



Interactions Sang & Membranes artificielles

DU des Techniques d'Épuration Extra-Rénale

Dr Thierry KRUMMEL

**Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg**

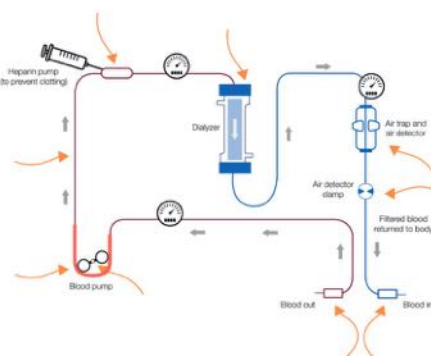
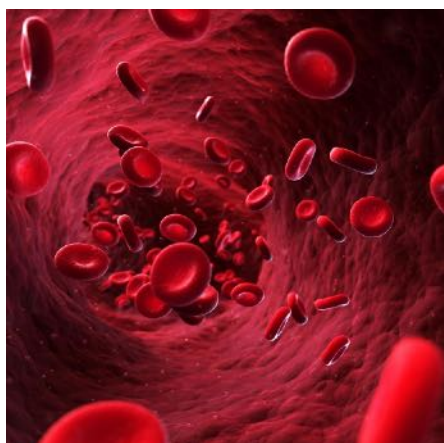


Avril 2023



1

Le sang est sorti de son environnement endothélial



2

Plan

- Biocompatibilité
- Réactions allergiques
- Activation de l'hémostase
- Effets de la technique sur la coagulation
- Effets « patient » sur la coagulation
- Les différents modes d'anticoagulation
 - La dialyse sans anticoagulant
 - HNF / HBPM
 - Le citrate



3

Définition de la biocompatibilité

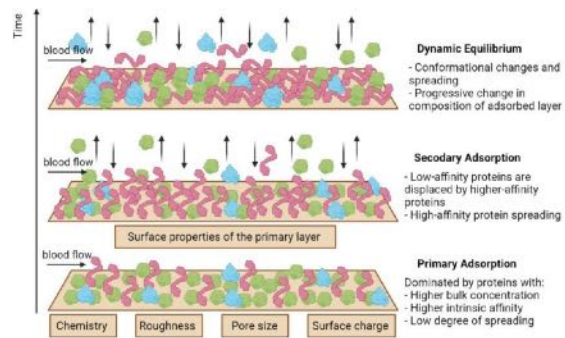
- Il faut différencier la compatibilité tissulaire (os, cartilage, peau, etc) et l'hémocompatibilité qui sont tout 2 des composants de la biocompatibilité
- Larousse :
 - compatibilité avec un organisme vivant
- 1^{ère} définition scientifique : Eur Soc for Biomaterials 1986
 - Capacité d'un matériau à être utilisé avec une réponse de l'hôte appropriée dans une application spécifique
- Réactivité biologique acceptable – tolérance par les systèmes de défense de l'organisme



4

1ère étape de l'interaction = adsorption protéique

- Phénomène Immédiat (qlq secondes)
- Constitution d'un « protein cake »
- Composition variable dans le temps = effet Vroman
 - D'abord les plus grandes et abondantes : Albumine, fibrinogène, fibrine, fibronectine, globulines
 - Puis autres protéines notamment du complément et de la coagulation
 - Des centaines de protéines impliquées
- Modifications de conformation des protéines $\Rightarrow$ modifications de l'activité biologique



Westphalen, Biomedical Engineering Advances 2021

5

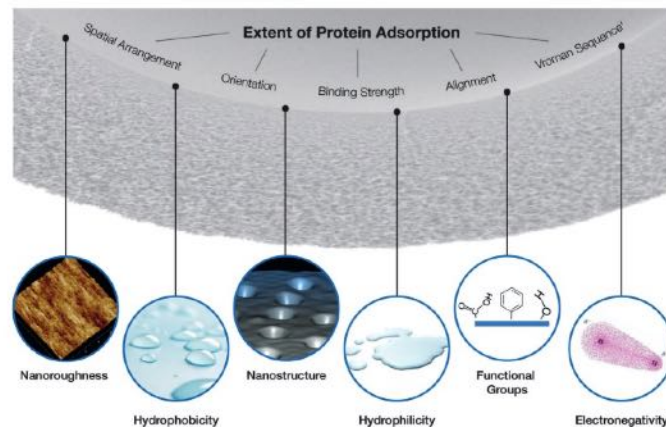
Adsorption protéique

- Analyse protéomique :
 - Elution des protéines adsorbées, puis Immunoélectrophorèse, puis spectrométrie de masse.....
 - Les protéines adsorbées sont différentes selon les membranes et même selon la perméabilité hydrolitique pour une membrane de même nature chimique
 - Des centaines de protéines, dont du fibrinogène, des apolipoprotéines, de l'albumine, des protéines du complément, des fragments d'Ig, des enzymes diverses...

Urbani, Mol Biosyst 2012
 Mares, Proteomics Clin Appl 2010
 Han, Proteomics Clin Appl 2017
 Ronci, Proteomics Clin Appl 2018

6

Adsorption protéique



Bowry, Clin Kidney J 2022

7

Les membranes les plus adsorbantes de protéines

- PMMA
- Hydrophobes

8

Conséquences de l'adsorption protéique

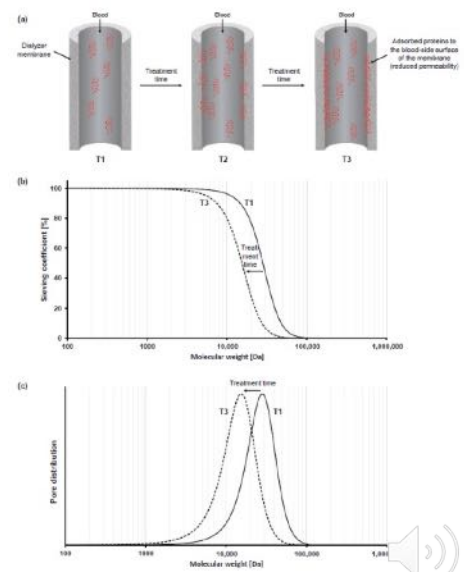
- Réduction des performances, notamment de la perméabilité aux grosses molécules
- Adhésion cellulaire
- Activation de plusieurs processus, notamment l'activation du complément et de la coagulation
- Mais cela peut également être bénéfique pour l'adsorption de certaines molécules (β_2m , chaînes légères, facteur D)



9

Conséquences de l'adsorption protéique : performances

- Diminution importante du coefficient de tamisage dans les 20-30 premières minutes, surtout pour les grosses molécules
 - 94% pour l'albumine
 - 57% pour la myoglobine
 - 8% pour la β_2m



Zawada, Membranes 2022

10

2^{ème} étape = l'adhésion cellulaire au protein-cake

• Plaquettes :

- Adhésion notamment au fibrinogène via IIb/IIIa
- Déformation des plaquettes qui s'aplatissent et forment des pseudopodes
- Flip-flop : exposition de phospholipides procoagulants (phosphatidylcholine et phosphatidylsérine) qui se lient aux facteurs de la coagulation
- Libération de PF4 et prostaglandines
- Agrégation de nouvelles plaquettes
- Etc

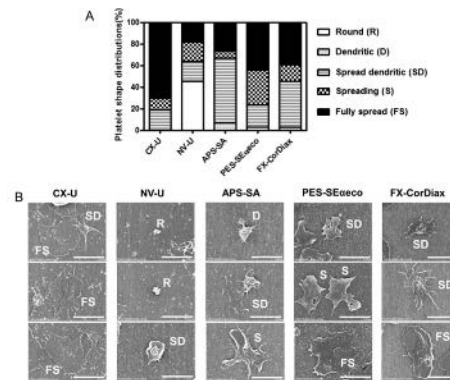


FIG. 2. Morphological changes in platelets adherent to hemodialysis (HD) membranes. (A) Platelet shape distributions for different HD membranes. The shape of adherent platelets in the SEM pictures of 5 to 20 fields (enlargement $\times 5000$, area $6.1 \times 10^7 \mu m^2$) for each HD membrane was categorized. Each histogram shows the relative percentage of platelets in each of five morphological forms: round or discoid (R), dendritic (D) or early pseudopodial, spread dendritic (SD) or intermediate pseudopodial, spreading (S), and fully spread (FS). (B) Representative scanning electron micrographs of human platelets adherent to different HD membranes are shown (scale bar = $5 \mu m$, enlargement $\times 10\,000$).



Koga, Artif Organs 2018

11

2^{ème} étape = l'adhésion cellulaire au protein-cake

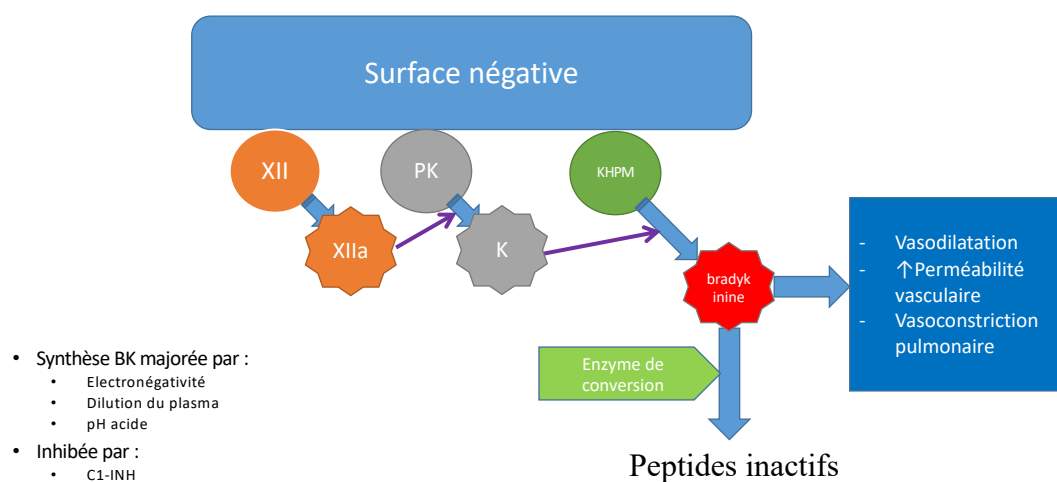
• Leucocytes (monocytes, PNN, lymphocytes):

- Récepteurs d'adhésion
- Activation : Libération de MPO
- Radicaux libres, PAF et de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, $TNF\alpha$) $\Rightarrow$ inflammation, amylose, dénutrition, athérosclérose
- FT $\Rightarrow$ Etat procoagulant
- Rôle du dialysat : endotoxines



12

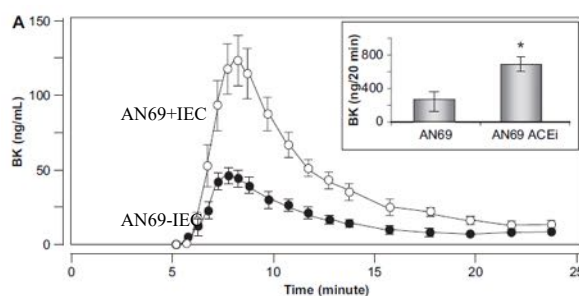
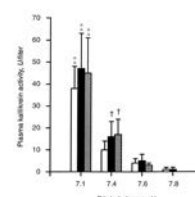
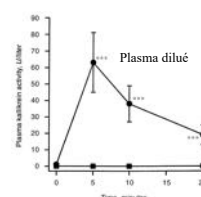
Phase contact



13

Activation de la phase contact

Membrane	Zeta potential mV	Plasma kallikrein U/liter	BK generation fmol/ml
AN69	-70 ± 5	60 ± 15	32100 (26500-41200)
PANDX	-60 ± 4	80 ± 20	28983 (22600-36150)
PMMA	-25 ± 2	10 ± 5	130 (50-250)
CT	-20 ± 2	<5	65 (25-100)
CUP	-10 ± 1	<5	78 (25-150)
PS	-5 ± 1	<5	62 (25-120)



Renaud, Kidney Int 1999; Désormeaux, Biomaterials 2008

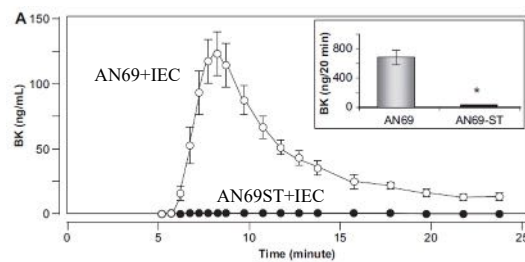
14

PEI sur les membranes AN69

- L'AN69 stimule la production de bradykinines
- Processus amplifié par le traitement IEC
- Effet indésirable bloqué par l'ajout de **polyethyleneimine (PEI)** sur la surface de la membrane

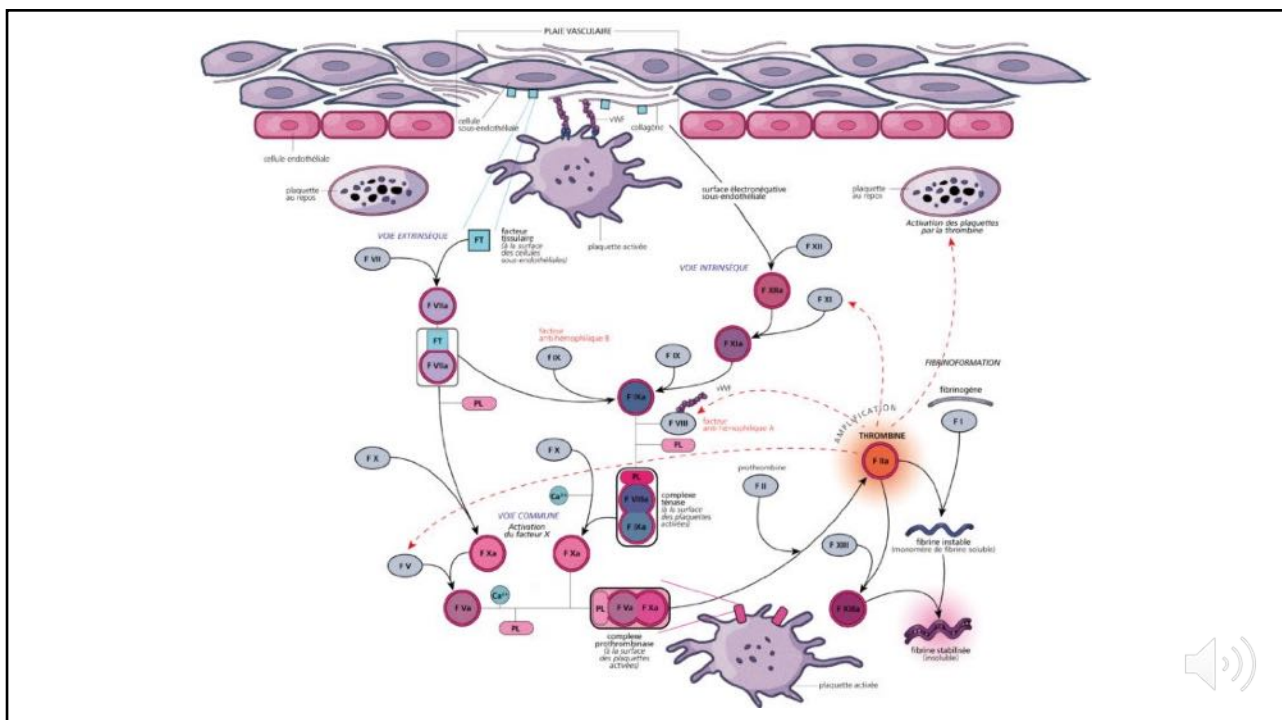
Membrane	Zeta potential mV	Plasma kallikrein U/liter	Plasma BK fmol/ml
AN69	-70 ± 5	60 ± 15	32100 (26500-41200)
AN69 ST	-3 ± 1	<5	150 (30-450)

For both zeta potential and plasma kallikrein, each value represents the mean ± SD of six determinations. For BK, mean values of six determinations are represented with lower and upper values between parentheses. The means of zeta potential, plasma kallikrein and BK are statistically different between AN69 and AN69 ST ($P < 0.001$).



Renaud, Kidney Int 1999; Désormeaux, Biomaterials 2008

15



16

Activation de la phase contact

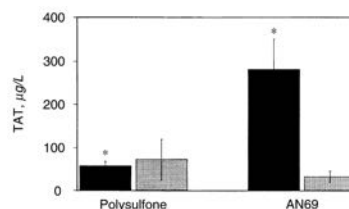
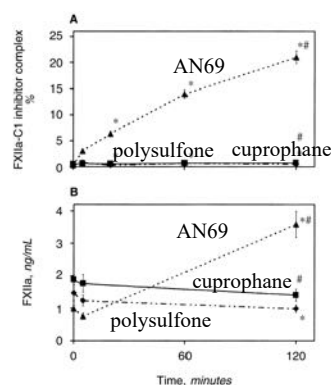


Fig. 5. Generation of thrombin-antithrombin (TAT) complexes after 120 minutes of in vitro recirculation through Polysulfone or AN69 dialyzers in the presence (■) or absence (□) of factor XII. The baseline values (at 0 min) were below 2 μg/L for all groups. Data are means ± SEM (with factor XII N = 8, factor XII deficient N = 4). *Statistically significant difference (P < 0.05) for the comparison AN69 vs. Polysulfone.

- Activation de la phase contact uniquement avec AN69, membrane chargée négativement



Frank, Kidney Int 2001

17

Activation de la phase contact

Table 2. Coagulation activation during hemodialysis, including markers of contact system activation (n = 10)

Coagulation marker	Dialyzer membrane	10	15	115	130	190	1240
TAT (mcg/l)	PP	3.3 (2.9-3.9)	3.2 (2.9-3.9)	2.9 (2.8-3.5)	3.4 (3.0-3.9)	6.3 (5.2-9.2)	9.0 (4.5-17.4) ^{a,b}
	PMMA	4.3 (3.6-4.9)	3.4 (3.0-3.8)	3.5 (3.1-3.7)	3.1 (2.8-3.6)	4.2 (3.0-5.5)	5.5 (3.6-8.8) ^{a,b}
	AN69-ST	4.3 (3.1-7.0)	3.3 (2.8-4.2)	3.2 (2.8-4.0)	3.7 (3.5-3.9)	5.3 (3.2-7.3)	7.2 (4.6-13.3) ^{a,b}
PF1+2 (pmol/l)	PP	618 (531-685)	615 (490-669)	640 (536-709)	633 (478-691)	794 (531-853)	785 (511-1094)
	PMMA	729 (474-1044)	551 (453-852)	582 (475-772)	552 (472-736)	606 (451-751)	649 (435-780)
	AN69-ST	749 (445-780)	664 (491-761)	712 (431-801)	668 (462-791)	688 (406-899)	715 (627-1011)
FXIIa (pg/ml)	PP	113 (82-335)	118 (90-415)	112 (62-422)	125 (82-303)	117 (87-307)	113 (89-448)
	PMMA	123 (84-231)	109 (81-268)	112 (87-290)	112 (91-308)	112 (71-343)	116 (82-289)
	AN69-ST	109 (68-303)	118 (96-328)	112 (87-347)	120 (92-318)	120 (95-345)	119 (88-356)
Kallikrein (mcg/ml)	PP	185 (129-191)	162 (113-185)	158 (127-221)	178 (147-254)	178 (148-257)	163 (144-204)
	PMMA	141 (121-176)	162 (131-204)	152 (128-186)	147 (132-195)	163 (138-210)	171 (131-215)
	AN69-ST	171 (126-179)	180 (115-225)	171 (137-214)	160 (132-218)	174 (153-211)	167 (146-185)
FXIa (mIU/ml)	PP	0.55 (0.49-0.64)	0.57 (0.47-0.63)	0.51 (0.46-0.6)	0.54 (0.48-0.6)	0.51 (0.46-0.61)	0.54 (0.47-0.59)
	PMMA	0.60 (0.49-0.7)	0.56 (0.5-0.66)	0.51 (0.45-0.6)	0.57 (0.48-0.66)	0.54 (0.51-0.66)	0.57 (0.53-0.7)
	AN69-ST	0.55 (0.47-0.66)	0.53 (0.44-0.68)	0.53 (0.47-0.68)	0.53 (0.47-0.69)	0.55 (0.45-0.76)	0.55 (0.48-0.61)

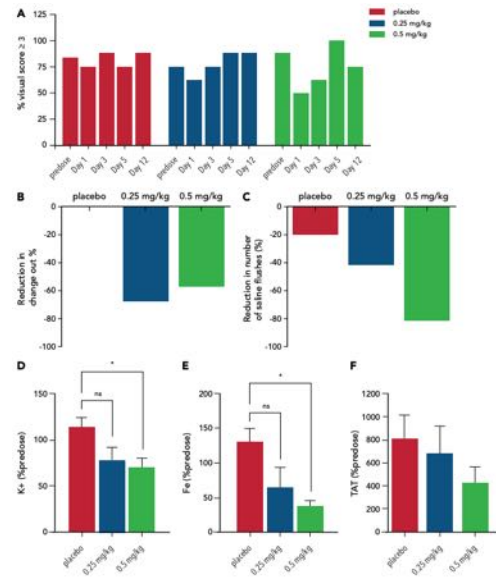
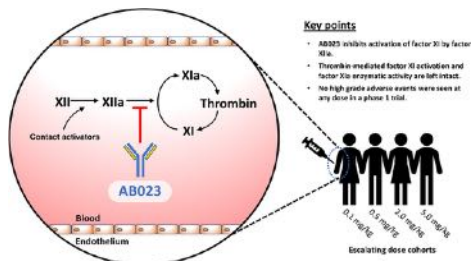
- Ne semble pas être activée par les membranes actuellement disponibles



François K, KI Reports 2020

18

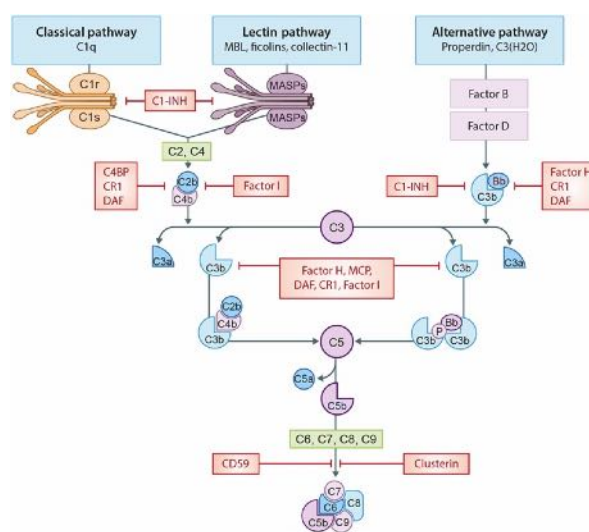
Cependant...



