



HAL
open science

Facteurs prédictifs de thrombose inopinée du filtre en hémofiltration veino-veineuse continue pédiatrique

Noémie Berlangi

► **To cite this version:**

Noémie Berlangi. Facteurs prédictifs de thrombose inopinée du filtre en hémofiltration veino-veineuse continue pédiatrique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2011. hal-01732768

HAL Id: hal-01732768

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732768>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Noémie BERLENGI

le 30 mars 2011

**FACTEURS PREDICTIFS DE THROMBOSE
INOPINEE DU FILTRE EN HEMOFILTRATION
VEINO - VEINEUSE CONTINUE PEDIATRIQUE**

Examineurs de la thèse :

M. Pierre MONIN	Professeur	Président
M. Pierre - Edouard BOLLAERT	Professeur	Juge
M. Cyril SCHWEITZER	Professeur	Juge
M. Serge LE TACON	Docteur en Médecine	Juge

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Noémie BERLENGI

le 30 mars 2011

**FACTEURS PREDICTIFS DE THROMBOSE
INOPINEE DU FILTRE EN HEMOFILTRATION
VEINO - VEINEUSE CONTINUE PEDIATRIQUE**

Examineurs de la thèse :

M. Pierre MONIN	Professeur	Président
M. Pierre - Edouard BOLLAERT	Professeur	Juge
M. Cyril SCHWEITZER	Professeur	Juge
M. Serge LE TACON	Docteur en Médecine	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND -
Pierre BEY

Jean BEUREY - Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-
Claude BURDIN Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-Pierre
CRANCE - Gérard DEBRY

Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel
DUC

Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean
FLOQUET

Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie
GILGENKRANTZ Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN -
Claude HURIET - Christian JANOT Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre
LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE

Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel
MANCIAUX Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN -
Pierre NABET

Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS Claude
PERRIN

Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL -
Jean PREVOT Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean
ROYER - Paul SADOUL

Daniel SCHMITT – Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET -
Michel STRICKER Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard
VAILLANT - Paul VERT

Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard
NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUUEL – Professeur Christian
BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD -
Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIK

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

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

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine
PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT,
GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal
CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis
LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia
BARBARINO

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile
PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine
ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS
HOSPITALIERS**

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Béatrice MARIE – Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

**44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE,
PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-
ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

**47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE,
IMMUNOLOGIE**

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas
GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT,
GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS -
Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY –
Professeur Patrick BOISSEL

Professeur Michel BOULANGÉ - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Marie
GILGENKRANTZ

Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain
LARCAN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur
Luc PICARD

Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilbert THIBAUT

Professeur Hubert UFFHOLTZ Professeur Paul VERT - Professeur Colette VIDAILHET -
Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Pierre Monin
Professeur de Pédiatrie

Nous vous remercions pour votre disponibilité et votre prévenance quant à l'élaboration de notre cursus et à la préparation de notre avenir professionnel, ainsi que pour votre écoute lors des difficultés inhérentes à l'apprentissage de notre métier. Nous avons particulièrement apprécié l'intérêt que vous avez porté à notre bonheur familial.

Vous nous avez fait l'honneur d'avoir accepté la présidence du jury de notre thèse, recevez l'expression de notre gratitude.

A notre Juge,

Monsieur le Professeur Pierre - Edouard Bollaert
Professeur de Réanimation médicale

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail. Nous espérons que sa lecture vous sera agréable, et que vous y trouverez un certain intérêt concernant cette vaste discipline qu'est la réanimation médicale.

Recevez ici l'expression de notre reconnaissance.

A notre Juge,

Monsieur le Professeur Cyril Schweitzer
Professeur de Pédiatrie

Nous avons apprécié votre disponibilité et votre intérêt à répondre à toutes nos interrogations, avec précision et humour, quelles que soient les circonstances et les heures du jour ou de la nuit. Nous espérons que cette collaboration, initiée en tant qu'élève et professeur, restera aussi fructueuse à l'avenir.

Nous désirons vous témoigner ici notre gratitude.

A notre Juge,

Monsieur le Docteur Serge Le Tacon
Médecin des Hôpitaux

C'est avec plaisir que nous avons accepté le travail que vous nous avez confié, par lequel nous avons enrichi notre connaissance de la discipline médicale. Nous vous remercions de nous avoir guidé dans son élaboration, et de nous avoir insufflé votre enthousiasme quant à la découverte incessante de nouveaux champs de réflexion. Nous avons particulièrement apprécié votre érudition, dépassant les frontières de la réanimation médicale et de la médecine occidentale.

Nous espérons que ce travail répondra à vos attentes, et nous désirons vous témoigner ici notre reconnaissance.

A mes parents et à mon frère,
pour votre soutien et votre foi en ma réussite.

A ma tante Marie-T et à mon oncle Hubert,
pour m'avoir accueilli dans votre foyer à mes débuts.

A ma grand-mère bien-aimée,
disparue bien trop tôt, qui était à mes côtés lors des moments difficiles, et qui est toujours présente dans mon cœur.

A mes amies,
en particulier Florence, Mylène, Audrey W., Vanessa, Joëlle J., Gaëlle L., Céline F., Marie-Océane,
toujours présentes même si nos chemins se sont parfois éloignés.

A mes camarades,
Alexia, Carole L., Carole N., Aurélie P., Aurélie C., Aissata, Marie-Caroline, Claire B.,
de promo, et de galère parfois, pour avoir partagé les bons et les mauvais moments de notre vie *at the Children's Hospital*...

A Serge, Peter, Matthieu et Florent,
pour m'avoir appris à réfléchir et à rester zen en toutes circonstances.

A Fred, Claire, Laetitia, Amandine, Hélène F., Hélène S., Julie, Lucie, Olivier, Audrey, Cyril, Anne, et bien d'autres,
pour m'avoir soutenu et aidé dans la prise en charge des petits patients.

A Riad,
pour avoir guidé mes premiers pas d'interne et avoir éclairé les grises journées forbachoises de son sourire.

Aux infirmières de Forbach, Thionville et Nancy,
pour m'avoir appris tout ce que la Faculté de Médecine n'enseigne pas sur les enfants.

A tous ceux, trop nombreux pour les citer,
avec qui j'ai partagé des rires, des joies et des peines durant ces longues années d'internat.

A toi, mon amour,
pour m'avoir supporté avec patience et avoir tenu bon contre vents et marées, mais aussi pour avoir partagé tant de grandes joies et de petits bonheurs avec moi.

Et enfin à toi, Gabin,
mon petit lutin, qui a germé et grandi en même temps que ce travail.
J'espère que tu seras fier de ta maman.

SERMENT d'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. ».

TABLE DES MATIERES

SIGLES ET ABREVIATIONS	20
INTRODUCTION.....	21
1 L' HEMOFILTRATION EN PEDIATRIE.....	23
1.1 Historique.....	23
1.2 Description de la technique	23
1.2.1 Principes physiques	23
1.2.2 Les différents modes d'épuration extra-rénale continue	25
1.2.3 Technique et équipement.....	27
1.3 Principales indications pédiatriques de l'épuration extra-rénale continue	30
1.3.1 Indications reconnues	30
1.3.2 Indications controversées	31
1.4 Problème de la durée de vie de l'hémofiltre et de la nécessité d'une anticoagulation	33
1.4.1 Conséquences des thromboses itératives de l'hémofiltre.....	33
1.4.2 Facteurs favorisant la thrombose de l'hémofiltre	33
1.4.3 Différentes modalités d'anticoagulation et hémofiltration: avantages et inconvénients.....	35
1.5 Contre-indications à l'épuration extra-rénale continue	37
2 RHEOLOGIE SANGUINE.....	38
2.1 Rappels de physique: écoulement des fluides	38
2.2 Facteurs influençant la viscosité sanguine	40
2.2.1 Influence du taux d'hématocrite	41

2.2.2	Influence des constituants plasmatiques	42
2.2.3	Effet de la température	43
2.2.4	Influence du taux de cisaillement.....	43
2.2.5	Influence de la déformabilité érythrocytaire	44
2.3	Effet de l'ultrafiltration sur la viscosité sanguine	45
2.4	Effet des anticoagulants sur la viscosité sanguine.....	45
2.5	Mesure de la viscosité sanguine.....	45
3	FACTEURS PREDICTIFS DE LA THROMBOSE DU CIRCUIT EN CVVH ET CVVHDF: ETUDE D'APRES LES DOSSIERS DE 21 PATIENTS DE REANIMATION PEDIATRIQUE ENTRE JANVIER 2008 ET JUIN 2010	47
3.1	Patients et méthode	47
3.2	Résultats	50
3.2.1	Epidémiologie	50
3.2.2	Modalités de traitement et paramètres techniques	52
3.2.3	Evolution du coefficient de thrombose en fonction du temps	53
3.2.4	Comparaison entre les groupes « Thrombose prématurée du filtre » et « Absence de coagulation du filtre »	54
3.3	Discussion.....	59
	CONCLUSION	65
	INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES	66
	BIBLIOGRAPHIE.....	68

SIGLES ET ABREVIATIONS

ΔP : Perte de charge

CIM-10: Classification internationale des maladies (10^e édition)

CHU: Centre hospitalo-universitaire

CVVH: *Continuous Venovenous Hemofiltration* (Hémofiltration veino-veineuse continue)

CVVHD: *Continuous Venovenous Hemodialysis* (Hémodialyse veino-veineuse continue)

CVVHDF: *Continuous Venovenous Hemodiafiltration* (Hémodiafiltration veino-veineuse continue)

EERC: Epuration extra-rénale continue

HBPM: Héparine de bas poids moléculaire

HDF: Hémodiafiltration

HDL: *High Density Lipoprotein* (Lipoprotéine de haute densité)

HF: Hémofiltration

HNF: Héparine non fractionnée

HVCVVH: *High Volume Continuous Venovenous Hemodiafiltration* (Hémofiltration veino-veineuse continue à haut débit)

IIQ: Intervalle inter-quartile

IRA: Insuffisance rénale aiguë

OCT: Ornithine-carbamyl-transférase

$P\pi$: Pression oncotique

Pa: Pascal

PRISM: *Pediatric Risk of Mortality Score*

Ptm: Pression transmembranaire

TCA: Temps de céphaline activée

SCUF: *Slow Continuous Ultrafiltration* (Ultrafiltration lente continue)

SHU: Syndrome hémolytique et urémique

UF: Ultrafiltrat

INTRODUCTION

Les techniques d'épuration extra-rénales continues ont probablement modifié la survie des patients depuis qu'elles ont été introduites dans les services de réanimation (1-5). Initialement utilisées en suppléance chez des patients adultes en cas d'insuffisance rénale aiguë, elles ont investi progressivement les services de réanimation pédiatrique, et sont proposées dans des indications de plus en plus larges (6-9). Ces techniques restent cependant réservées à des opérateurs entraînés, car elles comportent certains risques et peuvent engendrer de nombreuses complications, d'autant plus chez des patients très vulnérables de par leur âge, leur faible poids et leurs pathologies sous-jacentes (10-11). Leur usage comporte en effet certains inconvénients, dont un des principaux est la thrombose de l'hémofiltre, qui est inéluctable au terme d'un délai plus ou moins long de fonctionnement du circuit (12-13). Cet événement est d'autant plus péjoratif que le patient est jeune, car la spoliation sanguine induite par la coagulation du filtre et du circuit extra-corporel peut alors représenter une fraction non négligeable de son volume sanguin (14). De plus, les arrêts intempestifs de traitement engendrés nuisent à l'efficacité thérapeutique et, de fait, à la qualité de l'épuration extra-rénale (12, 15). Or, il n'existe actuellement que des paramètres indirects, mesurés par les appareils utilisés pour les thérapies de suppléance rénale, permettant d'appréhender avec plus ou moins de certitude l'instant où l'hémofiltre thrombosera et où le sang circulant dans le circuit sera perdu. Il s'agit essentiellement de l'augmentation de la pression transmembranaire (P_{tm}), différence de pression entre les compartiments liquidiens et sanguins au sein de l'hémofiltre, et de l'élévation de la perte de charge (ΔP), différence entre la pression de retour (à la sortie de l'hémofiltre) et la pression mesurée avant le filtre (16-17).

