémofiltration nécessite une anticoagulation continue. C'est ce dernier point qui a été envisagé par notre étude et qui fait l'objet principal de cette publication (2).

Classiquement, l'anticoagulation est assurée par l'administration de l'héparine non fractionnée. Cette procédure bien connue implique un risque de saignement non négligeable chez le patient, car l'anticoagulation des filtres conduit à l'anticoagulation du patient. Par ailleurs, le risque d'allergie à l'héparine et la formation d'anticorps anti-complexe héparine/facteur 4 plaquettaire pouvant conduire à l'aggrégation brutale des plaquettes et à des accidents ischémiques ou des thromboses veineuses est redoutable.

Les héparines de bas poids moléculaire ne réduisent guère ce risque et coûtent beaucoup plus cher. Le monitoring de leur action par ailleurs n'est pas aisé. Le citrate est une dernière option qui est actuellement exploitée en raison de la fiabilité suffisante des machines d'hémofiltration. Le citrate agit par chélation du calcium, 4 mmoles de citrate environ étant capables de réduire en dessous de 0,3 mmoles le calcium ionisé, rendant le sang incapable de coaguler. Les études réalisées chez des patients en insuffisance rénale chronique ont démontré que le citrate empêchait beaucoup mieux que l'héparine l'adhésion des cellules et de macromolécules sur les parois des filtres, rendant ceux-ci plus longtemps perméables.

Notre étude a consisté à comparer le devenir des filtres d'hémofiltration soumis soit à une anticoagulation par héparine, soit à une anticoagulation par citrate, dans un groupe de 20 patients en insuffisance rénale aiguë devant subir une épuration extrarénale. La comparaison s'est faite en "cross-over", c'est-à-dire que le premier anticoagulant a été tiré au sort, le filtre laissé en place jusqu'au retrait, indiqué pour une raison clinique ou causé par une perte de circuit liée à une coagulation intempestive ou une augmentation de la pression transmembranaire au-delà de 300 mmHg. Le filtre suivant bénéficiait alors de l'autre anticoagulant. L'héparine a été administrée, après un bolus de 2000 à 5000 U, en perfusion continue de 1000 U/h en fonction du temps de coagulation activé qui devait être maintenu entre 40 et 60 secondes. Le citrate a été administré en solution molaire en perfusion continue de 4,3 ml/litre de sang passant par le filtre. Le calcium ionisé après le filtre devait être contrôlé en dessous de 0,3 mmoles/l et une compensation par du CaCl₂ perfusé en intraveineux était assurée pour maintenir le calcium ionisé du patient aux alentours de 1,1 mmole/l. Les durées de vie des filtres ont été suivies ainsi que le besoin en transfusion. Les patients allergiques à l'héparine, à risque hémorragique élevé ou cirrhotiques ont été exclus de cette étude.

Ce travail a permis de démontrer que le citrate allongeait significativement la durée de vie des filtres : d'une médiane de 40 heures (17-48) pour l'héparine à 70 (44-140) heures pour le citrate ($p < 0,001$) et, qu'en outre, les besoins en transfusion étaient réduits : 63 % des patients sous héparine devaient être transfusés et recevaient en moyenne 1 U/jour alors que 38 % des patients sous citrate nécessitaient un apport de sang, en moyenne, de 0,2 U/jour ($p < 0,001$). Les raisons d'arrêt de l'hémofiltration étaient une coagulation du circuit ou une pression transmembranaire excessive dans 91 % des cas sous héparine; ces mêmes raisons étaient rencontrées dans 57 % des cas pour le citrate ($p=0,03$).

Le citrate n'est pourtant pas une panacée. Les risques métaboliques ne sont pas négligeables et son administration doit être étroitement surveillée et suivre des règles strictes. Un bolus malencontreux de citrate entraîne en effet une inhibition brutale de toute activité musculaire et donc un arrêt cardiaque par chélation calcique pouvant heureusement être réversible.

Le citrate est normalement métabolisé par les muscles et le foie et est transformé en bicarbonate. Une surcharge en citrate s'exprime donc par l'apparition d'une alcalose métabolique pouvant être accompagnée d'hypocalcémie et d'hy-

pernatrémie puisque le citrate est accompagné par trois molécules de Na. Ce problème se règle en cours d'hémofiltration par l'augmentation des volumes d'échanges et est facilement maîtrisable. En cas de non métabolisation par un patient en état de choc ou en insuffisance hépatique, on verra apparaître une acidose métabolique avec trou anionique augmenté, et un calcium total qui dépassera nettement le double du calcium ionisé. Dans ce cas de figure, il faut bien sûr soit réduire l'apport de citrate, soit changer d'anticoagulant.

CONCLUSION

L'anticoagulation des circuits d'hémofiltration continue par le citrate apparaît meilleure que par l'héparine. Les bénéfices sont à rechercher autant du côté du filtre (demi-vie augmentée) que du patient (transfusion réduite). Cependant, les plus grands bénéfices pour le patient et la société pas-

sent par la prévention de l'insuffisance rénale aiguë, mais cela est un autre débat où l'art du médecin est encore plus sollicité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ronco C, Bellomo R, Homel, et al.— Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure : a prospective randomized trial. *Lancet*, 2000, **356**, 26-30.
2. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, et al.— Citrate vs. Heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration : a prospective randomized study. *Intensive Care Med*, 2004, **30**, 260-265.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. P. Damas, Service de Soins Intensifs Généraux, Centre Hospitalier Universitaire, Université de Liège, Belgique.
email : pdamas@chu.ulg.ac.be