Lorentz, Blood 2021

19

Activation du complément



Poppelaars, Front Immunol 2018

20

Activation du complément

- C'était responsable du « first use syndrome » qui s'estompait avec la réutilisation des membranes

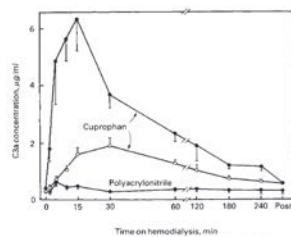


Fig. 2. Plasma levels of C3a antigen during hemodialysis with cuprophane or polyacrylonitrile dialyzers. Mean ($\pm$ SEM) concentrations of the polypeptide in both arterial (open circles) and venous (closed circles) blood of 12 patients dialyzed with cuprophane are shown. Mean ($\pm$ SEM) venous plasma levels of C3a antigen observed in six patients dialyzed with polyacrylonitrile dialyzers (closed circles) are also shown.

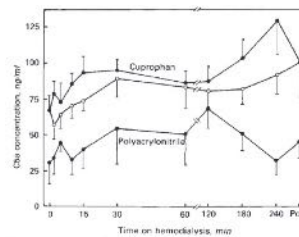


Fig. 3. Plasma levels of C5a antigen during cuprophane or polyacrylonitrile hemodialysis. Mean ($\pm$ SEM) concentrations of the glycopolypeptide in both arterial (open circles) and venous (closed circles) blood of 12 cuprophane dialyzed patients are shown. Mean ($\pm$ SEM) venous plasma levels of C5a antigen detected in six patients during polyacrylonitrile hemodialysis (closed circles) are also shown.



Chenoweth, Kidney Int 1983

21

Activation du complément

- Les anciennes membranes cellulose actives fortement le complément, notamment en raison de leur forte teneur en radicaux hydroxyles ($\text{OH}^\cdot$) qui favorisent l'adhésion de C3b et son association au facteur B qui est ensuite activé par le facteur D
- Formation d'une C3 convertase C3bBb et d'une C5 convertase C(3b)nBb
- Conséquences:
 - Formation d'anaphylatoxines C3a et C5a
 - Formation du complexe d'attaque membranaire C5b-9
 - Activation des neutrophiles et monocytes
- Capacité à adsorber H ou B diminue ou favorise l'activation et la capacité à adsorber les anaphylatoxines module les conséquences

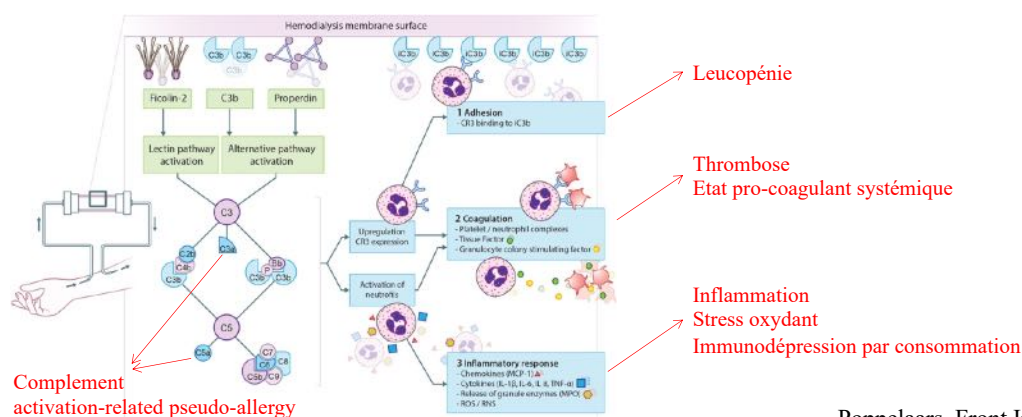


Chenoweth, Kidney Int 1983, Meri, PNAS 1990

22

Activation du complément

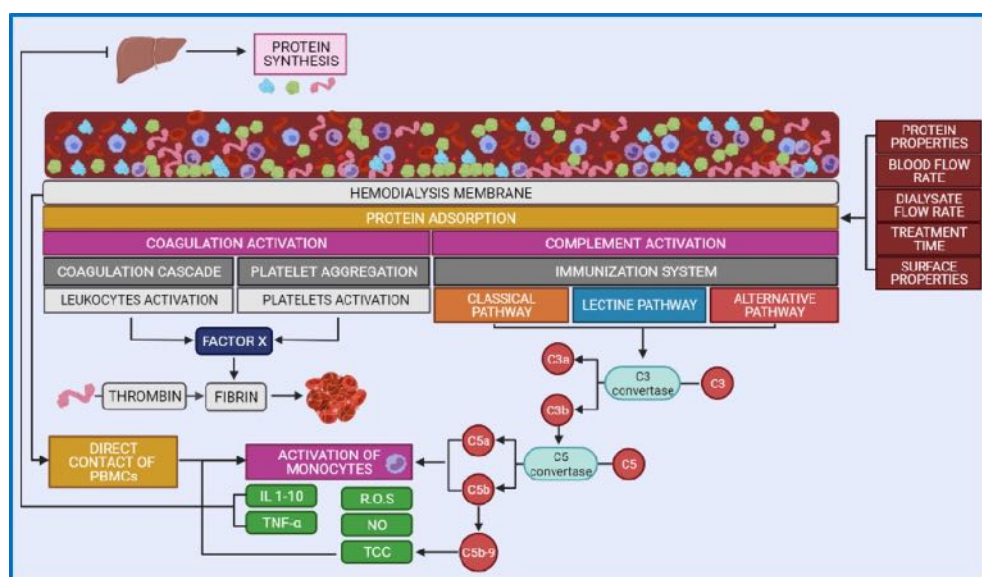
- Avec les membranes synthétiques l'activation du complément persiste à un moindre degré mais est sous-estimée par les dosages sanguins qui négligent ce qui se passe sur les surfaces



Poppelaars, Front Immunol 2018

23

Synthèse



Westphalen, Biomedical Engineering Advances 2021

24

Comment mesurer la biocompatibilité ?

- Anciennement
 - Numération des leucocytes, des plaquettes
 - Mesure de l'activation du complément
 - Cytokines
- Plus récemment
 - Protéomique des protéines adsorbées
 - PCR temps réel et cytométrie de flux : transcription des gènes du TNF- α , de l'IL-8 et de l'IL-1 β
 - Mesure du nombre de cellules mononucléées activées (CD14+/CD16+)
 - Heat-shock protein (Hsp70/Hsp90)
 - Activation des basophiles (CD203c/CD63+)



Bonomini, Ther Clin Risk manag 2017; Brodbeck, Int J Artif Organs 2013; Aljadiz, Artif Organs 2014; Martínez-Miguel, Int J Artif Organs 2015

25

Les déterminants de la biocompatibilité

- Nature chimique de la membrane
 - Charge
 - Hydrophilie
 - Ajout de substances : vitamine E, Heparine, PEI, etc.
 - Interactions avec des protéines circulantes
 - Adsorption
- Géométrie interne
 - Diamètre, longueur, épaisseur, symétrie
 - Porosité, perméabilité
 - Rugosité
- Stérilisation
- Géométrie externe
 - Empotage
 - Circulation sanguine
 - Circulation dialysat



26

Biocompatibilité : Nature chimique des membranes

- Cellulosiques (cuprophane)
 - Riches en radicaux hydroxyles (OH⁻)
 - Très bio-incompatibles, mais la bio-incompatibilité était améliorée par la réutilisation
- Cellulosiques modifiées
 - Di- et Tri- Acetate : 80% des OH- remplacés par radicaux Acetate
 - Hemophane : 1% des OH- remplacés par des radicaux diethylaminoéthyl (DEAE)
- Membranes synthétiques
 - Polyacrylonitrile (PAN), polysulfone, polycarbonate, polyamide, polyméthylmethacrylate
 - Hydrophiles : polyether, polycarbonate
 - Hydrophobes : apolaires, adsorbantes, plus poreuses et hauts KUF. PAN, PS, PMMA, polyethersulfone



27

Biocompatibilité : Nature chimique des membranes

Dialysis Membrane Properties			
Membrane	Membrane Name (example)	High or Low Flux	Biocompatibility
Cellulose	Cuprophane	Low	Low
Semisynthetic cellulose			
Cellulose diacetate	Cellulose acetate	High and low	Intermediate
Cellulose triacetate	Cellulose triacetate	High	Good
Diethylaminoethyl-substituted cellulose	Hemophane	High	Intermediate
Synthetic polymers			
Polymethylmethacrylate	PMMA	High	Good
Polyacrylonitrile methacrylate copolymer	PAN	High	Good
Polyacrylonitrile methyl sulfonate copolymer	PAN/AN-69	High	Good
Polyamide	Polyflux	High and low	Good
Polycarbonate/polyether	Gambrane	High	Good
Polyethylene/vinyl alcohol	EVAL	High	Good
Polysulfone	Polysulfone	High and low	Good



Kotanko, Comprehensive Clinical Nephrology, 4th Ed

28

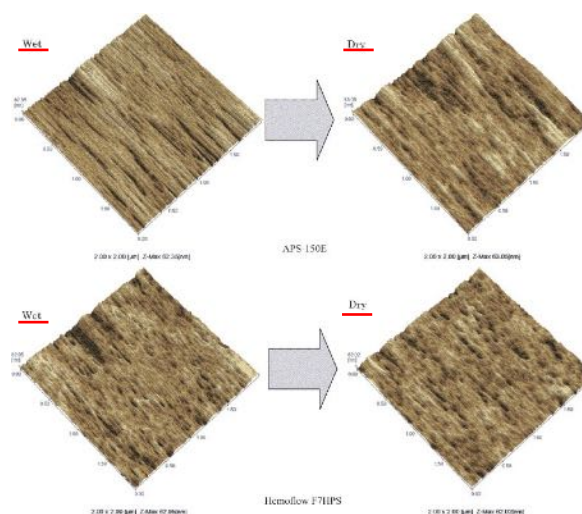
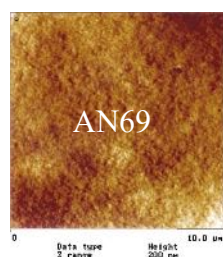
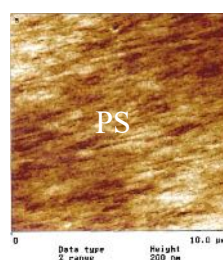
Biocompatibilité : Hydrophilie / hydrophobie

- Les membranes hydrophiles adsorbent globalement moins de protéines et elles sont moins modifiées
- Les membranes très hydrophiles activent davantage le complément et les leucocytes et induisent des leucopénies
- Les membranes celluloses ou leurs dérivées sont naturellement hydrophiles
- Les membranes très hydrophobes adsorbent plus de protéines et induisent des thrombopénies et activent les plaquettes
- Les membranes synthétiques sont plutôt hydrophobes, elles sont souvent modifiées pour augmenter l'hydrophilie



29

Biocompatibilité : Rugosité / conditionnement



Chanard, Nephrol Ther 2009

30

Biocompatibilité : perméabilité/porosité des membranes

- La perméabilité dépend plus de la taille des pores
- La biocompatibilité dépend plus de la nature des matériaux
- Cependant:
 - Membranes haut-flux sont plus « modernes » et plus biocompatibles
 - Les membranes cellulosiques étaient à bas flux
 - Des membranes très bio-compatibles peuvent être à bas flux
 - Les membranes haut-flux favorisent la rétrofiltration



31

Biocompatibilité : Charge

- Les membranes très négatives activent la phase contact de la coagulation et la production de bradykinines



32

Traitements complémentaires des membranes

- Diethylamino-éthylène sur les membranes cellulosiques
- Groupements acetate sur les membranes cellulosiques
- PEI sur les membranes AN69
- Réduction de l'électronégativité de la PMMA
- Ajout de PVP sur les polysulfones
- Groupements hydrophiles (Hydrolink)
- Ajouts de substances biologiquement actives
 - Héparine
 - Vitamine E



33

Diethylamino-éthylène

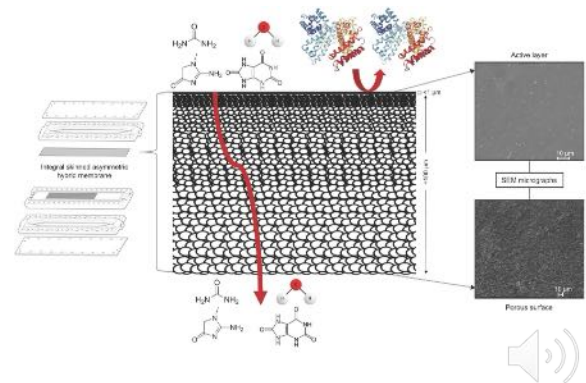
- Hemophan
- Permet de masquer les radicaux OH libres des membranes cellulosiques et ainsi de beaucoup moins activer le complément



34

Acetate de cellulose

- Di- ou Tri-acetate de cellulose
 - Permet de masquer les radicaux OH libres des membranes cellulosiques
 - Moins d'adsorption protéique et moins d'activation du complément
- Seconde modification : asymétrie (pores internes plus petits et pores externes plus larges) et surface plus lisse
 - Permet de réduire l'adsorption protéique en quantité globale de protéines et en nombre de protéines vs triacetate de cellulose classique
 - Notamment des protéines de la coag et du complément



Ronci, Proteom Clin Apple 2018

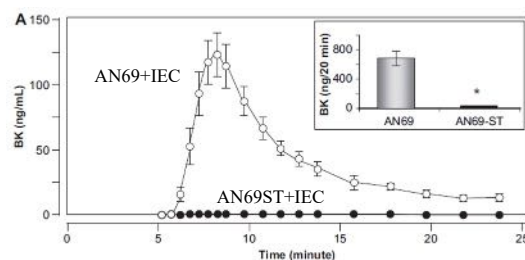
35

PEI sur les membranes AN69

- L'AN69 très négative stimule la production de bradykinines
- Processus amplifié par le traitement IEC
- Effet indésirable bloqué par l'ajout de **polyethyleneimine (PEI)** sur la surface de la membrane

Membrane	Zeta potential mV	Plasma kallikrein U/liter	Plasma BK fmol/ml
AN69	-70 ± 5	60 ± 15	32100 (26500-41200)
AN69 ST	-3 ± 1	<5	150 (30-450)

For both zeta potential and plasma kallikrein, each value represents the mean ± SD of six determinations. For BK, mean values of six determinations are represented with lower and upper values between parentheses. The means of zeta potential, plasma kallikrein and BK are statistically different between AN69 and AN69 ST ($P < 0.001$).

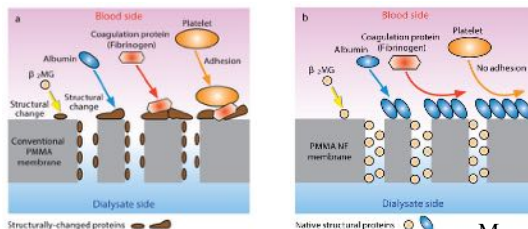
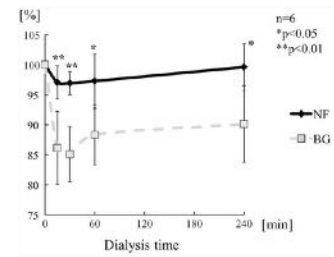


Renaud, Kidney Int 1999; Désormeaux, Biomaterials 2008

36

PMMA NF

- La PMMA est une membrane très adsorbante avec une tendance à coaguler
- La modification NF a consisté à réduire les charges négatives, en conséquence l'eau adsorbée n'est pas altérée, plus proche de l'eau pure et les protéines adsorbées ne sont pas modifiées
- Réduction importante de l'adhésion plaquettaire



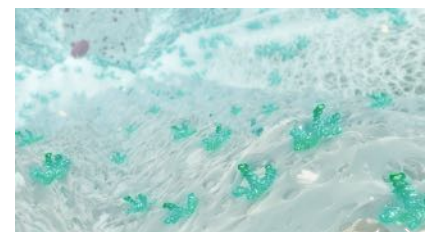
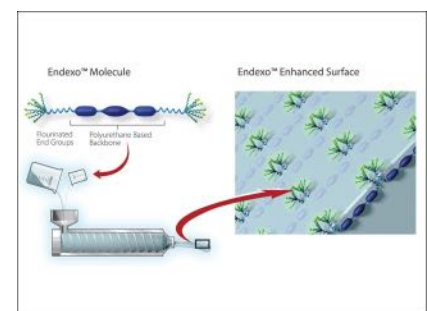
Membrane	Zeta potential mV	Plasma kallikrein U/liter	BK generation fmol/ml
AN69	-70 ± 5	60 ± 15	32100 (26500-41200)
PANDX	-60 ± 4	80 ± 20	28983 (22600-36150)
PMMA	-25 ± 2	10 ± 5	130 (50-250)
CT	-20 ± 2	<5	65 (25-100)
CUP	-10 ± 1	<5	78 (25-150)
PS	-5 ± 1	<5	62 (25-120)

Masakane, Renal Replace Ther 2017; Oshihara, Contrib Nephrol 2017

37

Endexo

- Additif fluoré ajouté à la polysulfone-PVP
- Réduit l'adhésion et l'activation plaquettaire in vitro
- Pas de modification de C3a, C5a et C5b-9 vs PS-PVP
- Membrane Optiflux (FMC)
- Utilisé aussi dans des cathéters

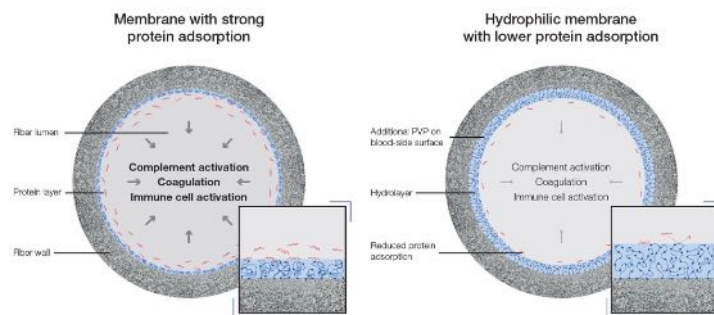


Meyer, Blood Purif 2021; Fisher, J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2022

38

Polyvinylpyrrolidone (PVP)

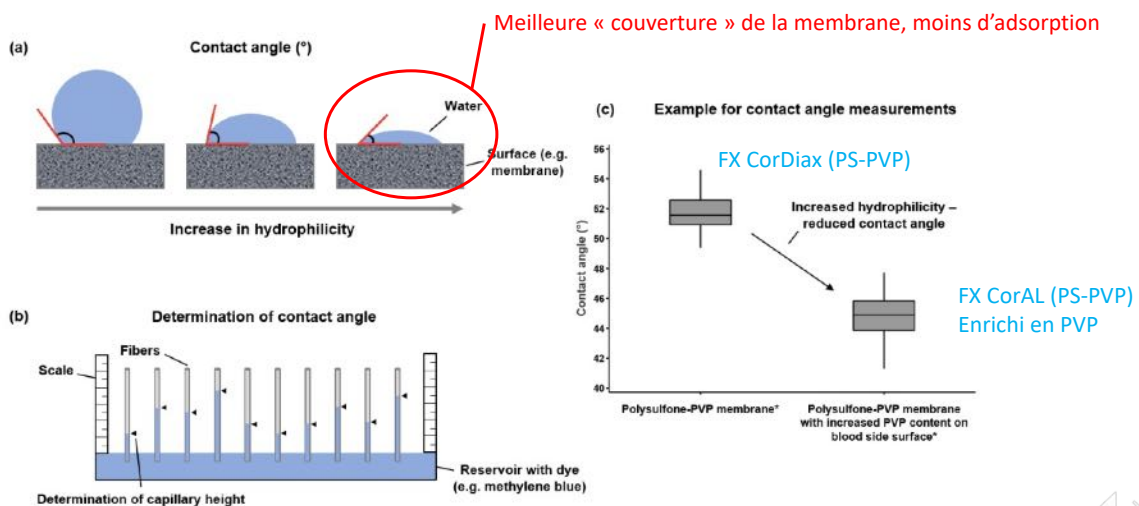
- Ajouté aux membranes en PS ou PES il augmente l'hydrophilie et repousse ainsi les protéines
- Moins d'adsorption, notamment d'albumine, de plaquettes et moins d'activation de la coagulation



Zawada, Membranes 2022; Wang, Fibers Polym 2009; Zhu, Mater Sci Eng C Mater Biol Appl 2017