L'objectif principal de notre étude était de définir des paramètres prédictifs de la thrombose de l'hémofiltre, parmi lesquels un coefficient de thrombose du filtre, calculé à partir des données objectives mesurées de perte de charge au sein de l'hémofiltre et du taux d'hématocrite du patient, reflet de la viscosité sanguine. Ce coefficient permettrait de déterminer un seuil critique à partir duquel le risque de coagulation intra-filtre serait majeur. L'objectif secondaire de notre étude était d'étudier le profil épidémiologique des patients pédiatriques traités par une thérapie d'épuration extra-rénale continue dans le service de Réanimation Pédiatrique de l'Hôpital d'Enfants de Nancy, les indications et les modalités de traitement et leur survie, ainsi que l'influence de ces facteurs sur la durée de vie du circuit.

Les données ont été recueillies à partir des dossiers de 21 patients ayant séjourné dans le service de Réanimation Pédiatrique de l'Hôpital d'Enfants de Nancy, traités par une technique d'épuration extra-rénale continue, entre janvier 2008 et juin 2010.

1 L' HEMOFILTRATION EN PEDIATRIE

1.1 Historique

La première technique d'hémofiltration artériovoineuse continue a été mise au point en 1977 par Kramer et son équipe à Göttingen, en Allemagne, afin de traiter la surcharge hydrique chez des patients en insuffisance rénale chronique résistante aux diurétiques (18-19). Puis sont lancées l'ultrafiltration lente continue en 1980, suivie de l'hémodiafiltration en 1983 (16). Il faut attendre 1985 pour voir apparaître les premières hémofiltrations en pédiatrie, qui connaîtrons ensuite un essor croissant (20-21). Initialement utilisée pour traiter l'insuffisance rénale aiguë, l'hémofiltration continue est actuellement proposée dans des indications élargies. Elle est souvent préférée à l'hémodialyse intermittente au sein des services de réanimation infantile du fait de sa meilleure tolérance hémodynamique chez les patients instables (6, 9, 22-23). Par ailleurs, les méthodes veino-veineuses ont actuellement largement supplanté les techniques artériovoineuses car plus simples à contrôler (24).

1.2 Description de la technique

1.2.1 Principes physiques

Le principe physique de base sur lequel reposent les techniques d'épuration extrarénales est le transport transmembranaire de différents solutés et solvants au travers d'une membrane semi-perméable. Deux grands modes de transfert transmembranaire de molécules existent, la diffusion et la convection, fondamentalement différents mais pouvant s'associer selon les techniques d'EERC utilisées (16, 24).

1.2.1.1 La diffusion

La diffusion désigne le phénomène selon lequel des molécules traversent de manière passive une membrane semi-perméable selon un gradient de concentration, du compartiment

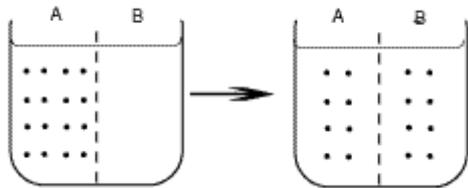
où leur concentration est la plus élevée vers celui où elle est la plus basse, jusqu'à atteindre l'équilibre (figure 1). C'est le principe sur lequel repose l'hémodialyse.

La diffusion dépend de:

- la perméabilité de la membrane vis-à-vis de la molécule considérée
- du gradient de concentration entre le plasma et la solution de dialyse
- la surface d'échange
- du débit de la solution de dialyse
- du débit sanguin.

Plus les molécules ont un faible poids moléculaire, plus elles diffusent rapidement. Il n'y a pas de transfert de solvant entre les deux compartiments (16, 24-25).

Figure 1: Principe physique de diffusion



Le soluté traverse la membrane de dialyse passivement du compartiment A vers le compartiment B où sa concentration est moindre jusqu'à atteindre un équilibre des concentrations de part et d'autre.

1.2.1.2 La convection

La convection, ou ultrafiltration, est le phénomène selon lequel un soluté et une partie de son solvant traversent une membrane semi-perméable selon un gradient de pression transmembranaire (P_{tm}) (figure 2). La P_{tm} dépend de :

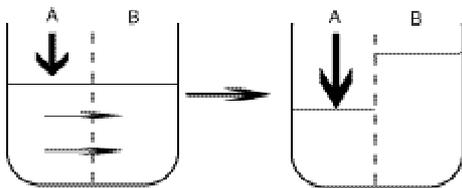
- la pression hydrostatique des compartiments « sang » et « effluent » de part et d'autre de la membrane contenue dans l'hémofiltre
- la pression oncotique du compartiment sanguin (P_{π}) (16).

La convection d'un soluté est dépendante de :

- sa concentration sanguine
- la quantité d'effluent produit
- du coefficient de tamisage de la membrane utilisée (spécifique à chaque modèle).

D'autres facteurs peuvent influencer le passage des molécules à travers la membrane, tels que leur charge ionique ou leur degré de liaison protéique (24).

Figure 2: Principe physique de convection



La pression exercée sur le compartiment A permet le transfert du soluté et d'une partie de son solvant vers le compartiment B au travers de la membrane semi-perméable.

1.2.2 Les différents modes d'épuration extra-rénale continue en réanimation

1.2.2.1 L'ultrafiltration lente continue

L'ultrafiltration lente continue a pour objectif de soustraire l'eau plasmatique en excès, grâce au principe de convection (26). Un transfert d'eau et d'électrolytes s'opère à travers la membrane semi-perméable. Il s'agit d'une méthode très bien tolérée sur le plan hémodynamique par la lenteur des mouvements liquidiens induits, notamment en période post-opératoire de chirurgie cardiaque (26-28). Cette technique est relativement peu utilisée actuellement en réanimation pédiatrique, car supplantée par les autres méthodes d'épuration extra-rénale décrites ci-dessous.

1.2.2.2 L'hémofiltration

L'hémofiltration continue (ou CVVH) est une technique de suppléance rénale permettant l'épuration de l'eau plasmatique et des molécules de petite et moyenne taille (d'un poids moléculaire inférieur à 30 kDa) par le principe de convection. Le liquide résultant est appelé l'« ultrafiltrat » (24). L'utilisation d'une solution de restitution est nécessaire compte-tenu de la déplétion hydrique importante engendrée afin d'éviter une contraction volémique péjorative pour le patient. Cette solution peut être injectée dans le circuit en amont (pré-dilution) et/ou en aval (post-dilution) de l'hémofiltre, selon l'effet recherché (24). En effet, la perfusion de la solution de réinjection en pré-dilution permet d'atténuer les phénomènes de coagulation en diminuant le taux d'hématocrite, donc la viscosité du sang, à son entrée dans le filtre. Cependant, ce choix entraîne une diminution de la clairance des solutés, car les capacités d'épurations sont maximales lorsque la réinjection intervient en post-hémofiltre (6, 16, 23, 29-30).

1.2.2.3 L'hémodialyse continue

L'hémodialyse repose sur le principe de diffusion passive des molécules dont la concentration plasmatique est très élevée vers une solution de dialyse circulant à contresens par rapport au circuit sanguin, à travers une membrane semi-perméable. Cette technique est particulièrement efficace pour l'épuration des petites molécules telles que les électrolytes (comme le potassium et le phosphore) ou l'urée et la créatinine (16, 24). L'hémodialyse intermittente est peu utilisée en réanimation, mais plutôt dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique, du fait des troubles hémodynamiques engendrés, délétères pour des patients en situation clinique précaire (6, 22-23). L'hémodialyse continue lui est préférée, notamment en association, au moyen de la technique d'hémodiafiltration continue.

1.2.2.4 L'hémodiafiltration continue

Les deux principes de convection et de diffusion peuvent être combinés lors de l'hémodiafiltration (ou CVVHDF), permettant alors d'épurer à la fois une grande quantité d'eau plasmatique chez un patient en surcharge hydrique et des molécules de petite et moyenne taille. La plupart des appareils récents proposent ces différentes modalités, seules ou combinées (16, 23-24).

1.2.2.5 L'hémofiltration à haut volume

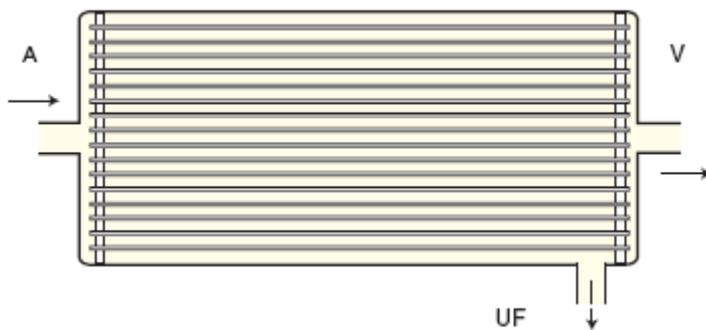
Il s'agit d'une variante de la CVVH consistant à utiliser de très hauts débits d'ultrafiltration (jusqu'à 200 ml/kg/h), afin d'augmenter la clairance des petites et moyennes molécules, notamment des cytokines impliquées dans la médiation de la réponse inflammatoire (23, 31). Elle est essentiellement proposée dans le traitement des chocs septiques ou endotoxiniques, mais il n'existe pas actuellement de recommandations quant à son utilisation en pratique courante car aucune étude prospective n'en a validé l'efficacité réelle (32-34). Il est probable que son effet ne soit pas uniquement lié à l'élimination des médiateurs de l'inflammation mais à celle d'autres substances non encore identifiées (35).