39

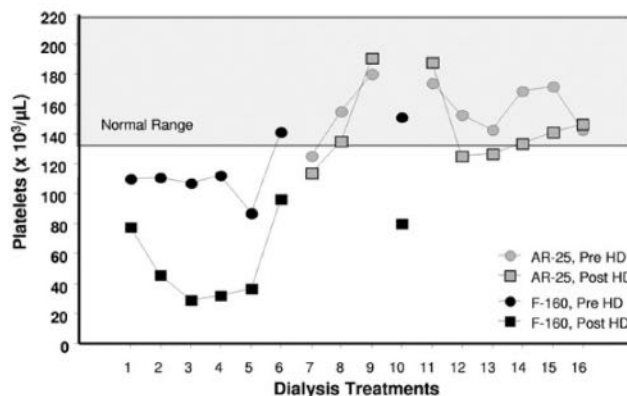
Polyvinylpyrrolidone (PVP)



Zawada, Membranes 2022

40

Polyvinylpyrrolidone (PVP)



- Pas d'autre cause de thrombopénie
- Pas de modif d'anticoag
- Pas de neutropénie ni consommation du complément
- D-Dimères post-HD F160 > AR25



Post, AJKD 2010

41

Polyvinylpyrrolidone (PVP)

- Une partie se décroche et file dans le rinçage, ou dans le patient...
- Dépendant de :
 - Priming
 - Durée de stockage
 - Membrane Dry ou Wet
 - Mode de stérilisation (autoclave > gamma > valeur fluente)
- Cela diminue d'hydrophilie de la membrane
- Il est évoqué que cela puisse être à l'origine de réactions anaphylactiques



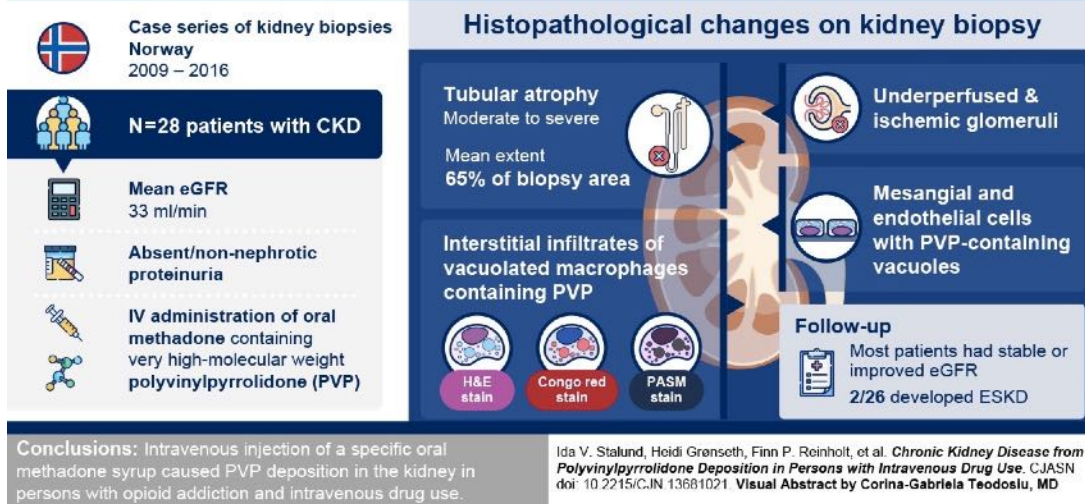
Shu, Hemodial Int 2014

Zawada, Hemodial Int 2021; Namekawa, J Artif Organs 2011; Matsuda, J Artif Organs 2008; Sato, Biochem Biophys Rep 2021

42

Chronic kidney disease from polyvinylpyrrolidone deposition in persons with intravenous drug use

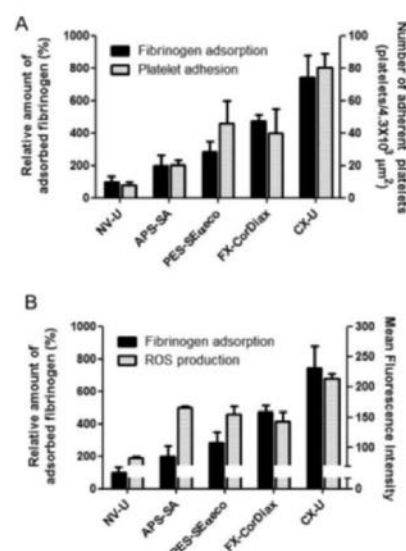
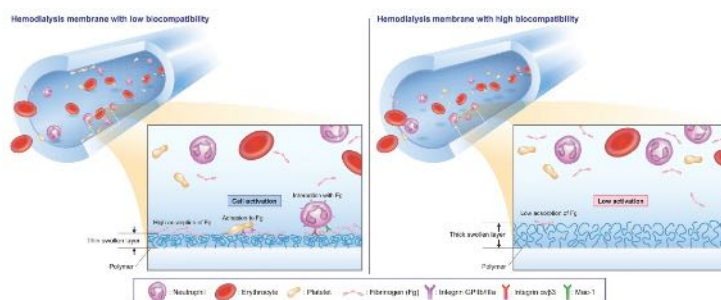
CJASN[®]
Critical Journal of the American Society of Nephrology



43

Hydrolink

- Ajout à PS d'un polymère hydrophile à la surface interne
 - moins d'adsorption de fibrinogène et en conséquence de plaquettes (via GPIIb/IIIa) et de PNN (via Mac-1 et $\alpha\text{v}\beta 3$) et moindre production de ROS

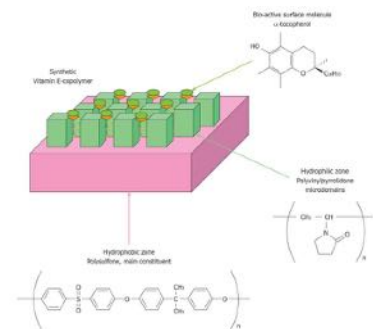


Koda, Artif Organs 2018

44

Vitamine E (VitabranE)

- La vitamine E permet de bloquer les radicaux oxygénés produits localement et ainsi le stress oxydant systémique
- La vitamine E permet également de stabiliser le PVP, même à toute petite concentration



D'Arrigo, Blood Purif 2017

45

Biocompatibilité : rôle du dialysat

- Très important avec les membranes modernes à haut flux
- Rétrofiltration d'endotoxines qui activent les leucocytes
- Utilisation d'un dialysat ultrapur :
 - Réduction du « systemic inflammatory response syndrome » chronique du dialysé
 - Meilleure réponse à l'EPO, meilleur état nutritionnel, moindre complications cardiovasculaires, moindre amylose à β_2m , meilleure préservation de la fonction rénale résiduelle



46

Manifestations de la bio-incompatibilité

Immédiates

- Réactions « allergiques »
 - Type A
 - Type B
- Coagulation

A long terme

- Inflammation
- Stress oxydatif
- Anémie
- Athérosclérose
- Amylose
- Dénutrition



47

Réactions allergiques AUX membranes

- 10 à 20 x plus fréquents avec les membranes synthétiques
- Dans la littérature, cela peut survenir de la 5^{ème} minute à 1h après le débranchement
- La plupart n'ont pas d'angio-œdème, mais une hypotension avec dyspnée et désaturation
- Les symptômes sont souvent sévères
- Dans certains cas il a été observé une amélioration spontanée



48

Réactions allergiques aux membranes

- Enquête ANSM concernant l'incidence:

- En augmentation
- 35 cas entre 2009 et 2011, 78 entre 2012 et 2014, 56 en 2015

Membrane	Cas rapportés (ppm) Matéiovigilance / industriels
AN69ST	2,5 / 3,1
Polyethersulfone	4,7 / 2,5
Xenium	8,6 / 8,6
Polysulfone	5,7 / 6,9
FX cordiax	14,8 / 19,1
PMMA	0,8 / 0,8
Polyarylethersulfone	1,1 / 0,9

materiovigilance@ansm.sante.fr

ANSM 5/4/2016

49

Réactions de type A

- 4/100,000 séances
- Plus fréquent chez les patient avec terrain allergique ou hyperéosinophilie
- Réaction anaphylactique (IgE) ou anaphylactoïde
- Dans les 1ères minutes le plus souvent (5-20)
- Symptômes d'une allergie :
 - Démangeaisons, urticaire
 - Toux, bronchospasme, éternuements, dyspnée
 - Flush, frissons, hypotension
 - Crampes abdo, diarrhée, vomissements
 - Douleur dorsale et thoracique
 - ACR

Daugirdas, Kidney Int Suppl 1988

50

Réactions de type A – critères diagnostiques

Major criteria

- 1 Reproducible episode in the consecutive session using the same type and dialyzer brand
- 2 Urticaria
- 3 Rhinorrhea tearing
- 4 Abdominal cramps
- 5 Itching

Minor criteria

- 1 Developing within 20 min from the beginning of the hemodialysis session
- 2 Dyspnea
- 3 Burning/heat sensation on body and/or vascular access
- 4 Angioedema

A diagnosis of type A reaction is made when there are 3 major criteria or 2 major criteria and 1 minor criterion. A possible case is suspect in the presence of 2 major criteria; or 1 major criterion and 2 minor criteria; or 3 minor criteria.



Daugirdas, Kidney Int Suppl 1988

51

Réactions de type A - causes

- Oxyde d'éthylène +++
 - Sur 106 patients, 16 avaient des symptômes d'allergie après dialyse, dont 10 avec des IgE et une hyperéosinophilie et 7 une allergie prouvée à l'ETO ¹
- Association AN69 et IEC
 - Génération excessive de bradykinines liée à la charge négative de la membrane se fixant au FXII et à l'inactivation de l'enz de conversion
 - N'existe plus depuis la modification de la membrane => AN69 ST
- Héparine
- Latex
- Formaldéhyde
- PVP ?



¹ Rockel, NDT 1989

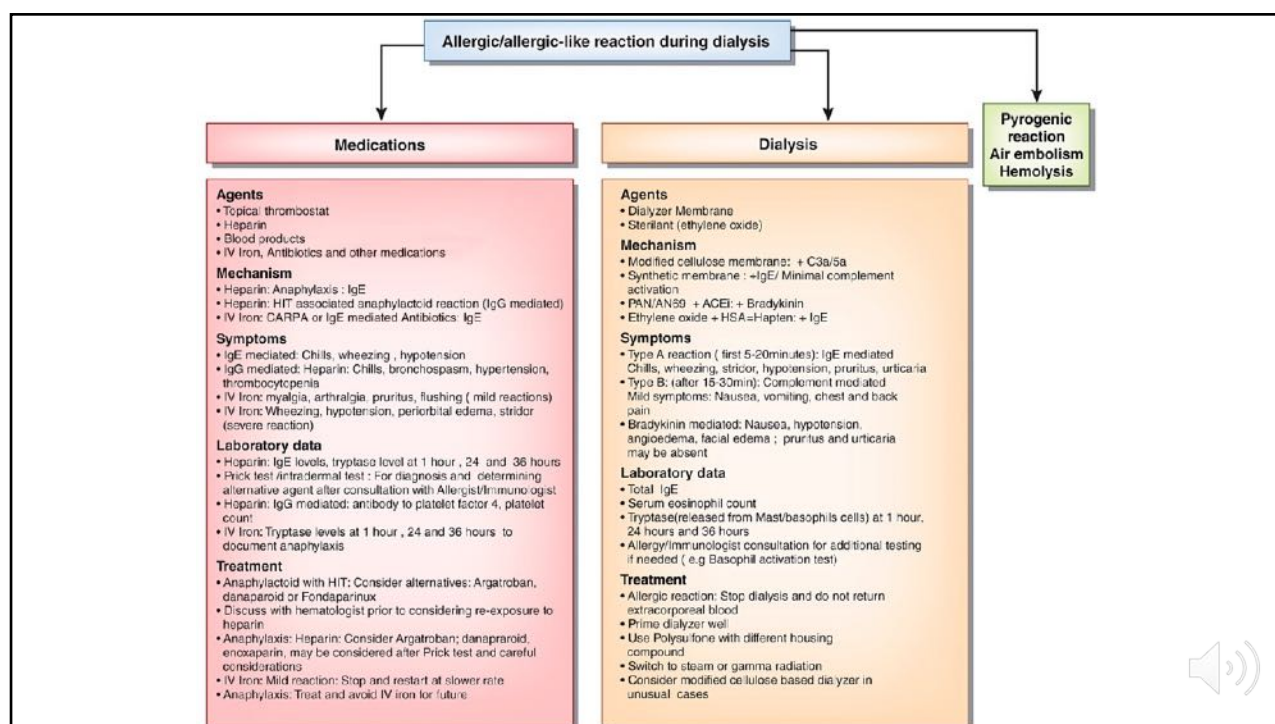
52

Réactions de type B

- 3 à 5% des séances
- Avec des membranes cellulose modifiées ou non et non réutilisées
- Médées par l'activation du complément
- Libération d'histamine, leucotriènes, bradykinines
- Apparition préférentielle > 30 minutes après le début de la séance, parfois plus tôt, parfois plus tard
- Symptomatologie moins bruyante
 - Douleur thoracique et dorsale
 - Céphalée
 - Dyspnée
 - Nausées, vomissements
 - Hypotension
- Les symptômes s'amendent souvent malgré la poursuite de la séance



53



54

Réactions de type A ou B - CAT

- Evoquer des diagnostics différentiels:
 - Evoquer aussi toutes les causes de dyspnée, d'hypotension ou de douleurs abdominales
- Anaphylaxie très probable si :
 - Erythème. Mais parfois absent ou retardé
 - Signes respiratoires type asthme ou toux
 - Œdème des muqueuses
 - Hypotension brutale
 - Crampes abdominales



55

Réactions de type A ou B - CAT

- Arrêt UF, arrêt perfusions
- Arrêt séance sans restitution selon sévérité et la suspicion d'allergie vraie (type A)
- Garder les aiguilles dans la FAV
- Scope, surveillance hémodynamique
- Préparer chariot d'urgence, O2, remplissage, adrénaline



56

Réactions de type A ou B - CAT

- Evaluer la gravité:

Annexe 1. Classification des réactions d'anaphylaxie

Issue de la classification de Ring et Messmer

Tableau 2. Grade de sévérité pour quantifier une réaction d'hypersensibilité selon les symptômes

Grade	Symptômes
I	Signes cutanés, érythème généralisé, urticaire, angioedème
II	Symptômes quantifiables mais ne menaçant pas la vie : signes cutanés, hypotension, tachycardie, difficultés ventilatoires, toux, difficultés à gonfler les poumons
III	Symptômes menaçant la vie : collapsus, tachycardie ou bradycardie, arythmies, bronchospasme
IV	Arrêt cardiaque et/ou respiratoire

57

Réactions de type A ou B - CAT

- Grade 1:
 - Polaramine 5 mg IVL puis Solumédrol 2 mg/kg en 5-10 minutes
- Grade 2-3:
 - O2, aérosol Beta2-mimétique
 - Si hypotension: remplissage NaCl, Adrénaline (1 mg/ 1 ml) 0,3 mg en IM
 - Puis polaramine et solumédrol si pas déjà fait
- Grade 4:
 - Adrénaline 1-2 mg IVD, réanimation



58

Réactions de type A ou B - CAT

- Surveillance 6-24h selon gravité
- Confirmer l'anaphylaxie :
 - Dosage histamine et tryptase immédiatement, 2h après et 24-48h après
- Enquête allergologique:
 - Interrogatoire
 - IgE spécifiques ETO
 - Test dégranulation mastocytes au moins 3 semaines plus tard
- Eviction allergène



59

Réactions allergiques aux membranes

- Pour la suite, changer la membrane, mais pas forcément la nature de la membrane, par exemple un cas de réaction grave avec ACR sur FX60 sans problème avec F6-HPS, 2 membranes PS-PVP du même fabricant...
- La coque de l'une est en polycarbonate, l'autre en polypropylène
- Pas d'explication évidente



Shu, Hemodial Int 2014

60

Manifestations de la bio-incompatibilité

Immédiates

- ☐ Réactions « allergiques »
 - ☐ Type A
 - ☐ Type B
- ☐ Coagulation

A long terme

- Inflammation
- Stress oxydatif
- Anémie
- Athérosclérose
- Amylose
- Dénutrition



61

Mortalité en hémodialyse chronique

- Pas de RCT montrant un bénéfice des membranes bio-compatibles sur la mortalité
- Mais des données rétrospectives le suggérant
 - Switch membrane cellulosique vers polysulfone. Analyse multivariée : mortalité annuelle de 7 vs 20%, sans différence d'hospitalisation mais avec 2x moins d'infections ¹
 - USRDS : cellulosiques modifiées ou synthétique = réduction de 25% de la mortalité globale et de 26% de la mortalité cardiovasculaire vs cellulosiques ^{2,3}
 - Analyse post-hoc de 4D : HR décès = 1,73 avec cellulosiques bas flux et 1,42 avec semi-synthétiques bas flux vs synthétiques ⁴

¹ Hornberger, JASN 1992

² Hakim, Kidney Int 1996

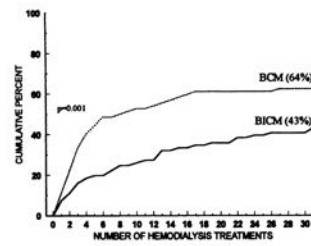
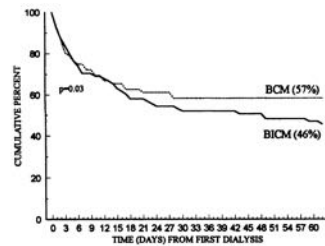
³ Bloembergen, AJKD 1999

⁴ Krane, AJKD 2007

62

Récupération d'une IRA

- Infiltration neutrophilique des reins en conséquence de l'activation du complément par les membranes en cuprophane



- Il ne semble pas y avoir de différence entre les membranes actuelles sur ce point

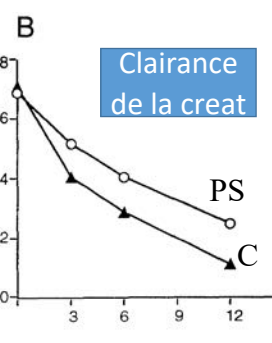
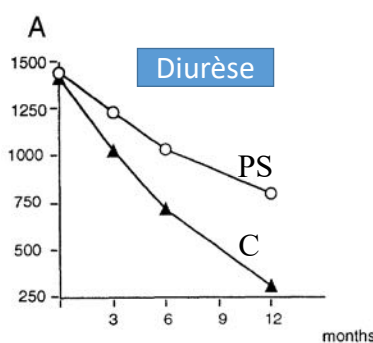


Himmelfarb, JASN 1998

63

Fonction rénale résiduelle en HD chronique

- Essai randomisé, N=20 avec NTIC
- Initiation dialyse
- Polysulfone HF vs membrane cellulosique



Hartmann, AJKD 1997

64

Inflammation

- Taux de CRP plus élevé chez les dialysés vs normo-rénaux
- Et parmi les dialysés, CRP plus élevée avec les membranes cellulosiques vs cellulosiques modifiées ou synthétiques



Memoli, AJKD 2002; Schindler, Clin Nephrol 2000

65

Infections

- Anomalies observées avec des membranes cellulosiques :
 - Altération de la fonction des neutrophiles ^{1, 2, 3}
 - Déplétion en protéines du complément
 - Lymphopénie ⁴
 - Baisse de fonction des NK ⁵
- En conséquence, un taux d'infections plus important avec des membranes cellulosiques vs synthétiques ^{1, 6, 7}

¹ Vanholder, Kidney Int 1991

² Vanholder, Kidney Int Suppl 1992

³ Vanholder, JASN 1993

⁴ Degiannis, Am J Nephrol 1990

⁵ Zaoui, Kidney Int 1993

⁶ Hornberger, JASN 1992

⁷ Levin, JASN 1991

66

Dénutrition

- Essai randomisé multicentrique, n=159
- Initiation dialyse
- PMMA vs mb cellulosique

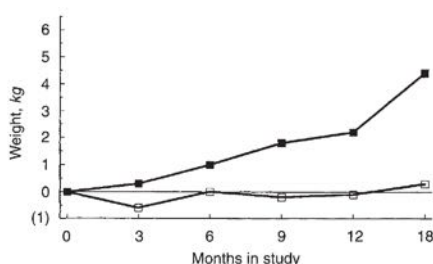


Fig. 1. Average changes in estimated dry weights at months 1, 3, 6, 9, 12, and 18 of study patients randomized to different dialyzers: biocompatible (■) and bioincompatible (□); $P < 0.05$ at months 12 and 18 for biocompatible group.

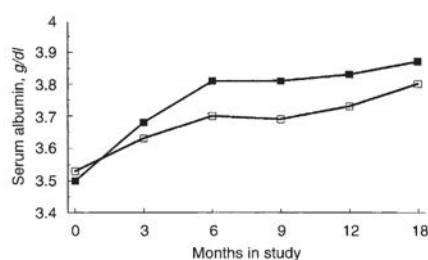


Fig. 2. Average serum albumin levels at months 1, 3, 6, 9, 12, and 18 of study patients randomized to different dialyzers: biocompatible (■) and bioincompatible (□).

Parker, Kidney Int 1996

67

Amylose à β_2 -microglobuline

Randomisée, cellulosique vs PMMA

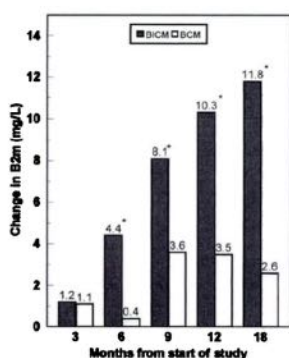


Figure 1. Mean change in β_2 -microglobulin levels from baseline for biocompatible (■, BCM) and bioincompatible (□, BICM) membranes. * $P < 0.001$ compared with baseline.

Hakim, JASN 1996

GI = cellulosique; GII = synthétique LF;
GIII = synthétique HF

Table 5. Logistic regression, odds ratios (risk) for developing AB-amyloidosis

	Odds ratio	95% CI	Significance
AB-amyloidosis			
Group I	3.88	1.80-8.37	0.0005
Group II	0.9	0.45-1.85	0.79
Group III	0.28	0.12-0.65	0.0028
dialysis fluid			
standard	0.32	0.15-0.68	0.031
contaminated	3.038	1.45-6.35	0.031
Bone cysts			
Group I	3.10	1.54-6.24	0.0015
Group II	0.74	0.37-1.48	0.40
Group III	0.43	0.19-0.93	0.03
dialysis fluid			
standard	0.53	0.29-0.99	0.047
contaminated	1.85	1.00-3.42	0.047
CTS			
Group I	3.19	1.50-6.77	0.0025
Group II	0.99	0.48-2.01	0.98
Group III	0.31	0.13-0.71	0.006
dialysis fluid			
standard	0.34	0.16-0.73	0.006
contaminated	2.86	1.35-6.07	0.006
Arthropathy			
Group I	2.96	1.41-6.18	0.0039
Group II	0.94	0.46-1.92	0.88
Group III	0.35	0.15-0.80	0.013
dialysis fluid			
standard	0.33	0.15-0.69	0.0035
contaminated	9.04	2.06-39.60	0.0035

Schiff, NDT 2000

68

Intradialytic Complement Activation Precedes the Development of Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients

Felix Poppelaars^{1†}, Mariana Gaya da Costa^{1†}, Bernardo Faria^{1,2,3}, Stefan P. Berger¹, Solmaz Assa⁴, Mohamed R. Doha^{1,5}, José Osmar Medina Pestana⁶, Willem J. van Son¹, Casper F. M. Franssen¹ and Marc A. Seelen¹

55 patients en HD chronique, exclusion NYHA IV
3 x 4h/sem, membrane polysulfone F8 (LF)
Qs 250-350 ml/min; Qd 500 ml/min
UF constante
Dialysat acetate, Temp 36° ou 36,5°
Prélèvement sanguin à T0, T30, T60, T180 et T240
Suivi 32 mois pour la survenue d'ECV (cardiaque, cérébrovasculaire ou périphérique)



69

Intradialytic Complement Activation Precedes the Development of Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients

Felix Poppelaars^{1†}, Mariana Gaya da Costa^{1†}, Bernardo Faria^{1,2,3}, Stefan P. Berger¹, Solmaz Assa⁴, Mohamed R. Doha^{1,5}, José Osmar Medina Pestana⁶, Willem J. van Son¹, Casper F. M. Franssen¹ and Marc A. Seelen¹

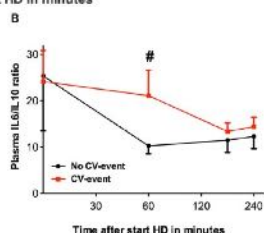
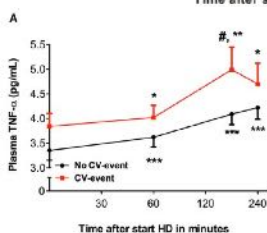
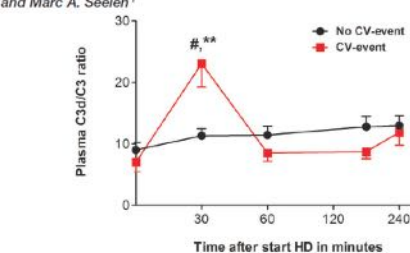
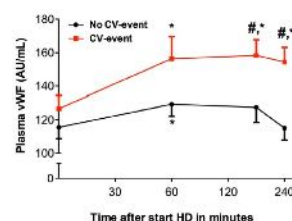


TABLE 2 | Associations of intradialytic complement activation with outcome.

	Cardiovascular events		
	C3d/C3 ratio at 30 min		
	HR	95% CI	P
Model 1	1.06	1.02-1.09	<0.001
Model 2	1.06	1.03-1.09	0.001
Model 3	1.04	1.01-1.08	0.03
Model 4	1.06	1.02-1.09	0.001
Model 5	1.07	1.02-1.09	0.002

Model 1: crude; Model 2: adjusted for age and gender; Model 3: adjusted for BSA, aspirin and primary chronic pyelonephritis; Model 4: adjusted for DM, cardiovascular history and hypertension; Model 5: adjusted for HD vintage, UF rate and UF volume. Data are presented as hazard ratio (HR) plus 95% confidence interval (CI). BSA, body surface area; DM, diabetes mellitus; HD, Hemodialysis; UF, ultrafiltration rate.



70

Activation de la coagulation

Rôle de l'insuffisance rénale

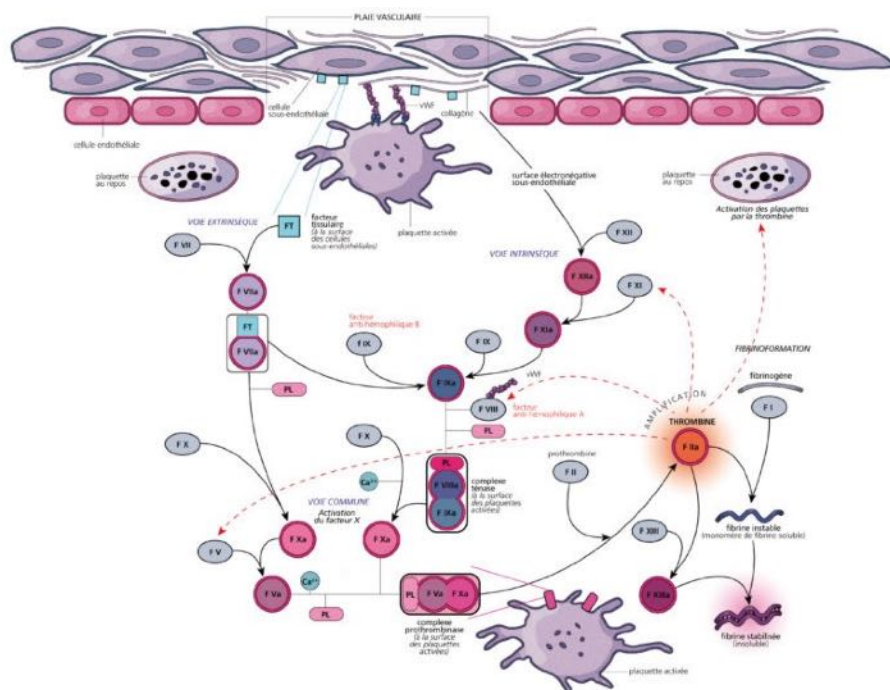
Rôle du circuit extracorporel

Activation de la phase contact

Activation de la phase cellulaire



71



72

IRC : état procoagulant

- Risque CV majeur
- Pathologies associées :
 - Syndrome néphrotique
 - Anti-phospholipides
 - Syndrome inflammatoire
- Terrain :
 - Âge avancé
 - Diabète, surcharge pondérale



73

IRC : état procoagulant

- Pas de test permettant en routine d'évaluer le risque thrombotique global
- Augmentation de facteurs procoagulants :
 - Facteur tissulaire
 - Facteur de Willebrand
 - Facteurs VIIa et XIIIa
 - Fibrinogène (corrélation avec Sd inflammatoire)
 - Plasminogen Activator Inhibitor 1
- Baisse de facteurs fibrinolytiques
 - t-PA endothélial



Adams, Thromb Res 2008; Jalal, Semin Thromb Hemost 2010

74

IRC : risque hémorragique

- Thrombopathie
- Anomalie interaction plaquette-endothélium
- Altération production de NO
- Anémie
- Médicaments :
 - AAP
 - AVK



Weigert, Am J Med Sci 1998

75

Les paramètres de la dialyse qui peuvent influencer la coagulation

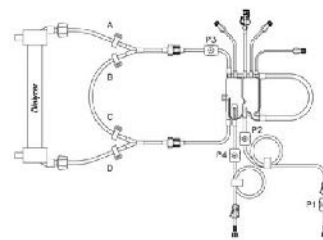
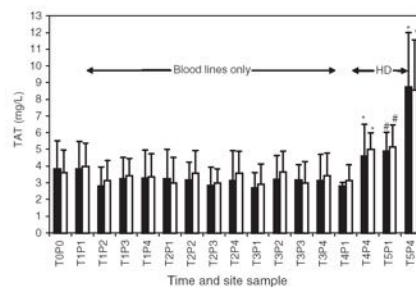
- La membrane
- Le rinçage avant (priming)
- Les rinçages pendant
- HD / HDF
- Pré/postdilution – Volume convectif
- Le débit sanguin – L'abord vasculaire
- Dialysat
- Interface air-sang



76

La membrane est l'endroit où s'active la coagulation

- CEC avec lignes seules vs lignes + membrane
- Anticoagulation du circuit avec HNF
 - Lignes seules : TAT inchangés après 20'
 - Lignes + membrane : $\nearrow$ TAT dès 5'

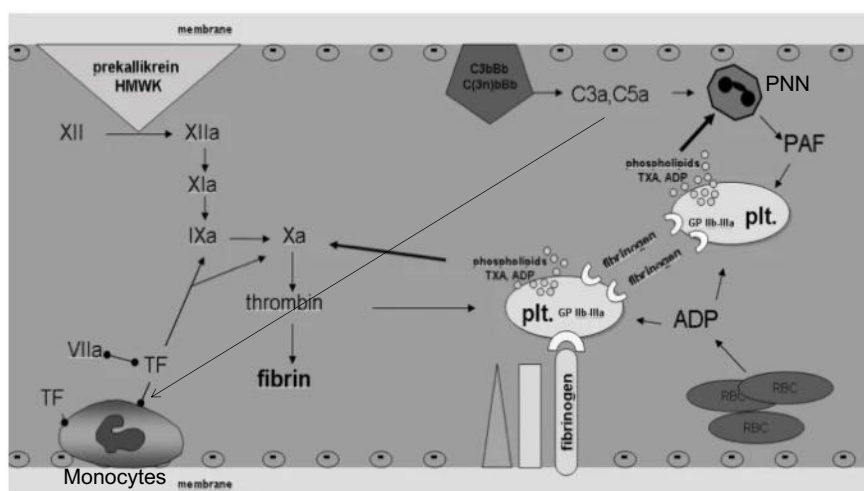


Surface membrane > 20x celle des lignes

Lucchi, Artif Organs 2006

77

Activation de la coagulation dans la membrane artificielle



Joannidis, Crit Care 2007

78

Est-ce que certaines membranes sont moins thrombogènes ?

- OUI, les plus bio-compatibles
- Les fabricants cherchent à fabriquer des membranes qui induisent moins d'adsorption protéique et cellulaire
 - Géométrie interne optimisant le flux
 - En ajoutant quelque chose à la membrane qui améliore l'hydrophilie
- Ou à inhiber la coagulation : ajout d'héparine sur la membrane



79

Comparaisons de membranes, quelques exemples

- Helixone (PS-PVP) vs Polynephron (PES) : pas de différence¹
- F60 vs FX60S : pas de différence²
- PMMA vs PS : plus d'activation de la coagulation avec PMMA³
- PS Hydrolink NV vs PS : plus de patients heparin free avec Hydrolink⁴
- ATA vs PS vs Hepran en HD : moins de fibres coagulées avec ATA⁵
- ATA vs Cordiax en HDFpost : moins de fibres coagulées avec ATA⁶
- Hepran en CRRT non supérieur à M150⁷
- Mb coatée vit E et Héparine ont le même taux de réussite en dialyse sans héparine⁸

¹Vernon, Nephron Clin Pract 2011; ²Opatny, Hemodial Int 2006; ³Ishii, Nephrol Int 1996;
⁴Ronco, Int J Artif Organs 2017; ⁵Vanommeslaeghe, Kidney Int Rep 2019;
⁶Vanommeslaeghe, Clin Kidney J 2019; ⁷Wong, Sem Dial 2021; ⁸Islam, AJKD 2016;

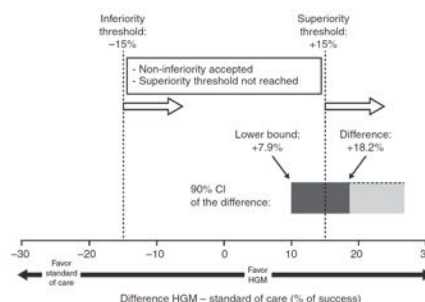
80

Heparin-grafted membrane HeprAN = EVODIAL

- Randomisée, non infériorité
- 251 patients
- Evodial vs rinçages ou HDF prédilution

Table 2 | HepZero intention-to-treat population bleeding risk characteristics

Characteristic	Heparin-grafted membrane group		Control group	
	N	Mean $\pm$ s.d. or n (%)	N	Mean $\pm$ s.d. or n (%)
Gastrointestinal hemorrhage	124	14 (11)	127	15 (12)
Invasive procedure	124	18 (15)	127	24 (19)
Perioperative risk	124	73 (59)	127	67 (53)
Cerebral hemorrhage	124	2 (2)	127	2 (2)
Other bleeding risk	124	15 (12)	127	20 (16)
Bleeding risk (Lohr-Schwab definition)				
Low		6 (5)		8 (6)
Moderate		20 (17)		13 (10)
High	121	81 (67)	126	90 (71)
Very high		14 (12)		15 (12)



Laville, Kidney Int 2014

81

Heparin-grafted membrane HeprAN = EVODIAL

Table 3 | Details of events leading to a primary outcome

Failure criteria	HGM group	Control group
Failure	39 (31.5%)	63 (49.6%)
Premature stop	2 (1.6%)	9 (7.1%)
Line change	—	4 (3.1%)
Line + dialyzer change	—	1 (0.8%)
Additional flush(es)	5 (4.0%)	1 (0.8%)
Flush(es) + premature stop	3 (2.4%)	2 (1.6%)
Flush(es) + line change	1 (0.8%)	—
Flush(es) + dialyzer + line change	—	1 (0.8%)
Occlusion (grade 4)	8 (6.5%)	6 (4.7%)
Occlusion + premature stop	13 (10.5%)	26 (20.5%)
Occlusion + flush(es)	—	1 (0.8%)
Occlusion + line change	1 (0.8%)	—
Occlusion + flush(es) + stop	4 (3.2%)	8 (6.3%)
Occlusion + flush(es) + line change	—	2 (1.6%)
Occlusion + flush + line change + stop	2 (1.6%)	1 (0.8%)
Occlusion + flush + dialyzer + line + stop	—	1 (0.8%)

Table 4 | Efficacy according to the usual practice of the center

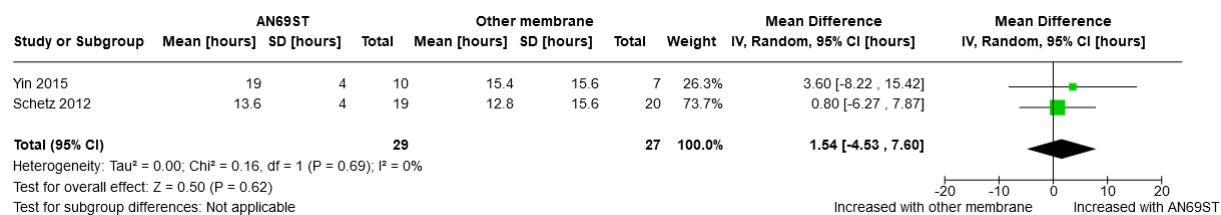
Usual practice	Treatment	Success	Success rate (95% CI)	P-value
Predilution	Evodial	36/63	57.1 (44.1-67.9)	0.078
	Controls	26/65	40.0 (28.3-51.4)	
	Difference		17.1 (2.6-30.7)	
Saline flushes	Evodial	49/61	80.3 (67.8-87.7)	0.034
	Controls	38/62	61.3 (48.0-71.7)	
	Difference		19.0 (5.4-32.0)	
Interaction ^b			-1.9 (-24.9; +20.9)	0.64 ^c

- Le problème c'est le comparatif, mais aussi les pratiques des différents centres....

Laville, Kidney Int 2014

82

CRRT : AN69ST vs PS



Tsujimoto, Cochrane Database Syst Rev 2021

83

Comparative analysis of procoagulatory activity of haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration with a polysulfone membrane (APS) and with different modes of enoxaparin anticoagulation

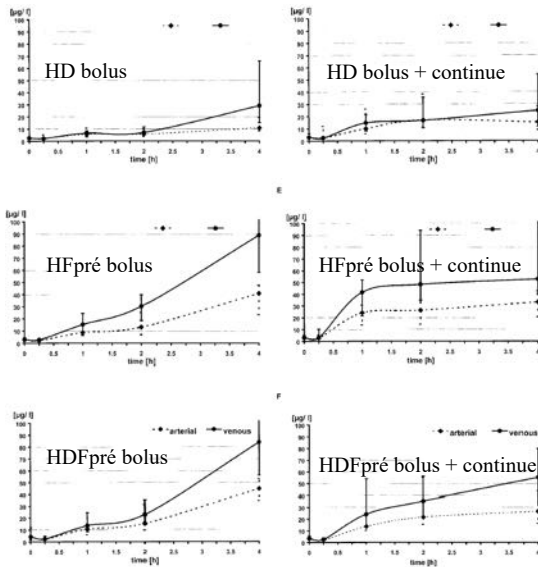
Reinhard Klingel^{1,2}, Michael Schaefer², Andreas Schwarting², Frido Himmelsbach³, Ulrich Altes³, Ingrid Uhlenbusch-Körwer⁴ and Gerd Hafner⁵

- HD vs HF prédilution vs HDF prédilution:
 - APS 900 polysulphone 1.8 m²
 - Ré-infusion 200 ml/min
 - Enoxaparin bolus 50 IU/kg versus bolus 1200 IU + 400 à 800 IU/h
 - Cross over HD, HF, HDF
 - Étude:
 - activité antiXa
 - Thrombin Antithrombin Complex (~90 000 daltons) reflet de l'activation du système hémostatique
 - D-Dimères

Nephrol Dial Transplant (2004) 19: 164-170

84

HD vs HF prédil vs HDF prédil



➤ Plus de TAT en techniques convectives

➤ Dilution des anticoagulants naturels ?

➤ Rôle du shear-stress ?

➤ Épuration des anticoagulants naturels ?

➤ Adhésion cellulaire ?



Klingel R, NDT 2004

85

OL-HDF en prédilution

- 24 patients
- 60 séances ($2,5 \pm 4,2$ /patient, 1-10)
- $61,2 \pm 16,9$ ans
- Randomisation / séance
- 20, 80 ou 150 ml/min
- AN69ST rincée à l'héparine
- Critères de jugement :
Interruption de séance pour coagulation, $\nearrow$ PTM ou $\nearrow$ PV
Variation D-Dimères



T Krummel

86

OL-HDF en prédilution

	20 ml/min	80 ml/min	150 ml/min
patients	10	14	12
âge	61 ± 17	64 ± 13	61 ± 11
séances	14	25	21
FAV / KT (%)	86 / 14	84 / 16	76 / 24
Débit sanguin (ml/min)	305,2 ± 40,7	322,1 ± 51,3	296,4 ± 56,7
Ultrafiltration (ml/min)			
Fraction filtrée (%)	8,5 ± 1,9	21,9 ± 3,5	35,9 ± 4,7
Hématocrite (%)	27,5 ± 4,3	27,3 ± 2,4	27,4 ± 4,9
Plaquettes	247 ± 107	215 ± 105	214 ± 96
INR	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,3
Ratio TCA	1,3 ± 0,5	1,7 ± 0,9	1,5 ± 0,7
Fibrinogène (g/l)	4,5 ± 1,1	4,7 ± 1,7	4,9 ± 1,9

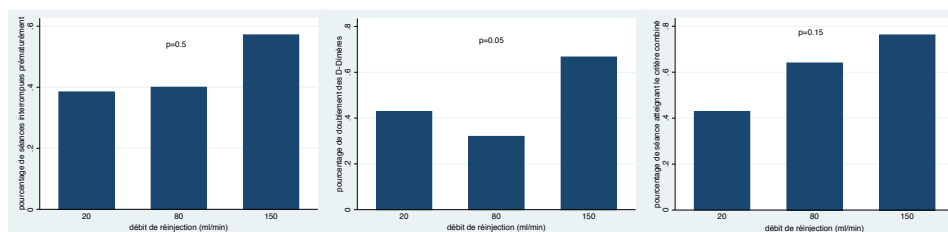


T Krummel

87

OL-HDF en prédilution

- 32 séances ont été au terme = 53%
- 51 séances ont dépassé 3h30 = 85%
- Durée moyenne = 219 ± 38 min

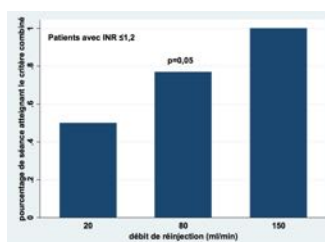


T Krummel

88

Débit de réinjection

- Mais le risque de coagulation était également associé à:
 - INR, hématocrite
 - Arrêts de pompe
- Après ajustement à INR, Hématocrite, plaquettes et arrêts de pompe, le débit de réinjection reste significativement associé au risque de coaguler:
 - OR 80 ml/min = 10,9
 - OR 150 ml/min = 16,5



T Krummel

89

Hemodialysis International 2019

ORIGINAL ARTICLE

Hemodialysis without anticoagulation: Less clotting in conventional hemodialysis than in predilution hemodiafiltration

Thierry KRUMMEL,¹ Etienne CELLOT,² Alicia THIERY,³ Géraldine DE GEYER,¹
Nicolas KELLER¹, Thierry HANNEDOUCHE¹