1.2.3 Technique et équipement

1.2.3.1 La membrane

Les filtres utilisés dans les circuits d'hémofiltration sont dits « capillaires » car ils sont composés de fibres creuses parallèles dans lesquelles circule le sang du patient, disposées dans une bobine plastifiée (figure 3). L'ultrafiltrat est recueilli autour de ces fibres. Au cours du passage au travers du filtre, la pression hydrostatique subit une perte de charge, selon la loi de Poiseuille-Hagen (voir paragraphe 2.1). Les membranes actuelles sont constituées de matériaux synthétiques (polysulfone, polyméthacrylate de méthyle et polyacrylonitrile) dotées d'une meilleure biocompatibilité que les matériaux naturels (cuprophane) (24, 36-37). Certaines membranes auraient également la capacité d'adsorber des cytokines, dont les implications pratiques ne sont pas encore réellement définies (38).

Figure 3: Architecture d'un filtre capillaire en hémofiltration

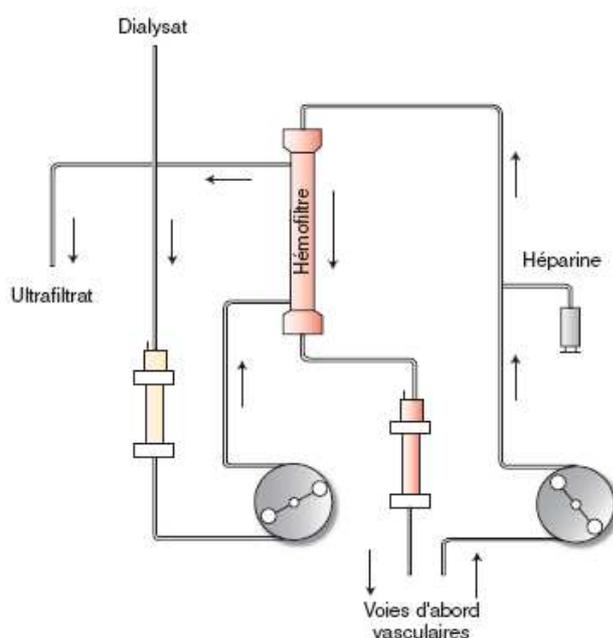


Le sang circule dans les fibres creuses de l'entrée artérielle (A) vers la sortie veineuse (V). L'ultrafiltrat (UF) est recueilli autour des fibres et drainé à l'extérieur du filtre.

1.2.3.2 Le circuit

Actuellement, les circuits d'hémofiltration sont fournis par le fabricant et dédiés à une machine particulière. Leur montage et leur purge sont automatisés. La purge initiale du circuit permet à la fois d'en chasser toute bulle d'air et de l'imprégner d'anticoagulant pour prévenir sa thrombose prématurée. Il est à noter que celle-ci peut nécessiter jusqu'à 150 à 200 ml de sang, ce qui n'est pas anodin pour le patient (16). Le circuit est ensuite connecté aux lignes artérielle et veineuse du cathéter le reliant au patient (figure 4). La durée de vie d'un circuit d'hémofiltration peut atteindre 48 à 72 heures (24).

Figure 4: Montage d'un circuit en CVVHDF



Le sang est aspiré par le cathéter veineux grâce à une pompe, est anticoagulé puis ultrafiltré par l'hémofiltre. Dans le même temps, une solution de dialyse est injectée à contresens dans l'hémofiltre. L'ultrafiltrat et le dialysat sont ensuite recueillis dans des poches dédiées et le sang épuré est retourné au patient.

1.2.3.3 L'appareil

Les techniques d'hémofiltration actuellement utilisées reposent essentiellement sur un abord veino-veineux, nécessitant l'utilisation de machines intégrant une pompe à sang, un hémofiltre (décrit ci-dessus), un circuit extra-corporel et un ensemble de manomètres mesurant les pressions à divers points du circuit, ainsi que des détecteurs de bulles d'air. Ces appareils ont l'avantage de permettre un réglage précis du débit d'ultrafiltration et du débit sanguin dans le circuit, diminuant ainsi les risques de coagulation survenant lors des bas débits sanguins. Les techniques artério-veineuses ne nécessitent pas de pompe, la pression artérielle du patient étant le moteur du circuit, mais elles ne permettent pas un contrôle des paramètres aussi fin et leur efficacité est dépendante des conditions hémodynamiques du patient traité (24, 39).

1.2.3.4 L'accès vasculaire

La qualité de l'abord vasculaire conditionne le succès de la thérapie d'épuration extrarénale. En effet, il est nécessaire de disposer d'une voie d'abord centrale de calibre suffisant pour permettre un débit sanguin optimal. Il est préférable d'utiliser des cathéters à double lumière, ce qui réduit les risques de complications en diminuant le nombre de sites ponctionnés. Le facteur limitant en pédiatrie sera bien souvent le poids du patient, lequel conditionne la taille des cathéters utilisables (16). Les cathéters centraux peuvent être positionnés dans la veine fémorale, sous-clavière ou jugulaire interne, cette dernière semblant présenter le plus faible taux de complications (40). Le choix du site doit prendre en compte l'état clinique du patient, la présence d'une éventuelle coagulopathie et l'expérience de l'opérateur.

1.3 Principales indications pédiatriques de l'épuration extra-rénale continue

Le choix d'une méthode d'EERC est orienté par plusieurs facteurs :

- l'état clinique du patient (notamment son statut hémodynamique)
- l'objectif thérapeutique visé
- la pathologie initiale (insuffisance rénale aiguë primaire ou secondaire)
- les compétences et moyens techniques locaux (22).

Les recommandations actuelles tendent à débiter le traitement de plus en plus tôt, afin de ne pas accumuler de retard dans la stratégie d'épuration extra-rénale, qu'il serait difficile de rattraper par la suite (6, 22). Il semblerait de plus qu'une initiation précoce serait liée à une meilleure survie des enfants atteints d'une insuffisance rénale aiguë (1).

1.3.1 Indications reconnues

Les critères d'initiation d'une épuration extra-rénale définis par la revue d'experts de 1999 sont la présence d'au moins deux des signes suivants:

- anurie < 50 ml/12h
- oligurie < 200 ml/12h
- urée plasmatique > 30 mmol/l
- kaliémie > 6,5 mmol/l
- œdème aigu du poumon résistant aux diurétiques
- acidose métabolique sévère (pH < 7,10)
- hyponatrémie sévère < 115 mmol/l ou hypernatrémie > 160 mmol/l
- hyperthermie > 39,5°C incontrôlée
- intoxication (si la molécule est éliminable par la technique choisie: lithium, aspirine)
- présence d'une complication urémique (encéphalopathie, péricardite, hémorragie)
- erreur innée du métabolisme (particulièrement celles entraînant une hyperammoniémie) (6, 41-42).

Certaines études proposent également de calculer le pourcentage de surcharge hydrique (« *fluid overload* » ou FO = (entrées liquidiennes – sorties) / (poids à l'entrée dans le

service) * 100) avant de débiter une thérapie d'épuration extra-rénale pour les patients pédiatriques. Ce facteur pourrait être un indicateur indépendant de meilleure survie lors d'une défaillance multi-viscérale (6, 43-44). Leurs résultats plaident également pour une initiation précoce d'une stratégie d'EERC, avant d'atteindre une surcharge hydrique trop importante (< 10% ou < 20% selon les études).

Les indications validées d'EERC en pédiatrie sont donc :

- l'insuffisance rénale aiguë
- l'insuffisance cardiaque
- les soins post-opératoires de chirurgie cardiaque ayant nécessité une circulation extra-corporelle (prise en charge du syndrome post-perfusion)
- les erreurs innées du métabolisme (leucinose, aciduries organiques, déficits du cycle de l'urée)
- les troubles hydro-électrolytiques (hyper- ou hyponatrémie sévère, hyperkaliémie, hypercalcémie sévère > 3 mmol/l, hyperphosphorémie avec hypocalcémie résistante au traitement médicamenteux)
- les intoxications (lithium, fer)
- le syndrome de lyse tumorale (16, 45-47).

1.3.2 Indications controversées

Les méthodes d'épuration extra-rénales tendent à être proposées dans des indications de plus en plus larges, tant chez les patients adultes que chez les enfants. Cependant, certaines de ces nouvelles indications thérapeutiques nécessitent encore des études complémentaires avant de pouvoir être utilisées en routine dans les services.

1.3.2.1 Le choc septique

L'initiation d'un traitement par hémofiltration chez un patient en choc septique au stade d'oligo-anurie semblerait améliorer son pronostic d'autant plus que la dose d'ultrafiltration est élevée (48). Ceci tend à proposer de plus en plus la technique de

l'hémofiltration à haut volume dans les chocs réfractaires, qui semblerait améliorer l'état hémodynamique des patients (34, 48). Dans leurs travaux, Morgera et al. proposent également l'utilisation d'une membrane à haute perméabilité permettant l'épuration de médiateurs de l'inflammation tels que l'IL1ra et l'IL6, ce qui permettrait de diminuer les besoins en drogues vasopressives des patients en choc septique réfractaire (49). Cependant ces résultats prometteurs nécessitent d'être confirmés par des études de plus grande envergure avant de pouvoir généraliser ces thérapies.

1.3.2.2 L'œdème aigu du poumon réfractaire

L'hémofiltration est une méthode efficace et rapide permettant de soustraire de grands volumes liquidiens chez les patients présentant un œdème aigu pulmonaire réfractaire aux traitements diurétiques, d'autant plus que ceux-ci sont anuriques (24, 50). Il ne s'agit cependant pas d'un traitement de première ligne, compte-tenu des complications, notamment hémodynamiques, qu'il peut engendrer.

1.3.2.3 La prévention des néphropathies aux produits de contraste iodés

L'apparition d'une insuffisance rénale aiguë après coronarographie pourrait être prévenue par la réalisation d'une séance d'hémofiltration de 6 heures avant, puis d'une séance dans les 24 heures suivantes, chez les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) requérant cet examen (51).

1.3.2.4 Syndrome de détresse respiratoire secondaire à une greffe de moelle osseuse

Di Carlo et al. suggèrent que les techniques d'EERC pourraient améliorer la survie des enfants présentant un syndrome de détresse respiratoire aigu post-chimiothérapie ou après une greffe de moelle osseuse, par un phénomène d'immunomodulation induit par la filtration de médiateurs de l'inflammation (52).

1.4 Problème de la durée de vie de l'hémofiltre et de la nécessité d'une anticoagulation

1.4.1 Conséquences des thromboses itératives de l'hémofiltre

Un des principaux problèmes rencontrés lors de l'utilisation des thérapies d'épuration extra-rénales est la thrombose prématurée du filtre, intervenant avant la fin de la durée de vie fixée par le fabricant, conduisant à l'arrêt de l'appareil afin de permettre un changement du circuit (12). Ces arrêts intempestifs entraînent une spoliation sanguine non négligeable, car le sang contenu dans le circuit et le filtre est alors perdu, qui peut représenter jusqu'à près de 200 ml selon le circuit considéré. Ceci contribue à augmenter significativement les besoins transfusionnels pour le patient (14, 16). De plus, les arrêts de traitement itératifs concourent à diminuer la qualité de l'épuration, et à augmenter les coûts en terme de matériel à usage unique et de temps infirmier (15).

1.4.2 Facteurs favorisant la thrombose de l'hémofiltre

Divers éléments peuvent intervenir lors de la coagulation de l'hémofiltre, liés à la technique elle-même ou aux caractéristiques cliniques du patient traité (12).

1.4.2.1 Facteurs liés aux caractéristiques de la technique et de la membrane

L'interface air-sang au niveau de la chambre de détection des bulles d'air est une zone fréquente de caillottage dans le circuit, de même que la surface de contact entre le sang du patient et la membrane artificielle contenue dans l'hémofiltre car elles activent la cascade de coagulation (12, 17, 53). Les mécanismes de coagulation au sein du filtre lui-même ne sont cependant pas encore totalement élucidés (54). Les réductions du débit sanguin et les flux turbulents sont également des facteurs de risque de thrombose au sein du circuit (55). Selon certains auteurs, l'utilisation de filtres ayant une surface de membrane la plus grande possible par rapport au poids de l'enfant serait corrélée à une durée de vie du circuit plus longue. Le débit sanguin y serait plus élevé, ce qui augmenterait les forces de cisaillement au sein des capillaires, donc les risques de caillottage y seraient plus faibles (12, 15). La nature de la membrane peut elle-même influencer les mécanismes de thrombogénèse. Certains filtres, dont la membrane est constituée de poly-acrylonitrile, sont traités de manière à adsorber l'héparine non fractionnée lors du rinçage afin d'améliorer leur biocompatibilité et de permettre l'utilisation de la CVVH sans anticoagulation systémique (16, 56). Le maintien d'une fraction de filtration (la fraction de filtration correspondant au débit d'ultrafiltration / [débit sanguin \times (1-hématocrite)]), inférieure à 25% et le mode « pré-dilution » réduisent le risque de coagulation du filtre en diminuant l'hémoconcentration (12, 15, 53). La taille et la localisation de l'accès vasculaire méritent une attention particulière. En effet, le site d'insertion dans la veine jugulaire interne et l'utilisation de cathéters les plus larges possibles compte-tenu de la taille de l'enfant permettent de prolonger significativement la durée de fonctionnement de l'hémofiltre, car de forts débits sanguins peuvent être appliqués (57). Enfin, la réponse précoce aux alarmes et la correction rapide des problèmes détectés par l'appareil d'hémofiltration ont également un impact significatif sur la durée de vie du circuit (15).

1.4.2.2 Facteurs liés au patient

L'hémoconcentration ainsi qu'un taux plaquettaire élevé sont considérés comme des facteurs de risque de coagulation prématurée du filtre en hémofiltration (12). De plus, certains

états cliniques induisent un état pro-thrombotique, tels qu'un sepsis, un syndrome des anti-phospholipides, ainsi que toutes les pathologies inflammatoires de manière générale (15, 58). Par ailleurs, un déficit en antithrombine, inhibiteur physiologique de la coagulation, est un facteur de risque de thrombose précoce du circuit et de résistance à l'héparine. Certains auteurs recommandent donc l'administration d'une supplémentation en antithrombine lorsque son taux chute en-dessous de 70% (59).

C'est pourquoi, bien qu'elle soit source de complications non négligeables telles que les accidents hémorragiques ou les thrombopénies induites par l'héparine, une anticoagulation est le plus souvent nécessaire afin de prolonger la durée de vie de l'hémofiltre au maximum.

1.4.3 Différentes modalités d'anticoagulation et hémofiltration: avantages et inconvénients

Le choix de la méthode d'anticoagulation lors d'une EERC doit mettre en balance le risque hémorragique propre au patient et les risques de thrombose du circuit, qui ont pour conséquence une diminution de l'efficacité du traitement pour le patient et une augmentation des coûts pour le service. Différentes modalités s'offrent au médecin, dont les principales sont exposées ci-dessous.

1.4.3.1 Héparine non fractionnée

L'anticoagulation systémique par l'héparine non fractionnée (HNF) administrée par voie intra-veineuse continue reste la méthode de référence actuellement, bien que non dénuée d'effets indésirables tels que l'augmentation du risque hémorragique, la survenue d'une thrombopénie induite ou l'apparition d'une résistance à l'héparine (58, 60). Ses avantages sont son faible coût, sa facilité d'administration, sa surveillance aisée et l'existence d'un antagoniste (protamine) (58). Les doses recommandées sont variables selon les équipes et la présence d'une coagulopathie ou non chez le patient. Del Castillo et al. considèrent une dose d'HNF > 20 unités/kg/h comme un facteur de prolongation de durée du filtre chez l'enfant (12).

1.4.3.2 Héparines de bas poids moléculaire

Les HBPM sont d'utilisation plus récente en tant qu'agent antithrombotique lors des épurations extra-rénales. Leur maniement est en théorie plus simple que l'HNF (absence de nécessité d'une perfusion continue) et le risque de développement d'une thrombopénie induite ou une hémorragie serait plus faible (58, 60-61). Joannidis et al. démontrent une supériorité de l'énoxaparine à l'HNF en terme de durée de vie du filtre et un moindre coût en faveur des HBPM (61). Cependant, leur élimination au cours de l'EERC dépend du type de membrane utilisée (62). Il conviendra donc d'en tenir compte si cette méthode est retenue. De plus, le type d'HBPM, son dosage et l'objectif d'activité anti-Xa visé restent encore sujet à controverse (58).

1.4.3.3 Anticoagulation régionale au citrate

Le citrate, administré en amont du filtre, chélate le calcium nécessaire à l'activation des différents facteurs de la cascade de coagulation. Il s'agit d'un antithrombotique très efficace, mais qui est de manipulation délicate car il nécessite une antagonisation en aval du circuit et une surveillance fine des dosages de calcémie ionisée afin de ne pas provoquer d'hypocalcémie majeure chez le patient (24). De plus, son utilisation est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique, car il est métabolisé par le foie en bicarbonate et s'accumule alors dans l'organisme. Cette méthode serait efficace en terme de durée de vie du filtre et sécuritaire par rapport au risque hémorragique, ce qui plaiderait pour son utilisation en cas de risque de saignement important (63-64).

1.4.3.4 Autres méthodes

D'autres molécules ont été proposées pour leur effet antithrombotique pour la prévention de la coagulation du circuit d'hémofiltration, telles que la prostacycline (par son effet antiagrégant), le dermatane sulfate (inhibiteur sélectif de la thrombine), l'hirudine (inhibiteur direct de la thrombine), mais leur utilisation n'est pas encore de pratique courante

(65-68). D'autres alternatives sont en cours d'évaluation, telles que les circuits revêtus d'héparine (69).

1.4.3.5 Absence d'anticoagulation

Lorsque le risque hémorragique du patient est très élevé, il peut être nécessaire de réaliser une EERC sans l'utilisation de traitements anticoagulants. Certaines études rapportent des durées de vie du circuit similaires aux méthodes avec anticoagulation, probablement du fait des caractéristiques particulières des patients à haut risque hémorragique (existence d'une coagulopathie, thrombopénie) (70). Une stratégie de rinçages périodiques par des bolus de 100 ml de sérum physiologique en amont du filtre peut également être proposée, afin de prévenir sa thrombose prématurée (58). Cependant, l'étude prospective de Brophy et al. démontre une efficacité supérieure de l'anticoagulation par HNF ou par citrate par rapport à l'absence d'anticoagulation chez les enfants traités par EERC (71).

1.5 Contre-indications à l'épuration extra-rénale continue

Les contre-indications à la mise en œuvre d'une thérapie d'EERC sont, de manière générale:

- l'instabilité hémodynamique très sévère (16)
- le poids du patient (le plus petit patient ayant été hémofiltré publié dans la littérature pesait 1,5 kg, mais les chances de survie seraient meilleures lorsque les enfants ont un poids supérieur à 3 kg) (72)
- la présence d'une coagulopathie sévère.

Elles peuvent cependant être laissées à l'appréciation du clinicien lorsque le pronostic vital du patient est engagé.

2 RHEOLOGIE SANGUINE

2.1 Rappels de physique: écoulement des fluides

La première loi régissant l'écoulement d'un fluide dans un tube a été établie par Sir Isaac Newton en 1686: «A température et à pression données, il y a proportionnalité de la tension visqueuse à la vitesse de déformation pure, suivant une même direction» (73). Jean Léonard Marie Poiseuille complète ses travaux au XIXe siècle et démontre qu'un fluide soumis à une poussée s'écoule dans un tube selon des lames liquidiennes parallèles qui subissent un phénomène de frottement entre elles, définissant ainsi sa viscosité (74). La force (F) exercée sur une lame liquidienne pour la déplacer doit être suffisante pour vaincre les forces dues à la viscosité du liquide. Cette force est appelée «force de cisaillement» («*shear stress*» en anglais) (figure 5). Il existe un gradient de vitesse entre la lame liquidienne la plus proche de la paroi (la plus lente) et la lame centrale (la plus rapide) (figure 6). Ce gradient définit le «taux de cisaillement» ou «*shear rate*» en anglais. Lorsqu'un liquide est dit «newtonien», cette relation est linéaire (75). La viscosité suit donc l'équation suivante:

$$\eta = \frac{F}{A} \times \frac{\Delta y}{\Delta v}$$

où η = viscosité, exprimée en pascal-seconde (1 mPa.s = 1 centipoise = 0,1 dyne/cm²)

F = force de cisaillement (en Pa)

A = aire de contact des deux lames (en m²)

Δy = distance entre les deux lames (en mètres)

Δv = gradient de vitesse entre les deux lames (en m.s⁻¹)

Cette loi régit la plupart des liquides composés de molécules simples, appelés fluides réels ou newtoniens.

Figure 5: La force F s'exerce sur la lame liquidienne, l'entraînant à une vitesse v.