Table 1 Characteristics of the 155 study patients

Characteristics	Values
Male gender, n (%)	100 (64.5)
Age, years	57 ± 16
Weight, kg	77 ± 18
BMI, kg/m ²	26.9 ± 5.7
Diabetes, n (%)	38 (24.5)
AKI, n (%)	34 (21.9)
CKD, n (%)	121 (78.1)
Vascular access, n (%)	
Catheter	45 (29.0)
AVF or Graft	110 (71.0)
Contraindications for anticoagulation, n (%)	
Active bleeding	17 (11.0)
Preoperative period	53 (34.2)
Postoperative period	56 (36.1)
Others	29 (18.7)
Thromboembolic history or predisposition, n (%)	27 (17.4)
Diabetes, n (%)	38 (24.5)

Table 2 Characteristics of the hemodialysis sessions

	Overall (n = 200)	HD (n = 100)	preHDF (n = 100)	P ^a
Male gender, n (%)	128 (64)	59 (59.0)	69 (69)	0.14
AKI, n (%)	48 (24)	26 (26.0)	22 (22)	0.51
Catheter, n (%)	61 (30.5)	30 (30)	31 (31)	0.88
Dialysate composition				
K, mmol/L	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0	NA
Ca, mmol/L	1.5 ± 0.02	1.5 ± 0.03	1.5 ± 0	0.32
Na, mmol/L	136 ± 1.7	136 ± 1.7	136 ± 1.8	0.53
HCO ₃ , mmol/L	31 ± 0.24	31 ± 0.2	31 ± 0.3	0.56
Dialysate flow, mL/min	500 ± 0	500 ± 0	500 ± 0	NA
Minimal BF, mL/min	331 ± 61	329 ± 61	333 ± 61	0.67
Mean BF, mL/min	313 ± 58	313 ± 57	312 ± 60	0.90
Mean dialysance, mL/min	222 ± 39	218 ± 38	226 ± 39	0.33
Recirculation, %	14 ± 15	13 ± 10	15 ± 20	0.91
Ultrafiltration rate, mL/h	396 ± 867	339 ± 250	451 ± 1199	0.86
Final RPF, %	91.8 ± 5.6	90.7 ± 5.8	92.7 ± 5.3	0.03
Blood pump stops, n (%)	49 (26.1)	24 (25.3)	25 (26.9)	0.80
Hypotension, n (%)	20 (10.6)	13 (13.7)	7 (7.5)	0.17
Leucocytes, 10 ⁹ /L	9.2 ± 4.4	9.5 ± 4.8	8.9 ± 4.0	0.43
Hemoglobin, g/dL	9.5 ± 1.7	9.4 ± 1.6	9.5 ± 1.8	0.73
Platelets, 10 ⁹ /L	182 ± 93	182 ± 90	182 ± 97	0.91
Prothrombin ratio, %	81 ± 15	81 ± 16	80 ± 15	0.37
APTT ratio	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.2	0.98
Fibrinogen, g/L	4.1 ± 2.4	4.1 ± 3.2	4.1 ± 1.3	0.09
Initial D-Dimers, µg/L	2706 ± 3410	2482 ± 3162	2921 ± 3635	0.56
CRP, mg/L	54.6 ± 85.3	51.1 ± 87.1	58.1 ± 83.7	0.70
Albumin, g/L	34.0 ± 4.7	34.2 ± 4.7	33.8 ± 4.8	0.57



90

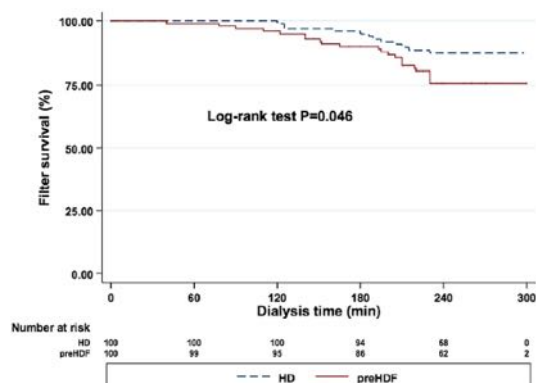


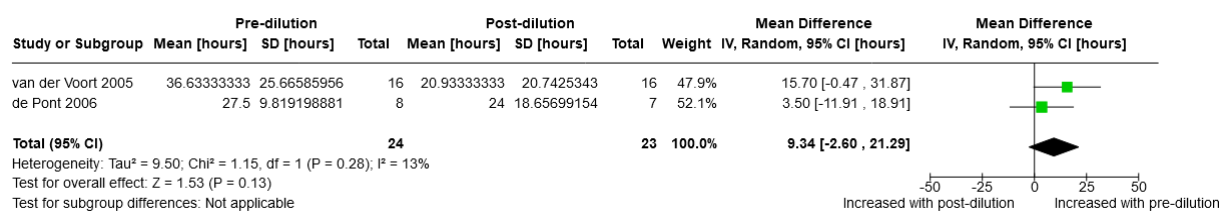
Table 3 Details of clotting results

	HD (n = 100)	preHDF (n = 100)	P
Effective sessions duration, min	228 ± 31	221 ± 41	0.53
Sessions interrupted for coagulation, n (%)	12 (12.0)	23 (23.0)	0.04
Shortened dialysis time due to clotting, min	7.4 ± 2.4	15.5 ± 3.9	0.04
Time to clotting, min	178.4 ± 10.9	172.6 ± 11.5	0.83
Sessions interrupted for other reasons, n (%)	13 (13.0)	9 (9.0)	0.37
D-dimers at H3, µg/L	6991 ± 7052	6873 ± 6996	0.84
Doubling D-dimers, n (%)	35 (45.5)	34 (44.2)	0.87



91

CVVH prédilution vs postdilution



Tsujimoto, Cochrane Database Syst Rev 2021

92

CRRT : convection vs diffusion

Study or Subgroup	CVVHDF			CVVH			Weight	Mean Difference		Mean Difference
	Mean [hours]	SD [hours]	Total	Mean [hours]	SD [hours]	Total		IV, Random, 95% CI [hours]	IV, Random, 95% CI [hours]	
Davies 2008	18.7	13.05	31	8.55	5.58	31	100.0%	10.15 [5.15, 15.15]		
Total (95% CI)			31			31	100.0%	10.15 [5.15, 15.15]		
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: $Z = 3.98$ ($P < 0.0001$) Test for subgroup differences: Not applicable										

-20 -10 0 10 20
Increased with CVVH Increased with CVVHDF



Tsujimoto, Cochrane Database Syst Rev 2021

93

CVVHD results in longer filter life than pre-filter CVVH: Results of a quasi-randomized clinical trial

Lewis Mann¹, Patrick Ten Eyck², Chaorong Wu², Maria Story¹, Sree Jenigiri¹, Jayesh Patel¹, Iiro Honkanen¹, Kandi O'Connor¹, Janis Tener¹, Meenakshi Sambharia¹, Mony Fraer¹, Lama Nourredine¹, Douglas Somers¹, Jonathan Nizar¹, Lisa Antes¹, Sarat Kuppachi¹, Melissa Swee¹, Elizabeth Kuo^{1†}, Chou-Long Huang¹, Diana I. Jalal^{1,3}, Benjamin R. Griffin^{1,3*}

Attribution modalit   selon date
Citrate, sauf si anticoag systémique
Effluent 20-25 ml/kg/h

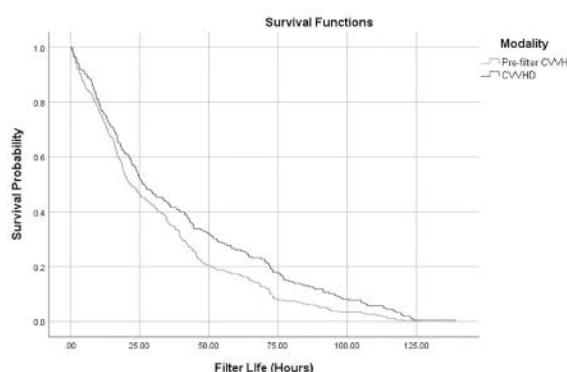


Fig 3. Survival curve of cumulative probability of filter loss in pre-filter CVVH and CVVHD (intention to treat analysis). CVVH-Continuous venovenous hemofiltration, CVVHD-Continuous venovenous hemodialysis.

Table 2. Primary and secondary outcomes by modality (intention-to-treat analysis unless otherwise specified).

Unadjusted Outcomes*	CVVH (n = 94, 346)		P value
	N (%)	CVVHD (n = 67, 245)	
Filter Life, hours, median (IQR)	21.8 (11.4–45.3)	26.6 (13.0–63.5)	.02
Filter Life, hours, mean (SD)	32.1 (28.1)	40.0 (34.2)	.002
Number of filters, median (IQR)	2 (1–4)	2 (1–5)	.86
CKRT Days, median (IQR)	3 (2–7)	4 (2–9.25)	.31
Filter Life >72 hours	41 (11.8)	52 (21.2)	.002
In-hospital mortality	57 (60.6)	47 (70.1)	.21
Reason for Filter Loss†			.04
Clotting/Clogging	92 (26.7)	43 (17.5)	
Maximum Filter Life	14 (4.1)	22 (8.9)	
Imaging/Procedure/Operating Room	55 (15.9)	39 (15.9)	
Access or Machine Issue	41 (11.9)	36 (14.6)	
Death/Hospice/Transition to iHD	78 (31.9)	54 (32.6)	
Other/Unknown	65 (18.8)	52 (21.1)	
Modeled Outcomes	Mean Ratio (95% CI)		P value
Intention-to-Treat	0.79 (0.65–0.97)		.02
Per Protocol	0.82 (0.68–1.00)		.04



PLOS ONE | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278550> January 11, 2023

94

Accès vasculaire

- Doit permettre un bon débit sanguin
 - FAV +++
 - Si KT, extrémité dans l'OD
- Ne doit pas être à l'origine d'arrêts de pompe
- Ne doit pas être à l'origine d'une recirculation : augmentation de l'hématocrite dans le circuit
 - Éviter d'inverser les voies d'un cathéter
 - Éviter les hauts débits sanguins si la FAV ne débite pas beaucoup



95

A Randomized Trial of Catheters of Different Lengths to Achieve Right Atrium Versus Superior Vena Cava Placement for Continuous Renal Replacement Therapy

David Morgan, MBBS, FACEM, FCICM,¹
 Kwok Ho, MBBS, FANZCA, FCICM, MPH, PhD,^{1,2} Conor Murray, MBBS, FRANZCR,³
 Hugh Davies, RN, BNurs, PostGradDip (Intensive Care), MHM,¹ and
 Jeanne Louw, MBBS, FRANZCR³

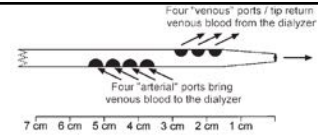


Figure 1. Diagrammatic representation of a soft silicone double-lumen 13.5F short-term dialysis catheter tip showing "arterial" and "venous" blood flow ports.

Table 2. Outcomes of Patients by Intention-to-Treat Analysis

	Short-term Dialysis Catheter Group		Mean Difference Between Groups (95% CI) ^a	P ^b
	Longer Length (n = 47)	Shorter Length (n = 47)		
20-24 cm vs 15-20 cm				
Tip position of dialysis catheter ^c				
Right atrium	38 (81)	4 (9)	72% (55% to 83%)	0.001
Superior vena cava	9 (19)	43 (91)	-72% (-55% to -83%)	
Primary outcome: dialyzer life span (h)^{d,e}	24.0 (21; 11-32)	17.5 (15; 8-23)	6.5 (1 to 11)	0.001
Dialysis parameters				
Daily dialysis dose prescribed (mL/kg/h) ^f	28.9 (21-35)	28.2 (23-33)	0.7 (-3 to 5)	0.7
Daily dialysis dose delivered (mL/kg/h) ^f	25.2 (19-31)	22.7 (16-28)	2.5 (-2 to 6)	0.2
Dose of dialysis achieved (%) ^{g,h}	91 [85-100]	81 [72-97]	10% (1% to 16%)	0.001
No. of dialyzers needed during ICU stay ^d	3.5 (3; 2-5)	5.0 (4; 2-6)	-1.5 (-0.2 to -2.7)	0.03
No. of dialyzers clotted per patient^f	2.3 (2; 0-8)	3.6 (3; 0-12)	-1.3 (-0.3 to -2.4)	0.04
No. of dialyzers & dialysis circuits taken down due to vascular access problem ^f	0.2 (0; 0-3)	0.5 (0; 0-3)	-0.3 (-0.1 to -0.7)	0.04
No. of dialysis catheters required ^f	1.1 (1; 1-1)	1.3 (1; 1-2)	-0.2 (-0.3 to 0.1)	0.08
Required a change in anticoagulation strategy	1 (2)	7 (15)	-13% (0% to 26%)	0.06
Mortality & length of stay				
ICU mortality	11 (23)	8 (17)	6% (-10% to 22%)	0.6
Hospital mortality	15 (32)	9 (19)	13% (-5% to 30%)	0.2
Length of ICU stay (d) ^{h,i}	6 [4-13]	10 [4-16]	-5 (-13 to 2)	0.2
Length of hospital stay (d) ^{h,i}	26 [11-45]	37 [20-53]	-12 (-30 to 6)	0.2
Complications				
Atrial fibrillation or flutter	13 (28)	10 (21)	7% (-11% to 23%)	0.6
Ventricular arrhythmia	3 (6)	4 (9)	-3% (-14% to 10%)	0.9
Arrhythmia requiring amiodarone	7 (15)	11 (23)	-8% (-24% to 8%)	0.4
Allogeneic blood transfusion	23 (49)	27 (57)	-8% (-27% to 11%)	0.5
No. of units of blood transfusion ^h	0 [0-3]	2 [0-6]	-2 (-5 to 0.3)	0.2

Am J Kidney Dis. 2012;60(2):272-279



96

Le débit sanguin

- Aucune étude prospective randomisée en Dialyse intermittente
- Plusieurs études suggèrent qu'un débit <250 ml/min favorise la coagulation

- HDF prédil 2 L/h, sur FAV :

Débit (ml/min) :	<300	300-350	350-400	>400
Coagulations (%)	50,0	20,8	8,3	12,2
	28,1		10,1	

- HDF prédil OL, sur FAV :

Débit (ml/min) :	220-280	280-330	330-420
Coagulations (%)	50,0	35,3	36,4

- Les petits débits sont souvent associés à un abord vasculaire déficient et des arrêts de pompe, surtout sur cathéter



97

CRRT : débit sanguin

Study or Subgroup	Higher blood flow			Standard blood flow			Weight	Mean Difference	Mean Difference
	Mean [hours]	SD [hours]	Total	Mean [hours]	SD [hours]	Total		IV, Random, 95% CI [hours]	IV, Random, 95% CI [hours]
Ramesh Prasad 2000	24	8.594917788	60	21	13.44286781	70	42.8%	3.00 [-0.83, 6.83]	200-250 vs 125 ml/min
Fealy 2017	12.2	8.59491779	173	13.33333333	13.44286781	196	57.2%	-1.13 [-3.41, 1.14]	250 vs 150 ml/min
Total (95% CI)			233			266	100.0%	0.64 [-3.37, 4.64]	
Heterogeneity: Tau ² = 5.96; Chi ² = 3.31, df = 1 (P = 0.07); I ² = 70%									
Test for overall effect: Z = 0.31 (P = 0.76)									
Test for subgroup differences: Not applicable									

Increased with standard flow Increased with higher flow

-10 -5 0 5 10
Increased with standard flow Increased with higher flow

Tsujimoto, Cochrane Database Syst Rev 2021

- Sansom, Int J Artif Organs 2022
 - Comparaison de 3 ICU faisant de la CRRT au citrate de manière identique, excepté le débit sanguin : 120-130 vs 150-200 ml/min
 - Le débit plus élevé est associé à des pressions plus importantes, à plus de dysfonction de l'abord vasculaire et à une durée de vie du circuit plus courte.



98

Débit sanguin & surface de membrane

- La loi de Poiseuille suggère que à surface égale il faille plutôt des fibres de dialyse plus courtes et plus nombreuses pour une meilleure rhéologie
- Mais cela fait un débit sanguin moindre / fibre et plus de coagulation :

	Ultraflux AV 400 S	Ultraflux AV 500 X		Filter 400 S*	Filter 500 X*	p ^b
Active length	23 cm	14 cm	Transmembrane pressure, mmHg	106 (99-192)	194 (154-240)	0.02 ^c
Length	30 cm	21 cm	Filtrate pressure, mmHg	-24 ([-52] - [+15])	-123 ([-157] - [-98])	0.02 ^c
Active surface area	0.7 m ²	0.7 m ²	Filtrate before filter, mmHg	142 (106-233)	114 (76-225)	0.04 ^c
Lumen of hollow fibers	220 µm	220 µm	Pressure drop, mmHg	87 (57-117)	42 (27-111)	0.04 ^c
Number of hollow fibers	4608	7168	Pressure after filter, mmHg	59 (49-104)	77 (49-114)	0.46
Membrane	Polysulfon (PS)	Polysulfon (PS)	Pressure before blood pump, mmHg	-21 ([-30] - [-10])	-25 ([-50] - [-7])	0.17
Production	automatic	handcrafted	Filter running time, minutes	1276 (415-1440)	851 (255-1042)	0.04 ^c
			Amount of ultrafiltrate per minute running time	1.99 (1.43-2.73)	1.66 (0.69-4.41)	0.46

- En augmentant la surface, on augmente le nombre de fibres, pas leur longueur...



Düngen, Int J Artif Organs 2001

99

Dialysat

- Sa qualité microbiologique influence l'inflammation et donc indirectement l'hémostase



100

Dialysat au citrate = Citrasate®

	Unités	Citrasate®	Dialysat standard
Sodium	mmol/L	139,75	138,0
Calcium	mmol/L	1,5	1,5
Magnésium	mmol/L	0,5	0,5
Potassium	mmol/L	2,0	2,0
Chlorures	mmol/L	105,0	105,3
Acétate	mmol/L	0,3	4,0
Citrate	mmol/L	0,8	-
Glucose	g/L	1,0	1,0
Bicarbonate	mmol/L	37,4	34,2



101

Dialysat au citrate

- Etude randomisée, cross-over, HDF post-dilution
- 33 patients, 2x 12 semaines
- Acetate vs citrate; enoxaparine pour tous
- BF ≥ 350 ml/min; DF 500 ml/min;

Parameters	CD	AD	p value
Qb ¹ , ml/min	386.01±23.41	382.92±22.97	0.678*
Effective time, min	252.64±3.27	252.89±3.21	0.779*
Kt/V, liters	58.44±3.37	56.94±3.18	<0.001*
RV ² , liters	27.39±3.04	27.16±3.06	0.823*
aPTT ³ , ratio 0.9–1.3	1.53±0.36	1.49±0.37	0.797**
Hemostasis time, min	14.37±5.09	14.19±4.35	0.643**
Cameras coagulation status	2.88±0.21	2.87±0.18	0.277**
Dialyzer coagulation status	2.89±0.15	2.85±0.16	0.067**

* Student t test ** Wilcoxon test. ¹ Qb = Blood flow; ² RV = re-infusion volume; ³ aPTT = activated partial thromboplastin time.



Nunez, Blood Purif 2015

102

Associer Evodial avec un dialysat au citrate ?

- Etude retrospective, ICU, 309 séances chez 94 patients

- Evodial +dialysat citrate (0,8 mmol/L

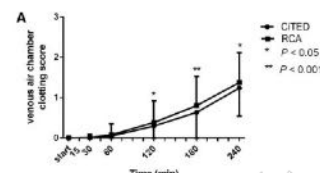
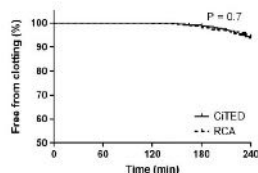
Table 2 Presence of circuit coagulation in the overall cohort

	Absent	Present	P
Circuit coagulation	255/309	54/309	
		17.5% (13.2 – 21.7%) ¹	
Performed treatment time (mean min ± sd)	219 ± 47	170 ± 49	< 0.0001
Treated blood volume (mean litres ± sd)	54.9 ± 13.6	40.5 ± 13.2	< 0.0001
Circuit coagulation with premature termination ²	262/309	47/309	
		15.2% (11.4 – 19.7%) ¹	
Complete circuit coagulation ³	296/309	13/309	
		4.2% (2.2% – 7.1%) ¹	

Francois, BMC Nephrol 2014

- Etude randomisée en cross over 1289 séances chez 25 patients

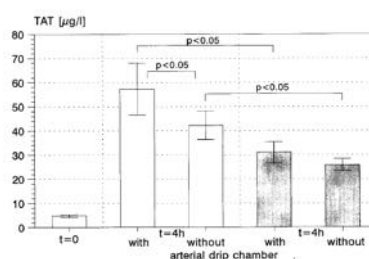
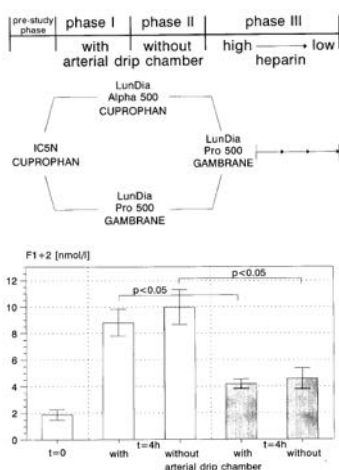
- Evodial + dialysat citrate (1 mmol/l) vs Polyflux avec anticoagulation au citrate et un dialysat contenant 1,5 mmol/l de calcium



Meijers, NDT 2017

103

Rôle de la géométrie du circuit



- Moindre augmentation des TAT sans chambre d'expansion, avec Alpha 500
- TAT = marqueur influencé par l'héparine...