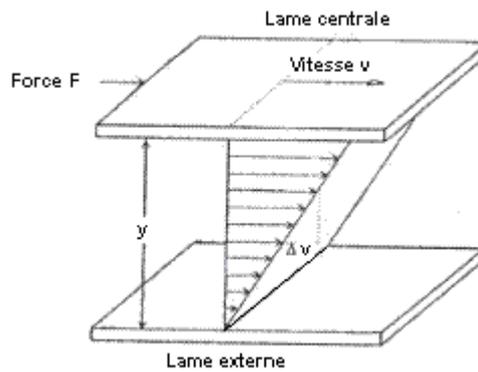
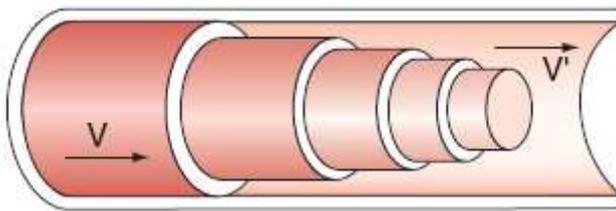


Figure 6: Profil de l'écoulement du sang dans un tube



Le sang se dispose en lames concentriques, la lame la plus externe s'écoulant à une vitesse $V < V'$, vitesse de la lame la plus interne.

Le débit d'un liquide simple suivant un régime d'écoulement laminaire dans un tube peut être calculé selon la loi de Poiseuille-Hagen:

$$Q = \frac{\pi \cdot r^4}{8 \cdot \eta \cdot l} \times \Delta p$$

où Q = débit volumique du liquide (en $\text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$)

$\Delta p = p_2 - p_1$ = gradient de pression ou perte de charge le long du tube (en Pa)

r = rayon du tube (en mètres)

l = longueur du tube (en mètres)

η = viscosité du liquide (en Pa.s)

Or, *in vivo*, ces principes fondamentaux ne peuvent être appliqués, le sang ne se comportant pas comme un liquide newtonien, mais étant qualifié de « rhéofluidifiant » (« *shear thinning* » en anglais), c'est-à-dire que sa viscosité diminue au fur et à mesure que le taux de cisaillement augmente, et varie de plus selon de nombreux facteurs.

En effet, Robin Fahraeus démontre en 1931 que la viscosité d'un fluide non newtonien (ici le sang), dépend du diamètre du tube qu'il traverse: plus ce diamètre est étroit, plus sa viscosité diminue, car le taux de cisaillement y est très élevé (76). Ceci permet de comprendre le régime d'écoulement du sang dans la microcirculation: au sein des petits vaisseaux, le manchon plasmatique créé par l'écoulement du sang en contact avec les parois occupe un espace proportionnellement beaucoup plus important qu'au niveau des vaisseaux de calibre plus large, générant de ce fait des forces de cisaillement plus importantes, donc une diminution de la viscosité du sang total.

2.2 Facteurs influençant la viscosité sanguine

Le sang est composé d'une phase liquidienne, le plasma, dans laquelle les éléments figurés sont en suspension (77-78). La viscosité du plasma et celle du sang total sont fondamentalement différentes.

En effet, le plasma se comporte comme un fluide newtonien: sa viscosité demeure constante quelles que soient les contraintes qui lui sont appliquées et est en moyenne de 1,30 mPa.s à 37°C (79). La viscosité du plasma dépend essentiellement des macromolécules qu'il contient, dont le fibrinogène et les immunoglobulines, et de la température (80). Or le sang total comprend en grande partie des éléments figurés, dont les hématies forment un contingent important. La présence de ces éléments en suspension et leurs propriétés de déformabilité et d'agrégabilité modifient totalement les données de viscosité du sang total. La viscosité du sang total est donc largement influencée par le taux d'hématocrite.

D'après les travaux de John Sirs et al., nous pouvons donc approximer la viscosité sanguine comme la somme de deux composantes, l'une newtonienne et par conséquent constante, l'autre variable, dépendante des forces de cisaillement qui lui sont appliquées (81).

Les principaux facteurs déterminant la viscosité sanguine sont les suivants:

- le taux d'hématocrite
- les constituants du plasma
- la température
- le taux de cisaillement
- la déformabilité des érythrocytes (75, 77-78, 81-82).

En revanche, le taux de leucocytes intervient peu dans la mesure de la viscosité sanguine dans les conditions physiologiques, sauf pour des valeurs supérieures à 200 G/l ou 100 G/l pour les cellules blastiques leucémiques, moins déformables (83-85). De même le taux plaquettaire semble avoir peu d'effet sur la viscosité du sang total (85).

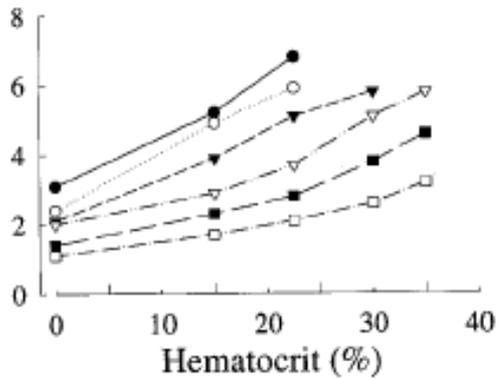
Certaines études mentionnent une corrélation entre les taux de triglycérides et de HDL-cholestérol sanguins et la viscosité plasmatique, mais ceux-ci semblent jouer un rôle négligeable comparé au taux d'hématocrite (86-87). De plus, les perturbations graves des bilans lipidiques sont relativement rares en pédiatrie en comparaison des pathologies existant dans les populations adultes.

2.2.1 Influence du taux d'hématocrite

Le taux d'hématocrite est le principal déterminant de la viscosité du sang total et suit une relation logarithmique pour des valeurs situées entre 35% et 55% (75, 86, 88). Selon les travaux de Pries et al., la viscosité du sang total augmente de manière linéaire en fonction du taux d'hématocrite au sein de tubes de diamètre $\leq 6 \mu\text{m}$, puis de manière exponentielle lorsque le diamètre des tubes dépasse $9 \mu\text{m}$ (89). L'hypothèse avancée est un changement de régime d'écoulement entre les tubes de faible diamètre, où les érythrocytes circulent de manière linéaire sur une « file », tandis qu'au sein des tubes de plus gros diamètre, ce type d'écoulement n'intervient que pour des taux d'hématocrite faibles. Lorsque le taux d'hématocrite s'élève, les globules rouges circulent alors sur plusieurs « files », augmentant ainsi les interactions entre cellules et la dissipation d'énergie.

En corollaire, à température et à taux de cisaillement donné, l'hémodilution diminue la viscosité sanguine. L'étude de Eckmann et al. révèle en effet une diminution de la viscosité sanguine d'un facteur de 1,3 à 2,6 lorsque le taux d'hématocrite baisse de 35% à 22,5% (figure 7) (90).

Figure 7: Influence des variations du taux d'hématocrite sur la viscosité du sang total



Les différents taux d'hématocrite sont obtenus par dilution de l'échantillon sanguin avec de l'albumine à 5%. Les mesures sont effectuées à taux de cisaillement fixe (375 s^{-1}). Les mesures de viscosité sont réalisées à des températures variables de 0°C (●), 10°C (○), 15°C (▼), 20°C (▽), 25°C (■) et 37°C (□). Les valeurs de viscosité sont données en centipoises en ordonnée.

Pour des taux de cisaillement bas, l'agrégabilité des érythrocytes est un déterminant important de la viscosité du sang total, donc l'influence du taux d'hématocrite est d'autant plus grande (75, 77, 91).

2.2.2 Influence des constituants plasmatiques

Les protéines plasmatiques de haut poids moléculaire, telles que le fibrinogène et les immunoglobulines sont étroitement liées à la viscosité plasmatique, par leur propension à former des rouleaux et à favoriser l'agrégation des globules rouges lorsque le taux de cisaillement est faible (75, 78-79, 86). L'influence d'autres protéines plasmatiques, telles que les lipoprotéines ou les triglycérides, semble être négligeable (92-93).

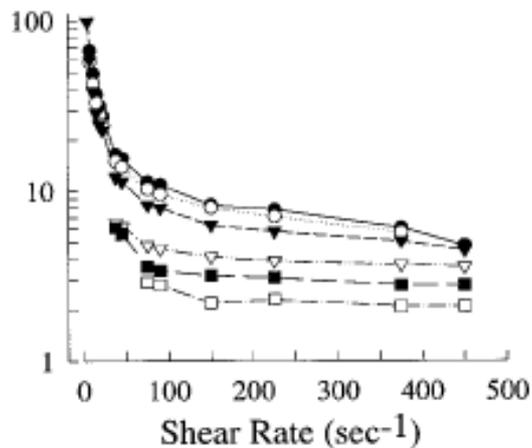
2.2.3 Effet de la température

La viscosité du sang total augmente de manière linéaire en fonction de la diminution de la température entre 25 et 37°C, puis de manière exponentielle en-dessous de 27-25°C (75, 88, 90). L'augmentation de la viscosité peut alors atteindre 50 à 300% lorsque la température décline de 37 à 22°C (90). Puis, pour des valeurs de température comprises entre 0 et 15°C, la viscosité sanguine atteint un palier, l'effet du refroidissement étant moins important (figure 8) (90). La température influence également fortement l'agrégabilité des érythrocytes, qui est un des principaux facteurs déterminants de la viscosité du sang total à faible taux de cisaillement (91). Paradoxalement, alors que la viscosité sanguine augmente lorsque la température diminue, l'agrégabilité suit une relation inverse (91).

2.2.4 Influence du taux de cisaillement

Comme nous l'avons expliqué précédemment, la viscosité plasmatique et la viscosité du sang total sont fondamentalement différentes. En effet, le plasma est considéré comme un fluide simple, suivant une relation linéaire entre les forces de friction (« *shear stress* ») et le taux de cisaillement (« *shear rate* »), de sorte que sa viscosité demeure constante. En revanche, le sang total se comporte comme un fluide non newtonien, sa viscosité augmentant de manière exponentielle lorsque le taux de cisaillement est faible (en-dessous de 50 s⁻¹). Cette propriété est due à la propension des érythrocytes à former des rouleaux entre eux et avec les molécules plasmatiques de haut poids moléculaire telles que le fibrinogène et les immunoglobulines lorsque la vitesse du flux sanguin est faible (75, 85). Lorsque le taux de cisaillement est élevé (au-dessus de 100 s⁻¹, voire au-dessus de 45 s⁻¹), la viscosité diminue et est pratiquement constante, compte-tenu de la dispersion des rouleaux au sein du flux sanguin (figure 8) (79, 90). Il est possible de déterminer un seuil de taux de cisaillement minimal (« *critical shear-stress* » en anglais) nécessaire pour vaincre les forces d'agrégation entre les globules rouges, qui est très dépendant de la température: plus celle-ci diminue, plus le seuil critique augmente (79, 91). A l'extrême, on peut calculer le « *yield shear-stress* », qui représente la force nécessaire pour rompre les agrégats érythrocytaires dans le sang inerte (79). Il est intéressant de noter que cette valeur n'est pas modifiée par l'adjonction d'anticoagulants (79).