=> Le rôle de la chambre d'expansion semble mineur

Sperschneider, Nephrol Dial Transplant 1997

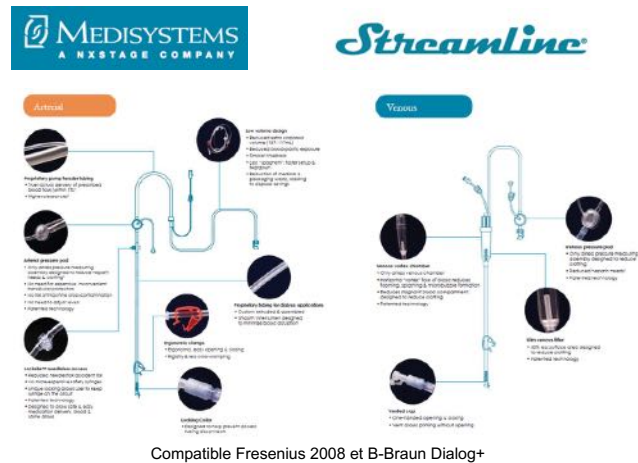
104

Inpatient hemodialysis without anticoagulation in adults

Sheena Sahota and Roger Rodby

400 patients / 400 séances
Priming NS 200 ml/min, puis 500
ml/min jusqu'à disparition de toutes les
bulles puis 200 ml/min encore 10
minutes
Rinçage 100 ml / 15 minutes
QS 350-400 ml/min
Circuit sans contact air-sang

Seulement 4 arrêts prématurés !
Mais durée des séances non précisée...



Clin Kidney J (2014) 0: 1–5

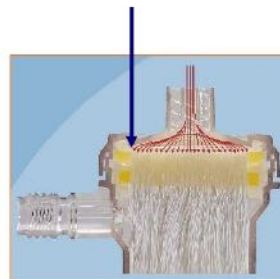
105

Rôle de la géométrie de l'empotage



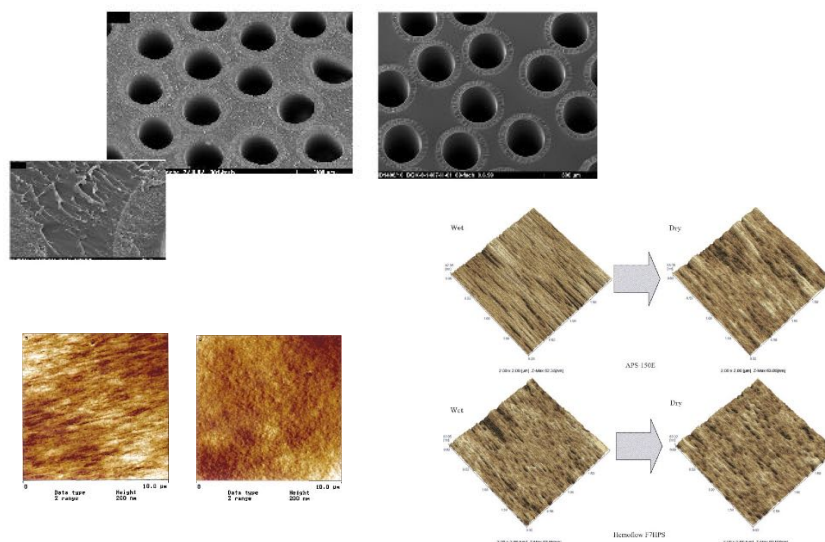
Importance de:

- Ecoulement homogène
- Absence de turbulences
- Absence de zones de stagnation



106

Rôle de la géométrie de la membrane



107

Brain et al. BMC Nephrology (2017) 18:69
DOI 10.1186/s12882-017-0445-5

BMC Nephrology

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Non anti-coagulant factors associated with filter life in continuous renal replacement therapy (CRRT): a systematic review and meta-analysis

Matthew Brain^{1,2,3*}, Elizabeth Winson¹, Owen Roodenburg^{1,2} and John McNeil¹

Circuit Management Interventions to Prolong Filter Life in CRRT

Haemofilter Membrane Characteristics	Hollow fibre membranes appear superior to flat plate membranes. It is unclear if an advantage exists for polyacrylonitrile membranes compared to polysulfone or cellulose membranes in regards to filter life. Membrane area was not associated with increased filter life in a single study.	(8 observational studies)	VERY LOW ^h
CRRT Modality	CWH is associated with worse filter life in published studies	(7 observational studies)	LOW ⁱ
Pre vs Post Dilution in CWH	One small RCT favoured pre-dilution. Overall affect from all studies trended toward pre-dilution but did not reach significance.	(4 observational studies)	VERY LOW ⁱ
Blood Flow Rate	Majority of trials suggest a higher blood flow rate increases filter life however it is unclear over what range this applies. Studies directly comparing low and high blood flow are required.	(9 observational studies)	VERY LOW ⁱ
Saline Flushes to Blood Path	There is no evidence to support intermittent saline flushing of the circuit to prolong filter life	(4 observational studies)	VERY LOW ⁱ
Education and Alarm Management	Limited evidence suggests focused training to recognise and respond to filter warnings prolongs filter life	(4 observational studies)	VERY LOW ⁱ



108

Les paramètres de la dialyse qui peuvent influencer la coagulation

- La membrane : pas de franche supériorité d'une par rapport à l'autre, à condition qu'elle soit bien bio-compatible et plutôt hydrophile
- Le rinçage avant (priming) : doit être méticuleux pour bien dégazer, l'ajout d'héparine n'est pas utile avec les membranes actuelles
- Les rinçages pendant : effet délétère
- La convection est délétère, et cela de façon dose dépendante
- L'abord vasculaire doit permettre un bon débit sans recirculation
- Interface air-sang : doit être minimisée



109

Effet Patient

Anticoagulation de base (AVK)
Hématocrite
Inflammation
Accès vasculaire



110

Les anticoagulants oraux sont-ils suffisants en HD ?

- Risque hémorragique propre aux AVK
 - Important en hémodialyse
 - Majoré si AAP associés
 - Réduit par un suivi très rapproché des INR
- L'ajout d'une anticoagulation augmente le risque lors de la séance et dans les heures qui suivent
- De plus en plus d'utilisation des AOD



111

Haemodialysis in patients treated with oral anticoagulant: should we heparinize?

Thierry Krummel¹, Elise Scheidt², Claire Borni-Duval¹, Dorothée Bazin¹, François Lefebvre³, Philippe Nguyen⁴ and Thierry Hannedouche¹

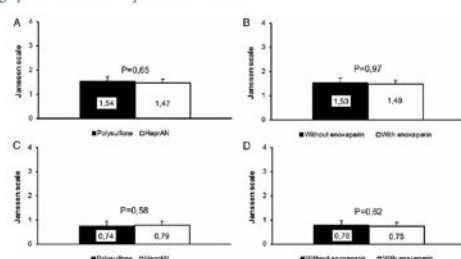


FIGURE 1: Clotting in the extracorporeal circuit (Janssen scale) according to the anticoagulation regimen and membrane used. (A and B) Clotting in the dialyzer. (C and D) Clotting in the bubble trap. Results are expressed as mean $\pm$ SD.

Table 5. Evolution of the biological markers of coagulation activation, according to membrane type and anticoagulation regimen

	FX100	EVODIAL	P value	Enoxaparin	No anticoagulation	P value
H3A-H8 ^a						
Δ o-dimer	118 $\pm$ 158	89 $\pm$ 29	0.84	23 $\pm$ 27	183 $\pm$ 156	0.27
Δ PF4	-6 $\pm$ 13	20 $\pm$ 17	0.02	3.2 $\pm$ 13.8	9.9 $\pm$ 17	0.67
Δ TAT	1.9 $\pm$ 0.7	4.5 $\pm$ 1.5	0.06	3.1 $\pm$ 1.2	3.3 $\pm$ 1.1	0.74
Δ F1 + 2	53 $\pm$ 26	140 $\pm$ 60	0.06	74 $\pm$ 42	121 $\pm$ 51	0.30
Δ TFPI	1.0 $\pm$ 7.4	0.04 $\pm$ 5.3	0.92	1.6 $\pm$ 5.0	-0.5 $\pm$ 7.7	0.83
H3V-H3A ^b						
Δ o-dimer	-13 $\pm$ 76.5	23 $\pm$ 20.0	0.85	18 $\pm$ 24	-8 $\pm$ 75	0.76
Δ PF4	10.2 $\pm$ 6.5	6.1 $\pm$ 17.6	0.67	10.7 $\pm$ 5.1	5.1 $\pm$ 19.3	0.70
Δ TAT	1.4 $\pm$ 1.0	6.2 $\pm$ 1.9	0.01	2.8 $\pm$ 1.6	4.8 $\pm$ 1.6	0.37
Δ F1 + 2	17.1 $\pm$ 14.8	57 $\pm$ 24	0.10	23.9 $\pm$ 17.3	44.3 $\pm$ 14.4	0.55
Δ TFPI	21.6 $\pm$ 4.3	14.0 $\pm$ 3.8	0.25	21.3 $\pm$ 3.3	14.4 $\pm$ 4.7	0.29

^aH3A-H8: difference between the third hour in the arterial line and predialysis values.

^bH3V-H3A: difference between the third hour value in the venous line and in the arterial line.

Aucune interruption prématurée de séance

Si l'INR est dans la cible et le syndrome inflammatoire modéré, une anticoagulation supplémentaire ne semble pas nécessaire

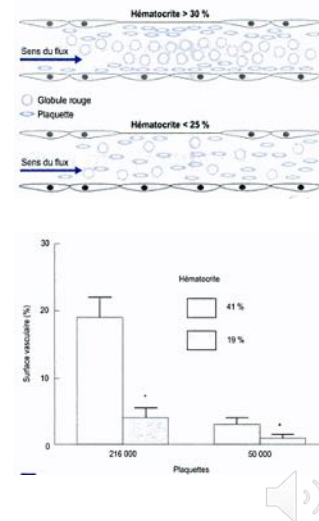


NDT 2014

112

Hématocrite

- L'hématocrite élevé augmente le risque de coagulation :
 - La masse des hématies circule au centre des vaisseaux et refoule les plaquettes en périphérie, à proximité de la fibre.
 - Les hématies libèrent de l'ADP et TxA2 qui activent les plaquettes
- Une anémie < 8g/dL diminue de 70% la réactivité plaquettaire
- Transfusions per-dialytiques



113

Inflammation

- FT et FVIIc corrélés à l'IL-6 au stade CKD4-5 et en HD
 - Le syndrome inflammatoire induit un état procoagulant



Adams, Thromb Res 2008

114

Accès vasculaire

- Doit permettre un bon débit sanguin
- Ne doit pas être à l'origine d'arrêts de pompe
- Ne doit pas être à l'origine d'une recirculation : augmentation de l'hématocrite dans le circuit
 - Éviter d'inverser les voies d'un cathéter
 - Éviter les hauts débits sanguins si la FAV ne débite pas beaucoup



115

Les différentes options d'anticoagulation

Que disent les recommandations ?

Utilisation pratique

Les héparines

La dialyse sans anticoagulant

Le citrate



116

Recommandations

- EBPB 2002 pour IRC
- KDIGO 2012 pour IRA



117

Recommandations pour l'IRCT

- En absence de risque hémorragique élevé
 - HNF low dose ou HBPM peuvent être utilisées
 - En raison d'une sécurité démontrée, d'une efficacité comparable et de leur facilité d'utilisation, les **HBPM doivent être préférées**
 - Autres bénéfices des HBPM = meilleur profil lipidique, moins d'hyperkaliémie, moins de pertes sanguines.



EBPG 2002

118

Recommandations pour l'IRCT

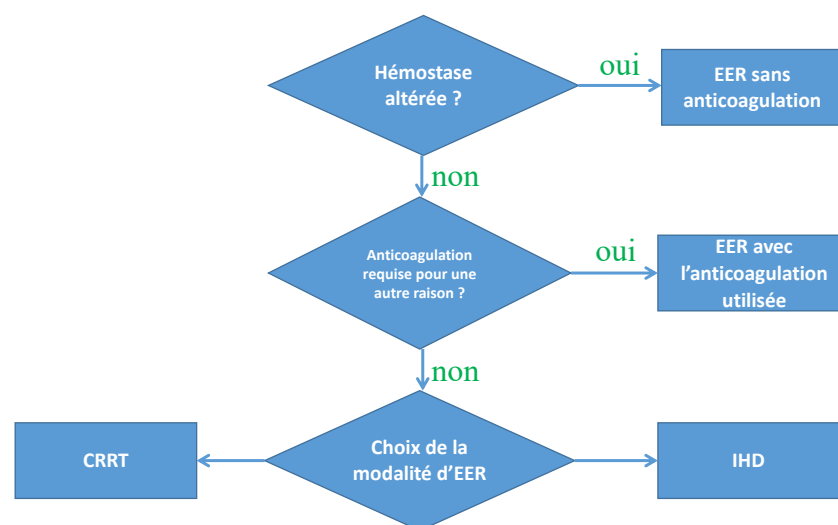
- En cas de risque hémorragique majoré
 - Eviction des techniques avec anticoagulation systémique
 - Sans anticoagulant avec rinçages ou anticoagulation régionale au citrate



EBPG 2002

119

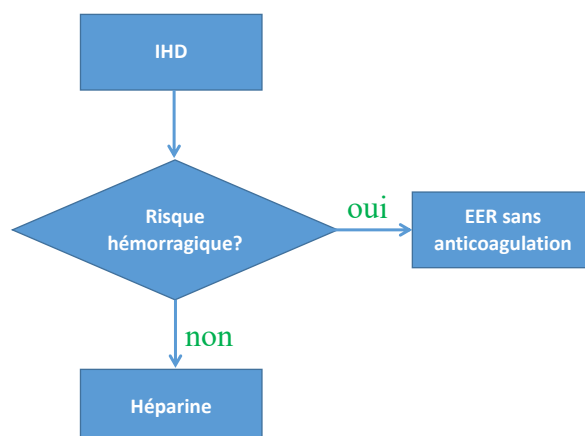
Recommandations pour l'IRA



KDIGO 2012

120

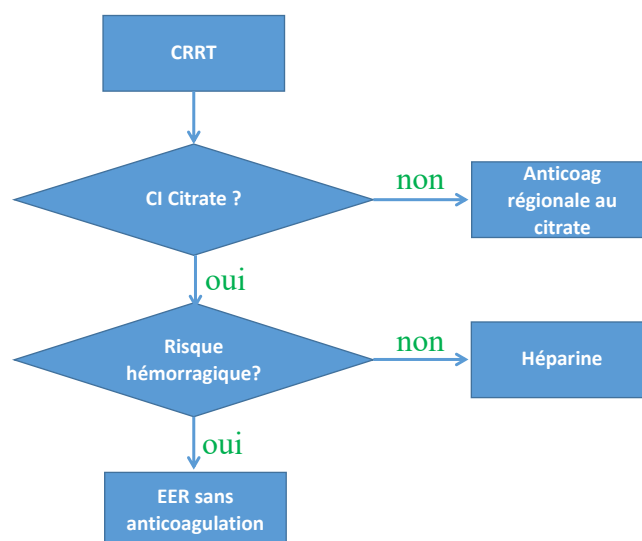
Recommandations pour l'IRA



KDIGO 2012

121

Recommandations pour l'IRA



KDIGO 2012

122

Définition du haut risque hémorragique

- KDIGO IRA 2014:
 - Hémorragie dans les 7 derniers jours
 - Hémorragie en cours
 - Traumatisme ou chirurgie récente (crânien ou neurochirurgie notamment)
 - HTA non contrôlée
 - AVC récent
 - Malformation vasculaire cérébrale
 - Hémorragie rétinienne
 - Cathéter épidural
- Biopsie rénale récente



123

Période pré-opératoire

- Pas de risque hémorragique pendant la séance
- Sans anticoagulation, avec une séance écourtée (3h):
 - La plupart des coagulations surviennent après 3h
 - Souvent moins de poids à perdre (jeûne)
 - Il vaut mieux que le patient ne soit pas trop sec pour l'induction et l'intervention
 - Membrane bien biocompatible, dégazage méticuleux, bon débit sanguin, plutôt de l'HD que de l'HDF, éviter une transfusion per-dialytique, etc.
- Si patient très « thromboseur », utiliser un anticoagulant d'action courte :
 - HNF IVSE avec arrêt 1h avant la fin de séance



124

Risque hémorragique modéré

- Anticoagulants, antiagrégants, rétinopathie proliférative, ulcère non hémorragique, hémorragie semi-récente...
- Diminuer l'anticoagulation au maximum ou tenter d'arrêter
- Si anticoagulation nécessaire, éviter une anticoagulation de longue action
 - privilégier l'HNF faible dose
 - Si HBPM, fractionner la dose



125

Risque hémorragique avéré

- Péricardite urémique, post-opératoire, hémorragie en cours, traumatisme crânien....
- Pas d'anticoagulation à effet systémique
- 1^{ère} intention = HD simple sans héparine
- 2^{ème} intention = anticoagulation régionale au citrate



126

Hémodialyse sans anticoagulant

- Supprimer tous les facteurs de risque :
 - Bon dégazage du circuit
 - Privilégier une durée courte (3h)
 - Bon abord vasculaire (FAV, cathéter gros calibre, extrémité dans l'OD)
 - Débit sanguin élevé, sans excès et adapté à l'abord vasculaire (arrêts de pompe)
 - Si KT, ne pas inverser les voies (recirculation)
 - Surface de membrane adaptée au débit sanguin (ratio débit / fibre)
 - Limiter la convection, préférer HD à HDF et surtout pas de post-dilution
 - Eviter les transfusions
- Risque de coagulation $\approx$ 20% avant 4h



127

Rinçages

- Rationnel :
 - Décoller les cellules de la membrane ?
 - Supprimer les premiers caillots ?
 - Nécessite d'augmenter l'UF
- Sagedal, NDT 2006 :
 - dalteparine $\frac{1}{2}$ dose $\pm$ saline flushes 100 ml/30'
 - 4 coag massives/48, toutes dans le groupe SF
 - ➤ Caillots dans le piège veineux et PF1+2
- Richtrova, Artif Organs 2011
 - Citrate (Fx60) vs SF (Fx60) vs AN69ST
 - SF = 6 séances écourtées /10 (vs 0 pour citrate et 5 pour l'AN69ST)
- Zimbudzi, Int J Nephrol Cardiovasc Dis 2013
 - Rinçage continu 200 ml/h : 76% de succès
 - Rinçages discontinus 100 ml/30' : 52% de succès



128

La dialyse avec héparine

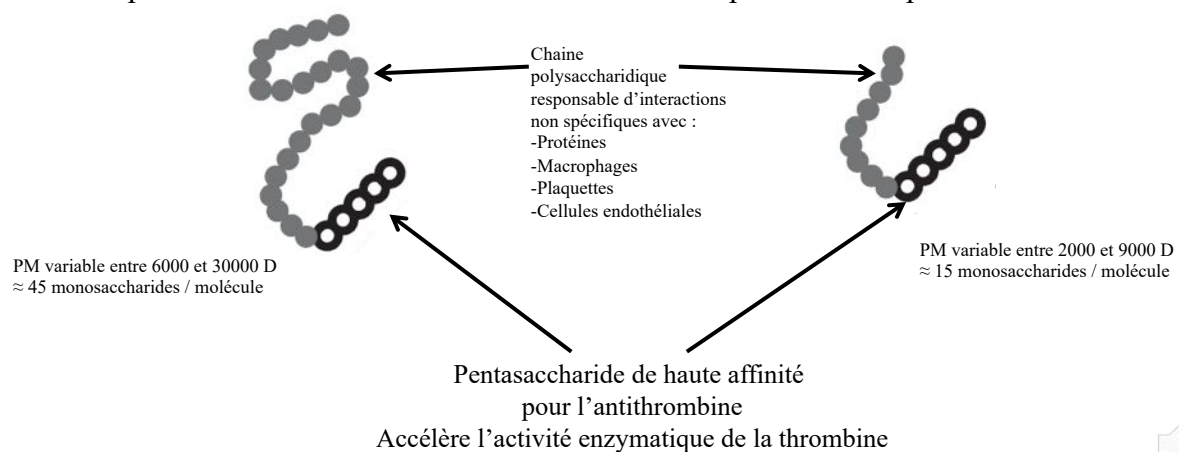


129

Comparatif HNF et HBPM

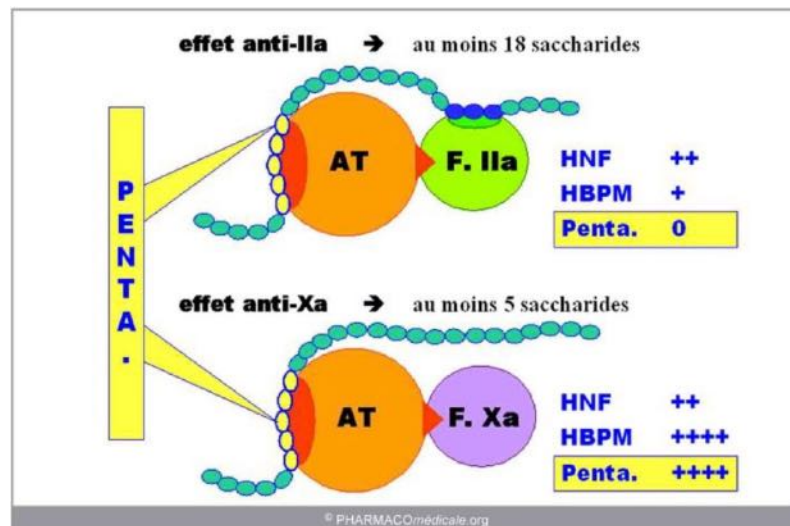
Héparine non fractionnée

Héparine de bas poids moléculaire



130

Comparatif HNF et HBPM



131

Pharmacocinétique HNF

- Pas d'absorption intestinale => voie parentérale
- Interactions non spécifiques ++ :
 - biodisponibilité initiale faible (30%)
 - Une fois fixations saturées, meilleure biodisponibilité avec courbe dose-réponse linéaire
- Clairance par le système réticulo-endothélial hépatique
- Clairance rénale uniquement pour forte dose
- $\frac{1}{2}$ vie dépendante de la dose, par voie IV ≈ 90 min
- Variabilité interindividuelle importante de l'effet anticoagulant : nécessité de monitorer la réponse : TCA et héparinémie anti-Xa