Figure 8: Influence de la température et du taux de cisaillement sur la viscosité du sang total



La viscosité du sang total à taux d'hématocrite fixe de 22,5% est mesurée à des températures de 0°C (●), 5°C (○), 10°C (▼), 15°C (▽), 25°C (■) et 37°C (□) et pour des taux de cisaillement variables. Les valeurs de viscosité sont données en centipoises en ordonnée.

2.2.5 Influence de la déformabilité érythrocytaire

Dans les vaisseaux de très petit calibre, de l'ordre de 3 μm , la déformabilité des globules rouges est un facteur essentiel pour le maintien d'un flux sanguin adéquat, notamment aux points de bifurcation des capillaires (75, 77).

Les trois facteurs principaux influençant cette propriété des érythrocytes sont :

- la viscoélasticité de la membrane cellulaire (dépendante de la structure moléculaire membranaire et du statut métabolique de la cellule)
- le ratio surface/volume de la cellule
- la viscosité interne de la cellule (qui se comporte comme un fluide incompressible dont la viscosité est supérieure à celle du plasma, déterminée par son contenu en hémoglobine) (77).

2.3 Effet de l'ultrafiltration sur la viscosité sanguine

L'hémoconcentration induite par le phénomène d'ultrafiltration au cours des séances d'hémodialyse et/ou d'hémofiltration semble être un facteur primordial dans l'augmentation de la viscosité du sang total observée chez les patients bénéficiant de ces techniques. En effet, on observe d'une part une nette élévation du taux d'hématocrite, et d'autre part une augmentation de la concentration des protéines plasmatiques suite à la perte en eau corporelle induite (78, 94). Cependant, il existe une grande variabilité interindividuelle dans les modifications de viscosité sanguine chez les patients hémo- ou hémodiafiltrés, de sorte qu'il est difficile prédire quelles seront les altérations rhéologiques induites, notamment en terme de thrombose de la voie d'accès vasculaire (78). De plus, il est possible que ces altérations soient temporaires, donc qu'elles n'entraînent que peu de conséquences en pratique (95).

2.4 Effet des anticoagulants sur la viscosité sanguine

L'effet recherché lors de l'administration d'un traitement anticoagulant par voie générale ou locale est de prévenir la formation de thrombi, par l'inactivation de la cascade des facteurs de coagulation et de l'hémostase, qui concourent à la formation du clou plaquettaire. Les traitements anticoagulants n'ont pas d'effet sur la viscosité du sang elle-même, quelle que soit la substance utilisée (75).

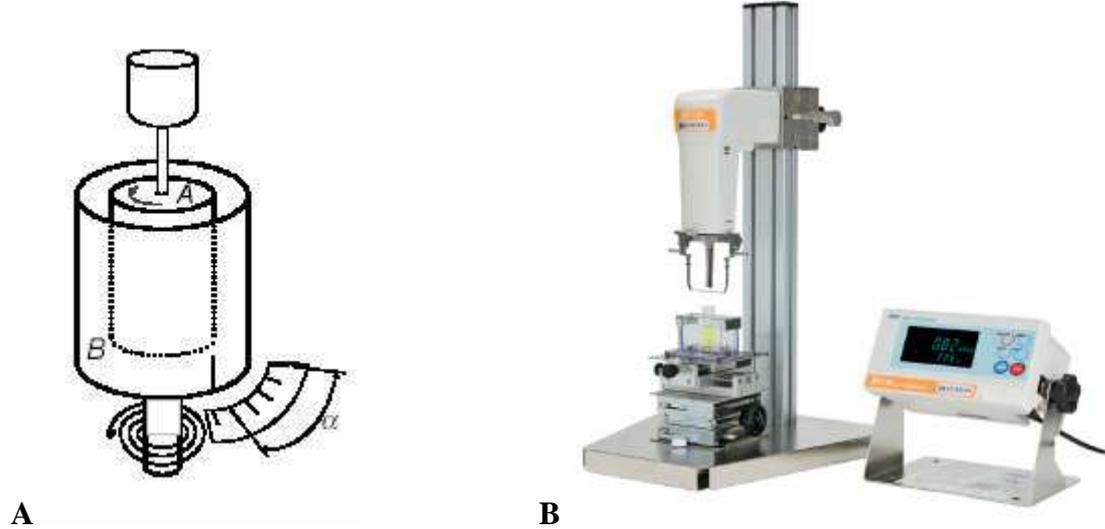
2.5 Mesure de la viscosité sanguine

La mesure de la viscosité réelle du sang est très difficile à réaliser en pratique, car elle dépend de très nombreux facteurs et varie rapidement *in vivo*. Il n'est en effet pas possible actuellement de recréer ces conditions en laboratoire, et d'obtenir une puissance de calcul suffisante pour intégrer toutes les variables devant être prises en compte, de telle sorte que la majorité des auteurs se contentent d'une approximation plus ou moins fine de sa valeur.

En pratique, la mesure de la viscosité du sang total nécessite l'utilisation d'un viscosimètre de Couette, permettant d'obtenir des valeurs de viscosité à haute vitesse de cisaillement et dans des conditions de flux laminaires (80). Il s'agit d'un viscosimètre cylindrique dans lequel le liquide à étudier est placé entre deux cylindres verticaux, le

cylindre extérieur étant fixe et le cylindre intérieur tournant à une vitesse constante. On mesure alors la contrainte imposée au cylindre interne, qui est proportionnelle à la viscosité du liquide (figure 9).

Figure 9: Viscosimètre de type Couette, principe (A) et appareil (B)



3 FACTEURS PREDICTIFS DE LA THROMBOSE DU CIRCUIT EN CVVH ET CVVHDF: ETUDE D'APRES LES DOSSIERS DE 21 PATIENTS DE REANIMATION PEDIATRIQUE ENTRE JANVIER 2008 ET JUIN 2010

3.1 Patients et méthode

Notre étude, rétrospective et unicentrique, incluait tous les patients d'âge pédiatrique (entre 0 et 18 ans), admis dans le service de Réanimation Pédiatrique du CHU de Nancy et traités par une méthode d'épuration extra-rénale continue (CVVH ou CVVHDF) entre janvier 2008 et juin 2010.

Les critères de non inclusion étaient l'impossibilité d'accès au dossier du patient, un dossier incomplet ou un manque de données (absence d'exhaustivité dans le relevé des pressions affichées par la machine, absence de paramètres biologiques, absence des feuilles de surveillance paramédicale), et une suppléance rénale par une technique de dialyse seule, intermittente ou continue. Les critères d'exclusion ont été la réalisation d'une plasmaphérèse en cours de traitement ou des valeurs aberrantes lors des calculs du coefficient de thrombose du filtre.

Les patients étaient identifiés grâce au Département d'Information Médicale, par l'intermédiaire du codage CIM-10, et au registre des entrées du service. Les données extraites des dossiers portaient sur les caractéristiques épidémiologiques des patients, leur score PRISM, leur pathologie initiale, les indications d'initiation du traitement par EERC et sa durée, et leur évolution à court terme. Les réglages de la machine (débit sanguin, dose d'ultrafiltration et/ou de dialyse, restitution en pré- et/ou post-dilution, prélèvement du patient) et les valeurs de pressions affichées (P_{tm}, pression à l'entrée et pression à la sortie du filtre) ont également été relevées. Enfin, le type de membrane utilisée, la durée de vie de chaque circuit et la cause d'arrêt du traitement ont été consignés.

Les appareils utilisés étaient de type Prisma ou Prismaflex (Hospal), et les références des filtres étaient HF20, M10, M60, M100, M150, ST60, ST150, et Oxiris. Les accès vasculaires étaient des cathéters veineux centraux double lumière, en position fémorale, jugulaire interne ou sous-clavière, de taille adaptée au poids du patient. L'anticoagulation utilisée était toujours de l'héparine non fractionnée en perfusion continue, ajustée au TCA, administrée selon le protocole du service, ou une absence d'anticoagulation en cas de risque

hémorragique majeur. La décision d'initiation du traitement et ses modalités étaient laissées à l'appréciation du médecin ayant pris en charge le patient.

L'objectif principal de notre étude était de définir des facteurs prédictifs de la coagulation prématurée de l'hémofiltre, en utilisant un coefficient de thrombose du filtre calculé à partir des données objectives de pressions dans le circuit et des paramètres biologiques du patient (taux d'hématocrite en amont du filtre). Ce coefficient permettrait d'identifier un seuil critique à partir duquel le phénomène de coagulation du circuit était inéluctable et entraînait sa perte. L'objectif secondaire de notre travail était l'étude du profil épidémiologique des patients traités par CVVH ou CVVHDF dans le service de Réanimation Pédiatrique du CHU de Nancy, des indications et des modalités de traitement, de leur pronostic à court terme et de l'influence de ces paramètres sur la thrombose prématurée de l'hémofiltre.

Calcul du coefficient de thrombose de l'hémofiltre:

Au cours de son fonctionnement, l'hémofiltre subit des phénomènes de coagulation inéluctables, réduisant progressivement la surface efficace de la membrane d'échange, ce qui a pour conséquence une augmentation des résistances à l'écoulement du sang et une augmentation de la perte de charge au sein de la bobine. Notre objectif était de calculer la réduction de la surface efficace du filtre (ou coefficient de thrombose du filtre) à l'instant t où le circuit thrombose, par rapport à la surface efficace à l'initiation du traitement (t_0).

Nous avons admis que l'écoulement du sang dans le circuit d'hémofiltration suivait la loi de Poiseuille-Hagen (voir paragraphe 2.1):

$$Q = \frac{\Delta P \cdot \pi \cdot r^4}{8 \cdot \eta \cdot l}$$

où Q = débit sanguin réel dans le filtre (en m^3/s), somme du débit sanguin réglé, du débit pré-pompe sang et du débit de réinjection.

ΔP = perte de charge dans le filtre (en Pa) = $P_{\text{filtre}} - P_{\text{retour}} - 18$

P_{filtre} est la pression mesurée au sein du filtre (en Pa)

P_{retour} est la pression mesurée à la sortie du filtre (en Pa)

18 = différence de pression constante liée à la distance entre les deux têtes de mesure, disposées l'une au-dessus de l'autre sur l'appareil d'hémofiltration.

r = rayon de la bobine (en mètres)

l = longueur de la bobine = 0,24 m

(pour tous les types de filtres sauf pour HF20 où elle est de 0,14 m)

η = viscosité du sang (en Poises) = $0,1752 * \text{hématocrite} - 2,1714$

La viscosité est calculée à température et taux de cisaillement (1 s^{-1}) constants (86).

L'échantillon sanguin permettant la mesure de l'hématocrite est prélevé avant le filtre.

Sachant le débit sanguin réglé, la P_{filtre} et la P_{retour} mesurées par la machine, la longueur de la bobine (données du constructeur) et en calculant la viscosité du sang à partir du taux d'hématocrite du patient, il est donc possible de calculer $r(t)$, rayon efficace du filtre à l'instant t , et d'en déduire $S(t)$, surface efficace du filtre à l'instant t . Nous avons calculé ensuite le rapport $r(t)/r(t_0)$, ou réduction du rayon efficace de la membrane et nous en avons déduit un coefficient de thrombose du filtre ($1 - r(t)/r(t_0)$), à l'instant t où le circuit a thrombosé ou à l'arrêt du traitement (exprimé en pourcentage). Les résultats ont été classés en deux groupes: le groupe « Thrombose prématurée de l'hémofiltre » ($n = 49$) et le groupe « Absence de coagulation du filtre » ($n = 41$). La thrombose prématurée était définie comme un arrêt de fonctionnement dû à la coagulation du circuit ou à des signes de coagulation du circuit (présence de caillots, augmentation de la P_{tm} ou de la perte de charge au-delà des alarmes pré-définies) avant l'échéance de la durée de vie donnée par le constructeur ou avant la décision d'arrêt de traitement par le médecin.

Sur le plan statistique, les valeurs discrètes sont exprimées en nombre (pourcentage) et les valeurs quantitatives en médiane (intervalle inter-quartile (IIQ)) ou en moyenne (écart-type). Les comparaisons entre les groupes ont été réalisées par le test non paramétrique de Mann Whitney pour les variables quantitatives et par le test du χ^2 pour les variables

qualitatives. Les corrélations ont été calculées par la méthode non paramétrique de Spearman. Un $p < 0,05$ était considéré comme significatif. Le logiciel utilisé était XLSTAT 2011.

3.2 Résultats

Durant la période étudiée, 34 enfants remplissant les critères d'inclusion ont été admis dans le service de Réanimation Pédiatrique de l'Hôpital d'Enfants de Nancy. Trois dossiers étaient indisponibles à la consultation (dossiers soumis à des procédures d'accès au dossier médical ou de recours en justice). Dix dossiers ont été écartés car incomplets ou par manque d'exhaustivité dans le relevé des paramètres de surveillance. Les données ont été extraites des 21 dossiers restants, et concernaient 97 filtres. Les valeurs concernant 7 hémofiltres n'ont pu être exploitées faute d'indications concernant la cause d'arrêt de la machine.

3.2.1 Epidémiologie

Concernant la population d'enfants ayant été traités par une technique d'EERC dans le service de Réanimation Pédiatrique, l'âge médian était de 8,8 ans (2,3-14), les extrêmes allant de 3 jours à 17,3 ans. Le poids médian était de 35 kg (13-54). Le plus jeune patient ayant été hémofiltré pesait 2,3 kg. Le sex ratio était de 1,1 en faveur du sexe masculin. Le score PRISM médian des patients était de 10 (6-17), avec des extrêmes de 2 à 36. Deux tiers des enfants ont nécessité un soutien par une ventilation mécanique, pour une durée médiane de 6 jours (0-11). La durée médiane de séjour en réanimation était de 16 jours (13-23). L'évolution à court terme était favorable pour une majorité des patients traités, puisque le taux de survie globale était de 81%. La mortalité prédite moyenne calculée à partir des scores PRISM était de 17,2%. Les données épidémiologiques sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1: Données épidémiologiques. Les valeurs quantitatives sont exprimées en médiane (intervalle inter-quartile), les valeurs discrètes en nombre (pourcentage). n = 21 patients.

	Médiane (IIQ)	Nombre (%)
Age (ans)	8,8 (2,3-14)	-
Poids (kg)	35 (13-54)	-
Sexe masculin	-	11 (52,4)
Score PRISM	10 (6-17)	-
Mortalité prédite (%)	17,2 (1,9-64,6)‡	-
Ventilation mécanique	-	14 (66,7)
Durée de ventilation mécanique (jours)	6 (0-11)	-
Durée du séjour en réanimation (jours)	16 (13-23)	-
Survie	-	17 (81)
Total	-	21 (100)

‡ Moyenne (5^e-95^e percentile)

L'indication d'initiation d'une suppléance rénale a été une insuffisance rénale aiguë (IRA) dans 85,7% des cas, un trouble métabolique pour 2 patients (hyperammoniémie et/ou acidose métabolique majeure) ou un syndrome de lyse tumorale (un patient). Le diagnostic retenu à l'entrée était dans une large proportion de cas une défaillance multi-viscérale, le plus souvent dans un contexte de choc septique (38,1% des cas). Un syndrome hémolytique et urémique (SHU) était la cause de la défaillance rénale dans 23,8% des cas et une pathologie tumorale primitive (solide ou hématologique) dans 14,3% des cas. Une défaillance rénale survenait dans un contexte de néoplasie ou d'allogreffe de moelle chez 38,1% des patients. Deux enfants présentaient une erreur innée du métabolisme (acidémie métylmalonique et déficit en OCT), et 2 enfants étaient atteints d'une pathologie rénale primitive (glomérulonéphrite rapidement progressive et atteinte rénale suite à une infection par *Hantavirus*). Enfin, une EERC a été utilisée dans un cas d'intoxication aiguë au méthotrexate à forte dose (lors d'une chimiothérapie) et pour un enfant présentant une rhabdomyolyse sévère suite à un polytraumatisme. Les données sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2: Diagnostic à l'entrée dans le service et indication de traitement par EERC retenue. Les valeurs sont exprimées en nombre (pourcentage).

Diagnostic à l'entrée	Choc septique et/ou défaillance multi-viscérale	8 (38,1)
	Erreur innée du métabolisme	2 (9,5)
	Pathologie tumorale primitive	3 (14,3)
	Atteinte rénale primitive	2 (9,5)
	SHU	5 (23,8)
	Intoxication	1 (4,8)
	Rabdomyolyse	1 (4,8)
	Contexte d'allogreffe de moelle ou néoplasique	8 (38,1)
Indication d'hémofiltration	IRA	18 (85,7)
	Trouble métabolique	2 (9,5)
	Lyse tumorale	1 (4,8)

3.2.2 Modalités de traitement et paramètres techniques

Les modalités d'EERC dans le service étaient soit une CVVHDF (52,4%), soit une CVVH (42,9% des cas). Un patient a été traité par une méthode d'hémofiltration à haut volume (HVCVVH), dans le cadre d'un choc septique réfractaire. Le débit d'ultrafiltration médian était de 37 ml/kg/h (30-44,2), le débit sanguin médian de 120 ml/min (80-180). La réinjection était préférentiellement effectuée en amont du filtre (85,7% des cas). La durée médiane de suppléance rénale au cours du séjour en réanimation était de 121 heures par patient (65,5-192,5), et la durée de vie médiane du circuit était de 20,9 heures (15,8-36,7). L'accès vasculaire était un cathéter veineux central fémoral dans la plupart des cas (70,8%). Les données sont présentées dans le tableau 3.

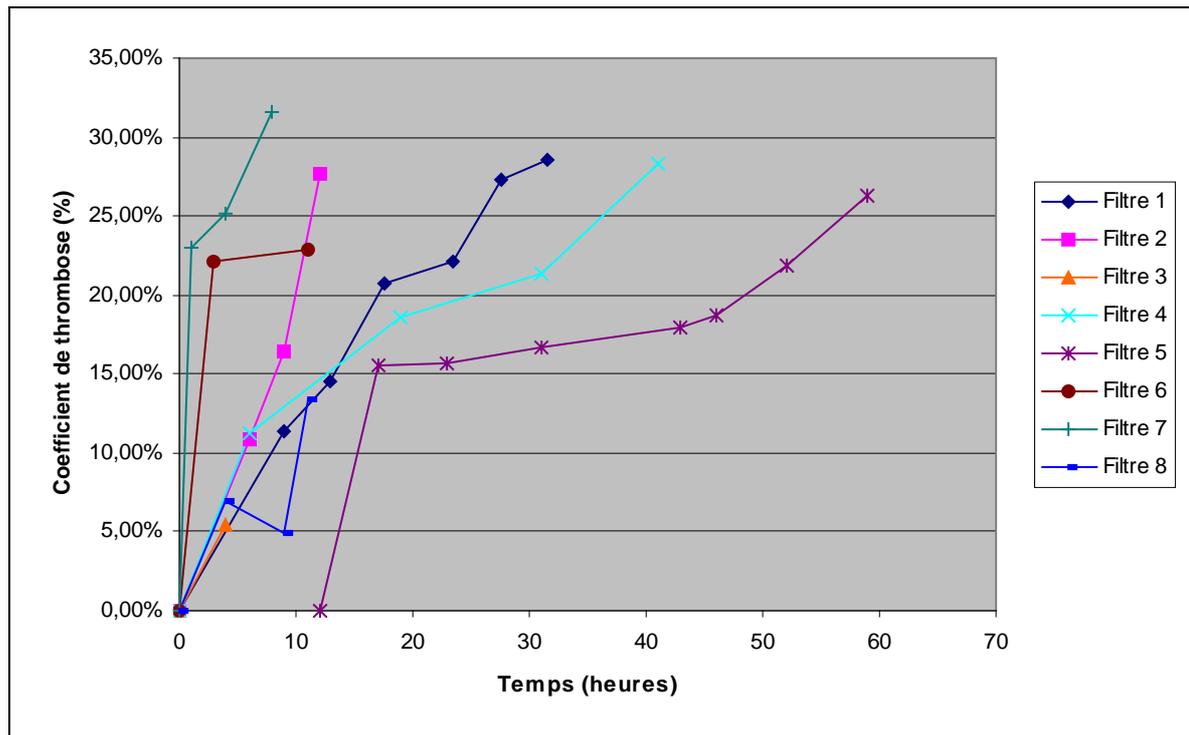
Tableau 3: Données techniques et modalités d'EERC. Les valeurs quantitatives sont exprimées en médiane (intervalle inter-quartile), les valeurs discrètes en nombre (pourcentage).

Mode d'EERC	CVVH	9 (42,9)
	CVVHDF	11 (52,4)
	HVCVVH	1 (4,8)
Restitution	Pré-dilution totale	18 (85,7)
	Post-dilution totale	1 (4,8)
Débit d'ultrafiltration (ml/kg/h)		37 (30-44,2)
Débit sanguin (ml/min)		120 (80-180)
Durée totale d'EERC/patient (heures)		121 (65,5-192,5)
Durée d'EERC/filtre (heures)		20,9 (15,8-36,7)
Nombre de filtres/patient		3 (2-9)
Site du cathéter veineux central	Fémoral	17 (70,8)
	Jugulaire interne	5 (20,8)
	Sous-clavier	1 (4,2)

3.2.3 Evolution du coefficient de thrombose en fonction du temps

Le coefficient de thrombose du filtre augmentait en fonction du temps. Cependant, son évolution semblait suivre une relation linéaire propre à chaque filtre, bien qu'étudiée chez un même patient et bien que le type de filtre utilisé et les paramètres réglés de la machine soient identiques. Les données concernant le patient 2 sont représentées par la figure 10.