132

Pharmacocinétique HBPM

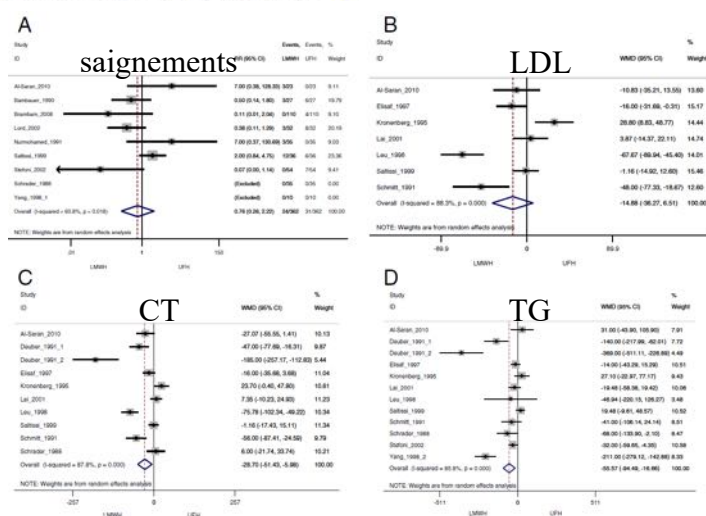
- Pharmacocinétique
 - Chaîne polysaccharidique plus courte : moins d'interaction non spécifiques
 - Biodisponibilité 100% : pas besoin de monitoring
 - Moins de TIH
 - Moins d'ostéopénie
 - Clairance rénale
 - $\frac{1}{2}$ vie HBPM > HNF : 4 h après administration unique et jusqu'à environ 7 h après administration répétée par voie SC
 - $\frac{1}{2}$ vie prolongée ++ en cas d'insuffisance rénale



133

Safety of low-molecular-weight heparin compared to unfractionated heparin in hemodialysis: a systematic review and meta-analysis

Hind Harrak Lazrak¹, Emilie René¹, Naoual Elftouh¹, Martine Leblanc^{2,3} and Jean-Philippe Lafrance^{1,2,3*}



BMC Nephrology (2017) 18:187

134

HBPM ou HNF : Potassium

- Risque d'hyperkaliémie avec HNF
- Inhibition de l'aldostérone, dose dépendante, moindre avec HBPM

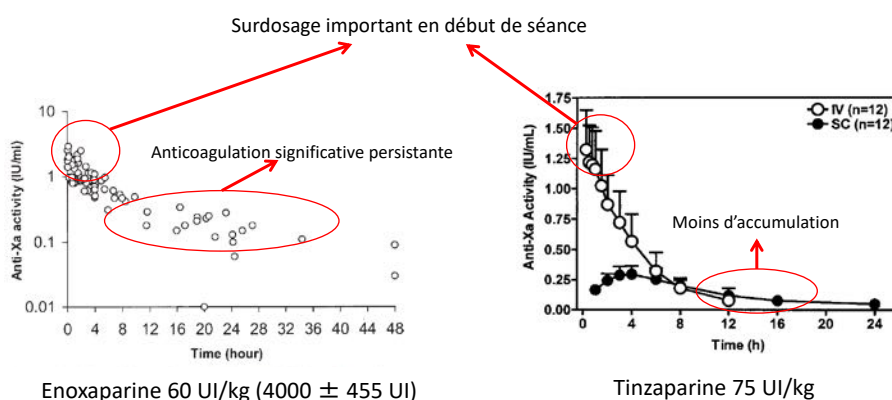
	UH IU	LMWH aXa U	
Heparin dose per session	6,160 ± 1,350	2,220 ± 310	—
Postdialysis residual aXa	0.53 ± 0.27	0.47 ± 0.21	NS
Plasma potassium (mM)	5.66 ± 0.83	5.15 ± 0.68	p < 0.05
Plasma aldosterone (pg/ml)	274 ± 205	435 ± 465	NS
Plasma renin activity (ng/ml/h)	2.57 ± 1.9	3.4 ± 3.3	NS
Plasma aldo/RA (pg/ng/h)	112 ± 86	149 ± 123	p < 0.05
Plasma phosphate (mM)	1.51 ± 0.3	1.56 ± 0.2	NS
Plasma bicarbonate (mM)	24.6 ± 4.0	24.4 ± 3.3	NS
Plasma creatinine (uM)	815 ± 135	835 ± 127	NS
Plasma urea (mM)	28.4 ± 8.4	28.7 ± 7.3	NS



Hottelart, Artif Organs 1998

135

Pharmacocinétique des HBPM en HD



Guillet, NDT 2003

Hainer, AJKD 2002



136

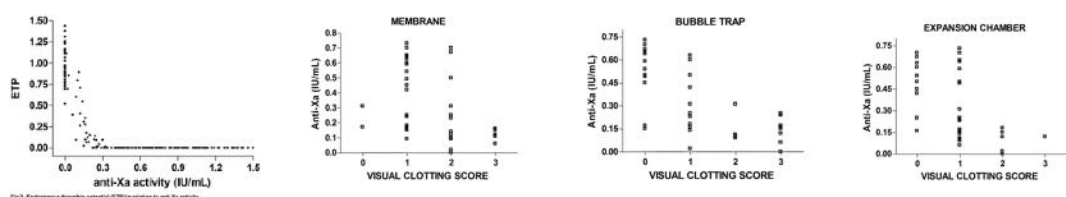
Quelle dose d'HBPM ?

- EBPB 2002:
 - Anti-Xa entre 0,5 et 1 pendant la séance
 - Anti-Xa > 0,4 en fin de séance
 - Ajuster en fonction de l'état du circuit



137

Quelle dose d'HBPM ?



-> Anti-Xa en fin de séance > 0,3 UI/ml



Dhondt, Plos One 2015

138

HBPM : Ajustement de la dose

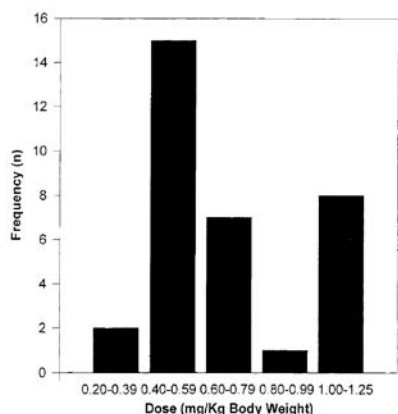


Fig. 3. Distribution of Clexane doses after dose titration.

- ☐ Début d'étude avec doses recommandées d'HNF et d'énoxaparine 1 mg/kg
- ☐ Puis down-titration en raison du sur-risque hémorragique (points de ponction)
- 0,7 mg/kg avec efficacité conservée

→ Essayer systématiquement de réduire la dose



Saltissi, NDT 1999

139

Et si cela coagule quand même ?

- Majorer la dose initiale ?
- Ajouter une dose en cours de séance ?

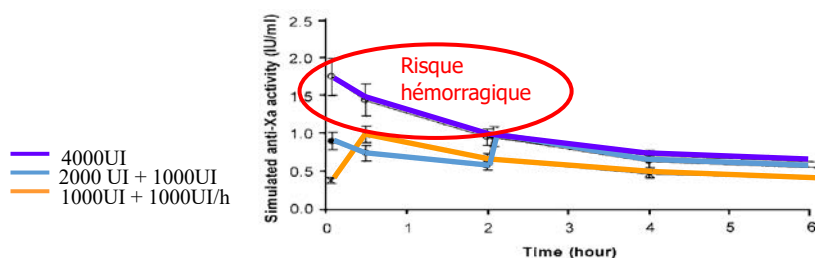


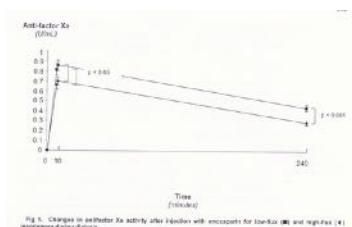
Fig. 3. Simulated anti-Xa activity according to different administration schemes of enoxaparin in haemodialyzed patients: an i.v. 4000 IU bolus at time 0 (open circles); an i.v. 2000 IU bolus at time 0 and a second 1000 IU bolus at time 2 h (closed circles); an i.v. 1000 IU bolus at time 0 plus a 2-h infusion of 1000 IU/h (squares).



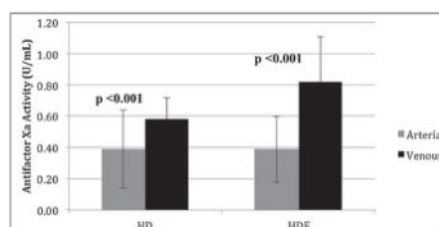
Guillet, NDT 2003

140

Où injecter l'HBPM ?



McMahon, AJKD 2004



Kurtkoti, Nephrology 2016

Table 2. Anti-Xa activity: median and interquartile range.

	IN ₀	IN ₅	OUT ₀	Comparison between schedules: p
Pre	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	
30 min	0.95 (0.68-1.27)	1.13 (1.06-1.33)	1.12 (0.89-1.37)	IN ₀ vs IN ₅ : 0.01; IN ₅ vs OUT ₀ : 0.094; IN ₀ vs OUT ₀ : 0.37
120 min	0.65 (0.46-0.97)	0.77 (0.56-0.97)	0.74 (0.57-1.07)	IN ₀ vs IN ₅ : <0.001; IN ₅ vs OUT ₀ : 0.63; OUT ₀ vs IN ₀ : 0.003
180 min	0.34 (0.25-0.75)	0.50 (0.34-0.79)	0.47 (0.25-0.85)	IN ₀ vs IN ₅ : <0.001; IN ₅ vs OUT ₀ : 0.01; IN ₀ vs OUT ₀ : 0.34
240 min	0.14 (0.09-0.45)	0.24 (0.17-0.60)	0.25 (0.15-0.64)	IN ₀ vs IN ₅ : <0.001; IN ₅ vs OUT ₀ : <0.001; IN ₀ vs OUT ₀ : 0.45
Comparison between time points: p	Between all time points: 0.001	Pre vs 240 min: 0.002; Between all other time points: 0.001	Between all time points: 0.001	

Abbreviations: IN₀: linzaparin injection before the start of the session at the inlet blood line; IN₅: injection 5 min after the start of the session at the inlet blood line and OUT₀: injection before the start of the session at the outlet blood line.

Dhondt, Plos One 2016



141

Posologie de l'HNF en HD

- Pas d'accumulation avec l'IR mais variabilité inter-individuelle ++
- Bolus simple, bolus + perfusion, perfusion seule...
- EBPB 2002: bolus 50 UI/kg puis 800-1500 UI/h. Arrêt à H3.
- Autres protocoles avec dose réduite :
 - 25 UI/kg pdt 1h puis 12,5 UI/kg pdt 2h ¹
 - Bolus 15-20 UI/kg puis 500 UI/h ²

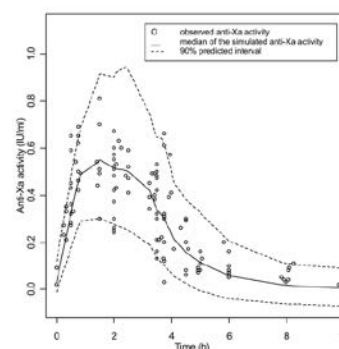


Figure 1. Observed (open circle) and simulated anti-Xa activity (solid line, median; dotted lines, 90% population-predicted interval) versus time in hemodialysis patients during and after a continuous infusion of unfractionated heparin (25 mg/kg/h during the first hour, and 12 mg/kg/h during the second and third hours of the hemodialysis session).

¹ Brunet, AJKD 2008

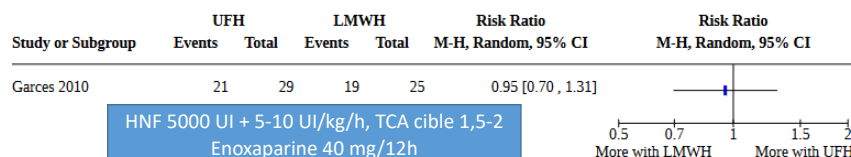
² Murea, Hemodial Int 2018



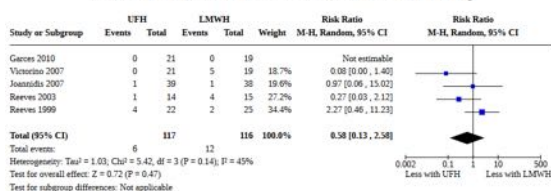
142

HNF ou HBPM en CRRT

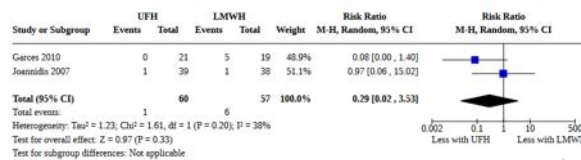
Analysis 3.3. Comparison 3: UFH versus LMWH, Outcome 3: Successful prevention of clotting



Analysis 3.1. Comparison 3: UFH versus LMWH, Outcome 1: Major bleeding



Analysis 3.5. Comparison 3: UFH versus LMWH, Outcome 5: Treatment cessation due to any adverse event



Tsujimoto, Cochrane Database Syst Rev 2020

143

La dialyse au citrate

Risque Hémorragique

Thrombopénie induite par l'héparine

144

Pourquoi privilégier le citrate en techniques continues ?

- Multitude d'études randomisées citrate vs HNF/HBPM:
 - Durée de vie des circuits allongée
 - Réduction des événements hémorragiques et besoins transfusionnels
- Amélioration survie et récupération rénale ?



Tsujimoto, Cochrane Database Syst Rev 2020

145

Effect of Regional Citrate Anticoagulation vs Systemic Heparin Anticoagulation During Continuous Kidney Replacement Therapy on Dialysis Filter Life Span and Mortality Among Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury A Randomized Clinical Trial

Alexander Zarbock, MD; Mira Küllmar, MD; Detlef Kindgen-Milles, MD; Carola Wempe, PhD; Joachim Gerss, PhD; Timo Brandenburger, MD; Thomas Dimski, MD; Bartosz Tyczynski, MD; Michael Jahn, MD; Nils Mülling, MD; Martin Mehrländer, MD; Peter Rosenberger, MD; Gernot Marx, MD; Tim Philipp Simon, MD; Ulrich Jaschinski, MD; Philipp Deetjen, MD; Christian Putensen, MD; Jens-Christian Schewe, MD; Stefan Kluge, MD; Dominik Jarczak, MD; Torsten Slowinski, MD; Marc Bodenstern, MD; Patrick Meybohm, MD; Stefan Wirtz, MD; Onnen Moerer, MD; Andreas Kortgen, MD; Philipp Simon, MD; Sean M. Bagshaw, MD; John A. Kellum, MD; Melanie Meersch, MD; for the RICH Investigators and the Sepnet Trial Group

Figure 2. Kaplan-Meier Curves With Hall-Wellner Confidence Bands

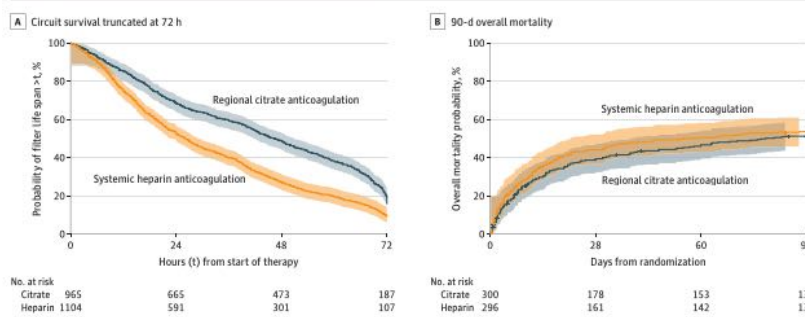


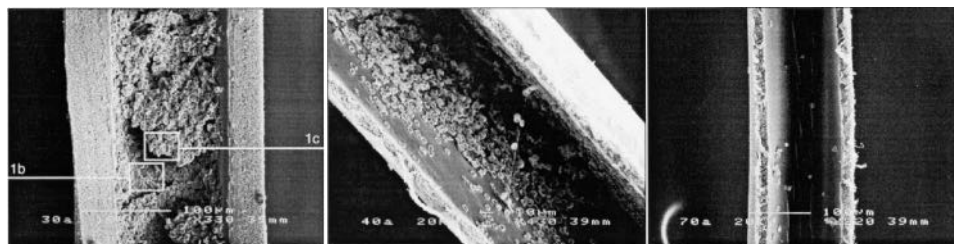
Table 3. Adverse Events

	No. (%) Regional citrate anticoagulation (n = 300)	No. (%) Systemic heparin anticoagulation (n = 296)
Hypophosphatemia ^a	45 (15.4)	18 (6.2)
Severe cardiac rhythm disorders	10 (3.4)	9 (3.1)
Heparin-induced thrombocytopenia ^b	8 (2.7)	9 (3.1)
Severe alkalosis ^c	7 (2.4)	1 (0.3)
Neurologic complications ^d	4 (1.4)	4 (1.4)
Severe hypocalcemia ^a	4 (1.4)	1 (0.3)
Respiratory complications ^f	3 (1.0)	6 (2.1)
Citrate accumulation ^g	2 (0.7)	0
Gastrointestinal complications ^h	2 (0.7)	10 (3.4)
Other cardiovascular complications ⁱ	2 (0.7)	5 (1.7)
Metabolic acidosis ^j	1 (0.3)	2 (0.7)
Hyperkalemia	0	4 (1.4)
Thrombotic, thromboembolic complications	0	3 (1.0)

JAMA October 27, 2020 Volume 324, Number 16

146

Efficacité du citrate



HNF

HBPM

Citrate

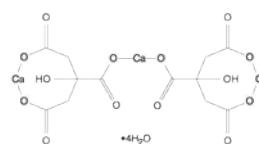
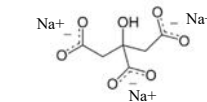
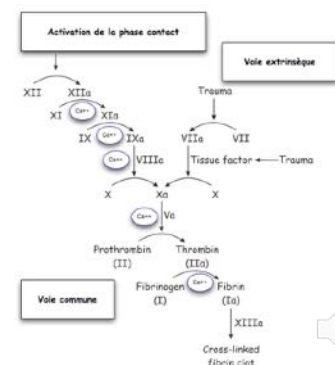


Hofbauer, Kidney Int 1999

147

Le citrate c'est quoi ?

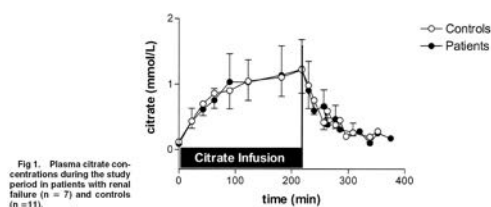
- Un dérivé de l'acide citrique
- Chélateur des ions calcium
- Le calcium est un cofacteur indispensable à de nombreuses réactions enzymatique de la coagulation, mais aussi à l'activation plaquettaire, leucocytaire et de la voie alterne du complément
- Citratémie physiologique = 0,1 mmol/L

+ 6 Na⁺

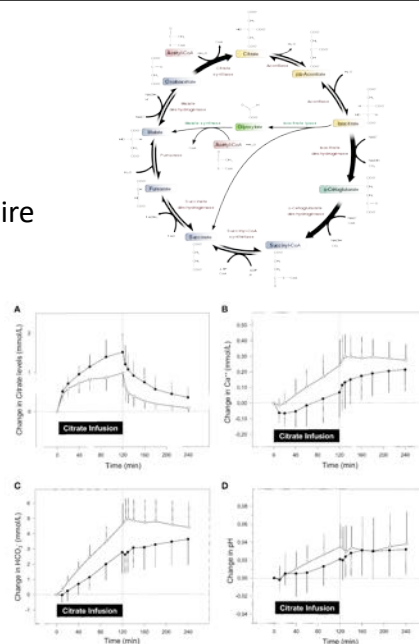
148

Métabolisme du citrate

- Essentiellement hépatique, aussi un peu musculaire
- Cycle de krebs (= cycle de l'acide citrique)
- Libération des ions calcium
- Environ 30 minutes
- Alcalinisation via Na^+ (Théorie de Stewart)



Bauer, Am J Kidney Dis 2005;46(5)

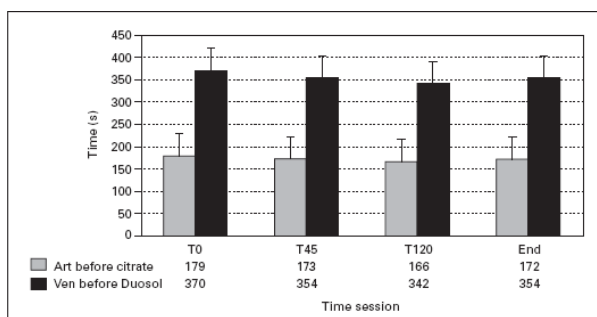


Kramer, Crit Care Med 2003

149

Anticoagulation au citrate

- Induit une **anticoagulation régionale du circuit** sans anticoagulation du patient



Ridel C, Blood Purif 2002

150



Quelles sont les contre-indications?

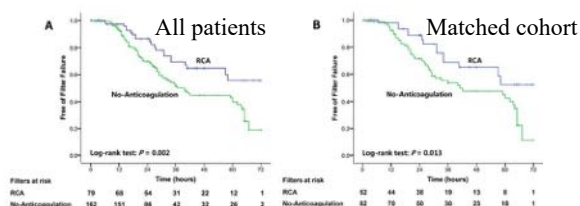
- Insuffisance hépatique sévère
- Etat de choc avec hypoperfusion musculaire sévère
- Elles sont relatives, on peut diminuer le débit de citrate et augmenter son épuration
- Monitoring du rapport Ca total / ionisé



153

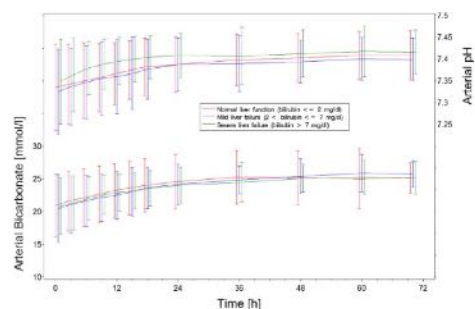
Regional citrate anticoagulation versus no-anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration in patients with liver failure and increased bleeding risk: A retrospective case-control study

Yan Yu^a, Ming Bai^{a,c}, Feng Ma^a, Wei Zhang, Yangping Li, Lijuan Zhao, Li Li, Meilan Zhou, Lu Li, Shiren Sun*



Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis in the presence of liver failure: the Liver Citrate Anticoagulation Threshold (L-CAT) observational study

Torsten Slowinski^{1*}, Stanislaw Morgera¹, Michael Joannidis², Thomas Henneberg³, Reto Stocker⁴, Elin Heiset⁵, Kirsti Andersson⁶, Markus Wehner⁷, Justyna Kozik-Jaromin⁸, Sarah Brett⁹, Julia Hasslacher², John F. Storer⁸, Harm Peters¹, Hans-H. Neumayer¹ and Dierlef Kindgen-Milles⁹



98% de survie des circuits à 72h

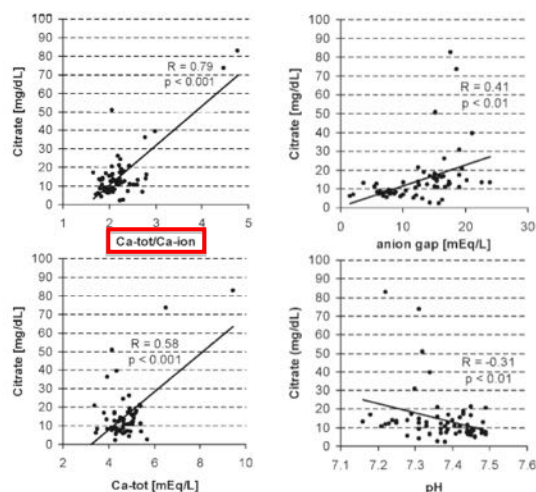


PLOS ONE | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232516> May 5, 2020

Slowinski et al. Critical Care (2015) 19:349

154

Evaluation de la citratémie



- Surdosage:
 - $\text{CaT}/\text{Ca}^{2+} > 2,5$
- Surdosage favorisé par:
 - Débit de citrate
 - Insuffisance hépatique, anaérobiose
- CAT:
 - Baisser le débit sanguin pour réduire la quantité de citrate nécessaire
 - Augmenter l'épuration



Hetzel, Am J Kidney Dis 2006

155

Effets indésirables possibles de l'anticoagulation au citrate

EI	Cause	Actions possibles
Hypernatrémie	Trop de citrate trisodique	Réduire le débit de citrate; Adapter le NaD
Alcalose	Trop de citrate trisodique	Réduire le débit de citrate; baisser bicar dialysat; augmenter épuration
Acidose	Trop de citrate / insuf hépatique	Réduire le débit de citrate; augmenter épuration
Hypercalcémie totale avec $\text{CaT}/\text{ionisé} > 2,5$	Trop de citrate	Réduire le débit de citrate, augmenter son épuration
Hypercalcémie totale avec $\text{CaT}/\text{ionisé} < 2,5$ Hypercalcémie ionisée	Trop de calcium	Réduire la supplémentation
Hypocalcémie ionisée avec $\text{CaT}/\text{ionisé} > 2,5$	Trop de citrate	Réduire le débit de citrate ou augmenter son épuration
Hypocalcémie ionisée avec $\text{CaT}/\text{ionisé} < 2,5$	Pas assez de calcium	Augmenter la supplémentation
Hypomagnésémie	Chélation par citrate	Supplémenter



156

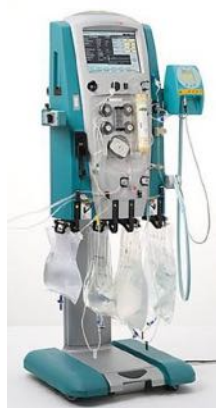
Devant un surdosage en citrate, comment réduire le débit de citrate ?

- Si la calcémie ionisée du circuit est sous la cible
 - Il suffit de diminuer la citratémie cible
- Si la calcémie ionisée du circuit est dans la partie basse de la cible
 - Il faut diminuer un peu la citratémie cible et réduire un peu le débit sanguin
- Si la calcémie ionisée du circuit est dans la partie haute de la cible
 - Il faut diminuer le débit sanguin
- Si la calcémie ionisée est au dessus de la cible
 - Il faudrait augmenter la citratémie cible...
 - Est-ce que la supplémentation calcique n'est pas excessive ?
 - Il faut réduire ++ le débit sanguin et il faudra également augmenter l'épuration du citrate



157

Systèmes intégrés en CRRT

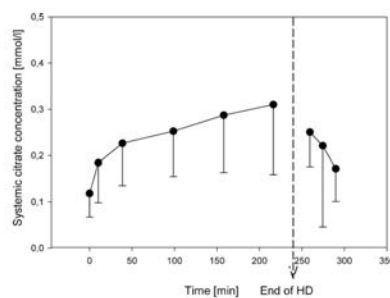


158

Pharmacocinétique en HDi

- Citrate :

- Epuration = $83 \pm 5\%$
- Clairance = 98 ± 10 ml/min
- Dose délivrée = 17 ± 7 mmol sur les 200 mmol perfusées

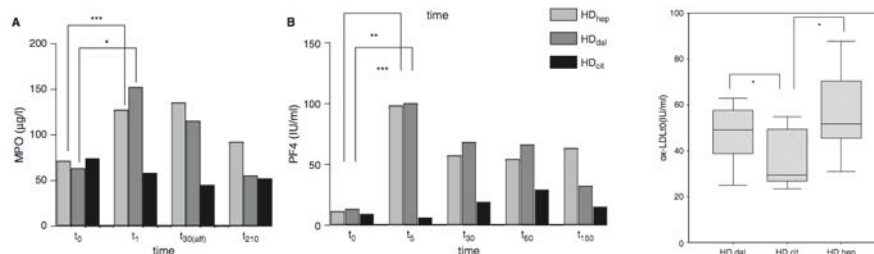


Kozik-Jaromin, Nephrol Dial Transplant 2009

159

Citrate : biocompatibilité améliorée

- 8 patients
- Crossover : 3 x 1 sem
- Randomisation : Citrate vs Daltéparine vs HNF

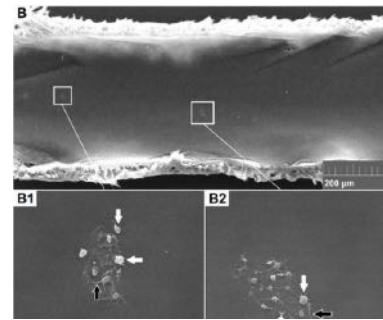


Gritters, Nephrol Dial Transplant 2006

160

Citrate en HDi chronique

- Janssen, NDT 1993
 - vs héparine IVSE: moins de saignement du point de ponction
- Flanigan, AJKD 1987
 - vs héparine low dose: efficacité comparable
- Aspnar, AJKD 2001
 - Vs dalteparine
 - Efficacité comparable
 - réduction 30% saignement points de ponction
- Apsner, AJKD 2005
 - 59 patients
 - 1005 séances à terme /1009
- Orsag, J Clin Med 2021
 - 30 patients, FXCordiax
 - Citratémie 2,7 mmol/L vs 4 mmol/L : Ca^{2+} circuit = 0,32 et 0,23
 - pas de différence de biocompatibilité et activation coag



161

Plus simple que l'anticoagulation régionale au citrate, la dialyse avec un dialysat sans calcium

- En effet, le citrate sert uniquement à faire baisser la calcémie ionisée avant la membrane, ensuite il y est éliminé par diffusion ainsi que le calcium
- Or l'activation de la coagulation est essentiellement au niveau de la membrane
- Le dialysat sans calcium fait baisser la calcémie ionisée au niveau du filtre et dans la ligne de retour, on a donc juste à compenser la perte de calcium



162

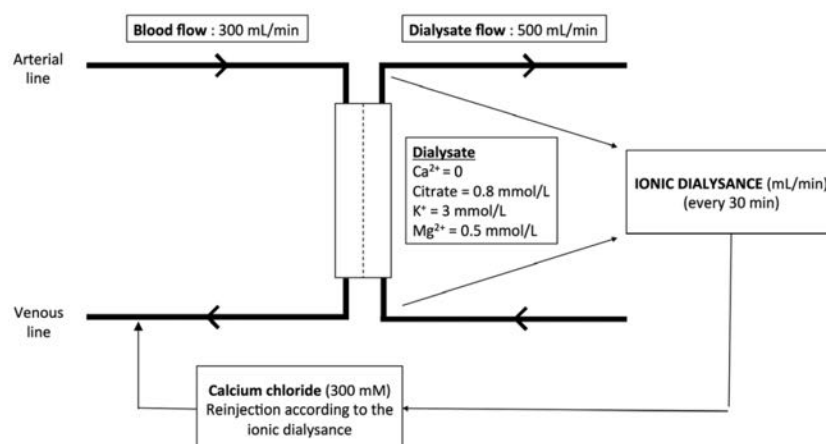
Le dialysat sans calcium

- Un dialysat sans calcium seul ne permet pas de faire baisser suffisamment la calcémie ionisée
- Il faut y associer du citrate et les 0,8 mmol/l du citrate suffisent à faire baisser assez la calcémie ionisée



163

Le circuit



164

La perte de Ca

- Elle peut être estimée à partir de la dialysance ionique et le débit de la perfusion de calcium déterminé par la formule suivante:

$$\text{Débit perf Ca (mL/min)} = (C_{\text{dialysat}} / C_{\text{infusat}}) \times \text{DI}$$

- C_{dialysat} = concentration souhaitée, par exemple 1,25; 1,50 ou 1,75 mmol/l
- C_{infusat} = concentration en Ca de la perfusion, par exemple 300 mmol/l
- DI = Dialysance ionique en mL/min



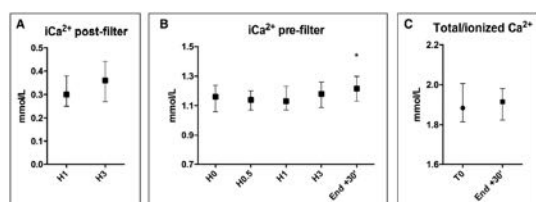
165

Heparin-Free Prolonged Intermittent Hemodialysis Using Calcium-Free Citrate Dialysate in Critically Ill Patients

Stanislas Faguer, MD, PhD^{1,2}; Morgane Saint-Cricq, MD¹; Marie-Béatrice Nogier, MD¹; Isabelle Labadens, PharmD¹; Laurence Lavayssière, MD¹; Nassim Kamar MD, PhD^{1,2}; Olivier Cointault, MD¹

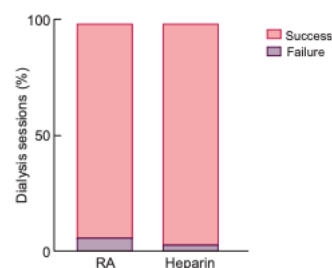
Regional anticoagulation with calcium-free dialysate containing citrate in chronic haemodialysis patients

Violaine Scarfoglière¹, Mickaël Bobot^{1,2}, Cavaille Guilhem¹, Dammar Bouhouareb¹, Philippe Brunet^{1,2} and Thomas Robert^{1,3}



3 arrêts prématurés pour coagulation / 101 séances
Problème de cathéter à chaque fois

Crit Care Med 2017



Nephrol Dial Transplant (2021) 36: 745–746



166

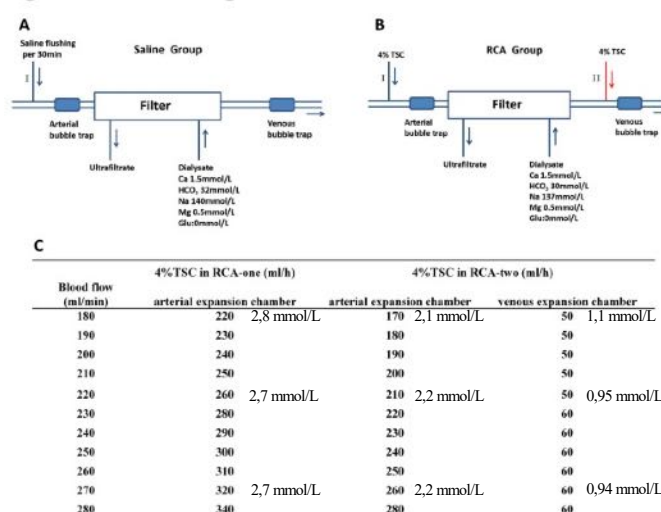
Encore plus simple ?

- Et surtout moins « risqué », car avec un dialysat sans calcium
 - Si on met un dialysat normal, on induit une hypercalcémie
 - Si on oublie la perfusion de calcium, on induit une hypocalcémie profonde
- La dialyse avec perfusion de citrate mais avec un dialysat contenant du calcium



167

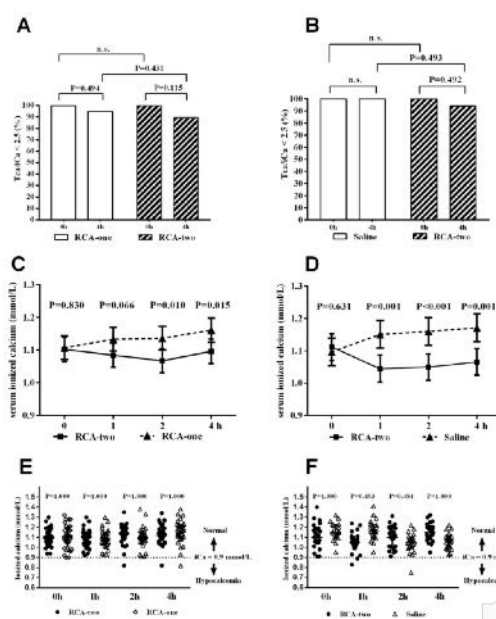
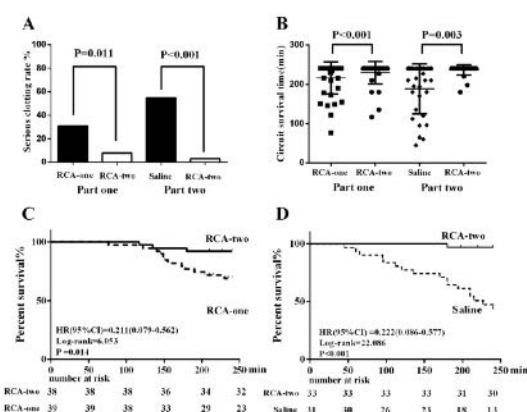
Modified regional citrate anticoagulation is optimal for hemodialysis in patients at high risk of bleeding: a prospective randomized study of three anticoagulation strategies



Lin et al. BMC Nephrology (2019) 20:472

168

Modified regional citrate anticoagulation is optimal for hemodialysis in patients at high risk of bleeding: a prospective randomized study of three anticoagulation strategies



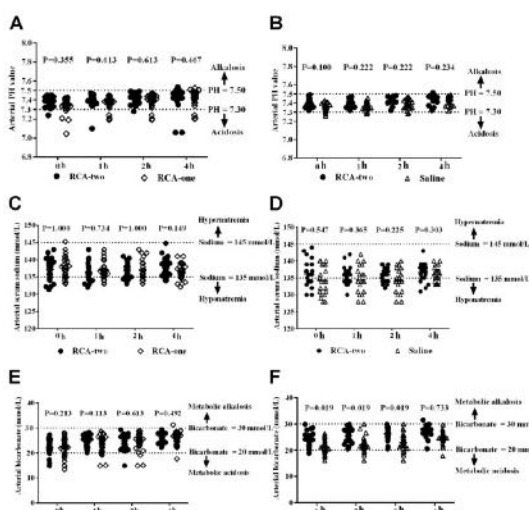
Lin et al. BMC Nephrology (2019) 20:472

169

Modified regional citrate anticoagulation is optimal for hemodialysis in patients at high risk of bleeding: a prospective randomized study of three anticoagulation strategies

Table 3 Secondary outcomes in two parts of the trial

Secondary and Safety Outcomes	Part one RCA-one (n = 39)	Part one RCA-two (n = 38)	P value	Part two Saline (n = 31)	Part two RCA-two (n = 33)	P value
Serious clotting scores (n/3) (%)	20 (51.28)	5 (13.16)	< 0.001	15 (48.39)	6 (18.18)	0.016
Arterial expansion chamber (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	1.000	1 (3.23)	0 (0.00)	0.484
Dialyzer (%)	2 (5.13)	1 (2.63)	0.289	1 (3.23)	1 (3.03)	1.000
Venous expansion chamber (%)	18 (46.15)	4 (10.53)	< 0.001	13 (41.94)	6 (18.18)	0.038
Urea clearance						
Kt/V value, median (IQR) (%)	1.25 (1.01-1.65)	1.24 (1.11-1.42)	0.792	1.13 (0.79-1.41)	1.41 (1.27-1.48)	0.007
URR value, median (IQR), %	0.65 (0.62-0.75)	0.66 (0.61-0.71)	0.488	0.62 (0.51-0.70)	0.70 (0.66-0.71)	0.005
AEs	8 (20.51)	10 (26.31)	0.547	4 (12.90)	7 (21.21)	0.379
Dizzy, n (%)	0 (0.00)	1 (2.63)	0.494	0 (0.00)	1 (3.03)	1.000
Convulsions, n (%)	0 (0.00)	1 (2.63)	0.494	1 (3.23)	1 (3.03)	1.000
Hypoglycemia, n (%)	1 (2.56)	0 (0.00)	1.000	2 (6.45)	1 (3.03)	0.607
Hypotension, n (%)	4 (10.26)	6 (15.79)	0.517	1 (3.23)	2 (6.06)	1.000
Chest tightness, n (%)	3 (7.69)	1 (2.63)	0.615	0 (0.00)	0 (0.00)	1.000
Other, n (%)	0 (0.00)	1 (2.63)	0.494	0 (0.00)	2 (6.06)	0.493



Lin et al. BMC Nephrology (2019) 20:472

170

L'avenir ?

Phase 2 Study of the Factor XI Antisense Inhibitor IONIS-FXI_{Rx} in Patients With ESRD

 Michael Walsh^{1,2,3}, Claudette Bethune⁴, Andrew Smyth^{1,5,6}, Jessica Tyrwhitt¹, Shiangtung W. Jung⁴, Rosie Z. Yu⁴, Yanfeng Wang², Richard S. Geary⁴, Jeffrey Weitz² and Sanjay Bhanot⁴; on Behalf of the CS4 Investigators⁷
Table 3. HD circuit clotting results for patients included in the randomized IONIS-FXI_{Rx} and placebo groups (per-protocol and ITT populations)

Overall air trap and dialyzer events with a clotting category ≥ 3	Pooled placebo (n = 10)	IONIS-FXI _{Rx} 200 mg (n = 12)	IONIS-FXI _{Rx} 300 mg (n = 12)
Number of category ≥ 3 events/total events, (%) ^a			
Before week 6 (baseline)			
Per-protocol population	43/70 (61.4%)	60/83 (72.3%)	38/85 (44.7%)
Intent-to-treat population	47/91 (51.6%)	73/99 (73.7%)	41/103 (39.8%)
Between week 6 and week 13			
Per-protocol population	49/79 (62.0%)	38/95 (40.0%)	18/90 (20.0%)
Intent-to-treat population	52/102 (51.0%)	41/98 (41.8%)	19/101 (18.8%)

Table 2. Bleeding events (safety population)

Outcome	PK cohort IONIS-FXI _{Rx} 300 mg (n = 6)	Randomized cohorts		
		Pooled placebo (n = 13)	IONIS-FXI _{Rx} 200 mg (n = 15)	IONIS-FXI _{Rx} 300 mg (n = 15)
Major bleeding, n (%)	1 (16.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
[95% CI] ^b	[0.4%–64.1%]	[0.2%–6.0%]	[0.0%–21.8%]	[0.2%–31.9%]
Minor bleeding, n (%)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (6.7)	6 (40.0)
[95% CI] ^b	[0.0%–45.9%]	[0.2%–36.0%]	[0.2%–31.9%]	[16.3%–67.7%]
Any bleeding, n (%)	1 (16.7)	2 (15.4)	1 (6.7)	7 (46.7)
[95% CI] ^b	[0.4%–64.1%]	[1.9%–45.4%]	[0.2%–31.9%]	[21.3%–73.4%]



Kidney International Reports (2022) 7, 200–209

171

Conclusions

- La bio-incompatibilité n'est plus un problème aussi important avec les membranes modernes mais reste à être améliorée pour le pronostic à long terme.
- Les allergies restent « fréquentes » et sont potentiellement très graves, il faut savoir y penser et y réagir
- Le problème quotidien c'est la coagulation
 - Aisément résolu par HBPM (ou HNF) le plus souvent
 - Le problème c'est le risque hémorragique
 - 1^{ère} intention en HDI : HD simple sans anticoagulant en optimisant la technique. Le dialysat sans calcium est une excellente alternative
 - Ne pas avoir peur du citrate, y avoir recours le plus possible en techniques continues
 - A l'avenir, peut-être que les anti-FXI ou FXII régleront la plupart des problèmes



172