Figure 10: Evolution du coefficient de thrombose en fonction du temps au sein de l'hémofiltre (patient 2)



3.2.4 Comparaison entre les groupes « Thrombose prématurée du filtre » et « Absence de coagulation du filtre »

Les filtres ont été répartis en deux groupes, selon que leur remplacement intervenait au terme de la durée de vie déterminée par le constructeur ou à la fin du traitement décidé par le médecin (groupe « Absence de coagulation de l'hémofiltre »), ou qu'ils cessaient de fonctionner du fait d'une thrombose inopinée (groupe « Thrombose prématurée de l'hémofiltre »). L'âge médian différait de manière significative entre les deux groupes ($p = 0,014$), et était plus élevé pour les filtres n'ayant pas coagulé (10,7 versus 7,9 ans). En corollaire, le poids médian était également significativement plus élevé dans ce groupe (42,1 versus 33,2 kg). En revanche, la sévérité de l'état clinique, estimée par le biais du score PRISM, et la survie dans chacun des deux groupes n'étaient pas significativement différentes ($p = 0,977$ et $p = 0,138$ respectivement). Concernant les modalités techniques, le débit d'ultrafiltration était plus élevé et le débit sanguin était moindre dans le groupe de filtres ayant thrombosé prématurément ($p = 0,032$ et $p < 0,03$). La fraction de filtration était nettement plus élevée dans le groupe de filtres ayant coagulé précocement (54,5% en moyenne versus 30,8%,

$p < 0,0001$). Il n'y avait pas de différence significative concernant le mode d'épuration extra-rénale choisi ou le site du cathéter veineux central.

Les coefficients de thrombose ont été calculés pour chaque hémofiltre selon la méthode explicitée dans le paragraphe 3.2. Pour le groupe «Thrombose prématurée de l'hémofiltre », comprenant 49 filtres, le coefficient de thrombose moyen était de 22% (écart-type = 15,6). 95% des circuits coagulaient pour un coefficient $\leq 50,8\%$. Dans le groupe « Absence de coagulation de l'hémofiltre », comprenant 41 filtres, le coefficient de thrombose moyen à l'arrêt du traitement était de 23% (écart-type = 12,9). 95% des membranes avaient un coefficient de thrombose $\leq 47,2\%$. La comparaison des coefficients de thrombose à l'arrêt du fonctionnement de la machine ne révélait pas de différence significative entre les deux groupes ($p = 0,538$). De même, on ne notait pas de différence significative entre les valeurs de Ptm, de perte de charge et d'hématocrite à l'arrêt du traitement entre les deux groupes. Les valeurs sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4: Comparaison de facteurs épidémiologiques et des paramètres d'EERC entre les groupes "Thrombose prématurée de l'hémofiltre" et "Absence de coagulation de l'hémofiltre". Les valeurs quantitatives sont exprimées en moyenne (écart-type). Un $p < 0,05$ est considéré comme significatif.

	Thrombose prématurée du filtre	Absence de coagulation du filtre	<i>P</i>
Age (ans)	7,9 (5,8)	10,7 (3,8)	<i>0,014</i>
Poids (kg)	33,2 (23,1)	42,1 (16,9)	<i>0,015</i>
Score PRISM	9,4 (5,6)	8,3 (4,8)	0,977
Mode d'EERC ¹	-	-	0,854 †
Survie ²	-	-	0,138 †
Site du cathéter veineux central ³	-	-	0,218 †
Débit d'ultrafiltration (ml/kg/h)	37,8 (9,1)	33,4 (7,8)	<i>0,032</i>
Fraction de filtration (%)	54,5 (33,7)	30,8 (16,4)	<i>< 0,0001</i>
Débit sanguin (ml/min)	121,4 (54,8)	171,2 (60,2)	<i>< 0,03</i>
Ptm (mmHg)	120 (93,5)	134,7 (88,8)	0,555
Perte de charge (mmHg)	77,5 (81,1)	59,5 (43,9)	0,229
Hématocrite (%)	27,2 (4,6)	26,5 (5,0)	0,535
Coefficient de thrombose (%)	22,2 (15,6)	23,0 (12,9)	0,538

¹ : CVVH ou CVVHDF

² : survie ou décès

³ : fémoral ou jugulaire interne

† : test du χ^2

Une recherche de corrélation entre le coefficient de thrombose, les données épidémiologiques et les paramètres techniques et biologiques relevés dans le groupe « Thrombose prématurée de l'hémodiffusion » a été réalisée. Le coefficient de thrombose est logiquement corrélé de manière significative avec la Ptm et la perte de charge, puisque ces données entrent en compte dans sa formule de calcul. Il n'est corrélé ni avec le débit d'ultrafiltration, ni le débit sanguin, ni le poids, ni la survie. En revanche, la survie est corrélée avec le poids du patient ($p = 0,014$), le débit d'ultrafiltration et le débit sanguin. La survie est également corrélée de manière significative avec le taux d'hématocrite ($p = 0,016$). Les valeurs sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5: Corrélation du coefficient de thrombose avec les données épidémiologiques et les paramètres techniques dans le groupe « Thrombose prématurée de l'hémodiffusion ». r^2 : coefficient de détermination de Spearman. Un $p < 0,05$ est considéré comme significatif.

		Coefficient de thrombose	Poids	Survie
Poids	r^2	0,001	-	0,122
	p	0,839	-	0,014
Survie	r^2	0,033	0,122	-
	p	0,211	0,014	-
Débit d'ultrafiltration	r^2	0,017	0,020	0,354
	p	0,368	0,328	<0,0001
Débit sanguin	r^2	0,000	0,789	0,310
	p	0,954	<0,0001	<0,0001
Ptm	r^2	0,359	0,337	0,000
	p	0,001	0,002	0,914
Perte de charge	r^2	0,395	0,015	0,014
	p	<0,0001	0,402	0,420
Hématocrite	r^2	0,040	0,025	0,117
	p	0,165	0,273	0,016

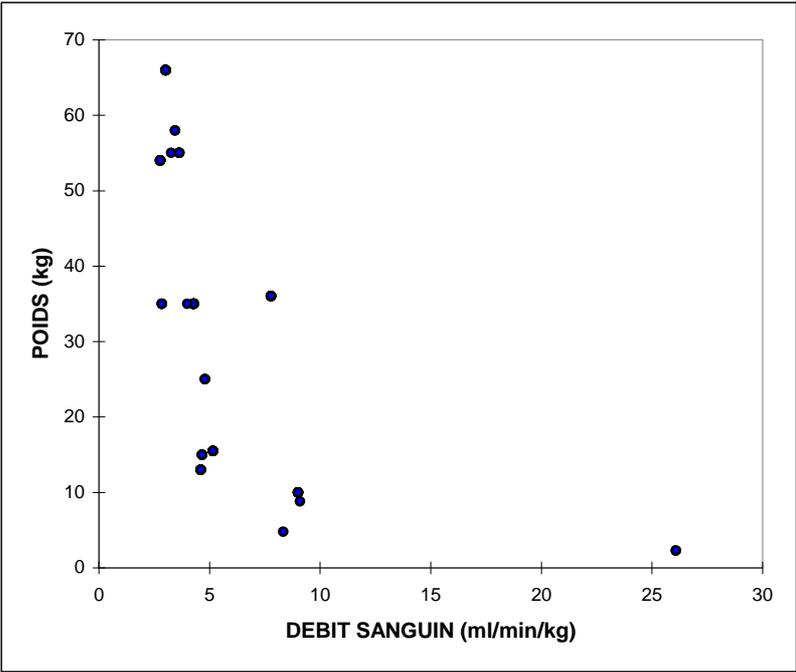
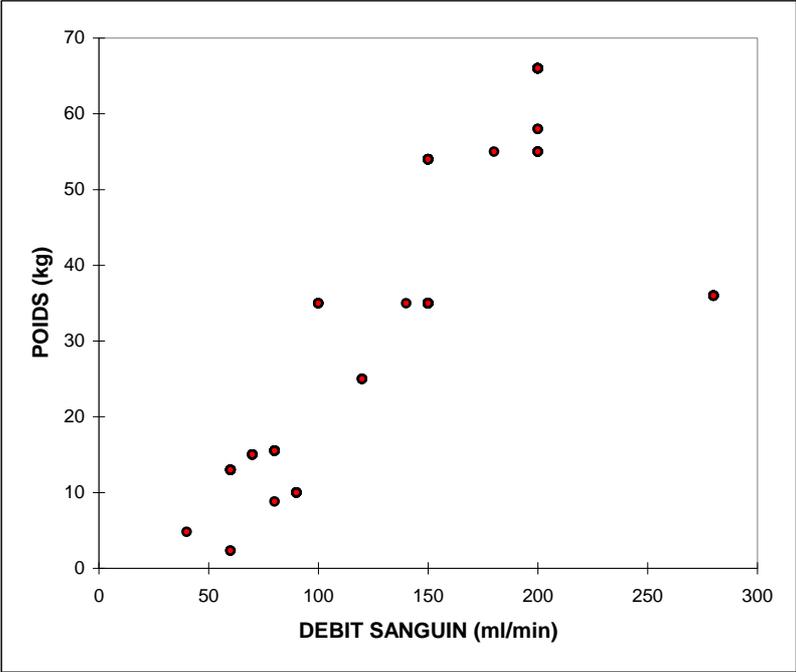
Dans le groupe « Absence de thrombose de l'hémofiltre », le coefficient de thrombose est également corrélé de manière significative avec la Ptm, la perte de charge et le taux d'hématocrite. Il n'est corrélé ni avec le débit d'ultrafiltration, ni le débit sanguin, ni le poids, ni la survie. La survie n'est corrélée avec aucun des facteurs étudiés. Les valeurs sont résumées dans le tableau 6.

Tableau 6: Corrélation du coefficient de thrombose avec les données épidémiologiques et les paramètres techniques dans le groupe « Absence de coagulation de l'hémofiltre ». r^2 : coefficient de détermination de Spearman. Un $p < 0,05$ est considéré comme significatif.

		Coefficient de thrombose	Poids	Survie
Poids	r^2	0,032	-	0,075
	p	0,260	-	0,083
Survie	r^2	0,001	0,075	-
	p	0,858	0,083	-
Débit d'ultrafiltration	r^2	0,010	0,072	0,002
	p	0,543	0,090	0,808
Débit sanguin	r^2	0,005	0,627	0,089
	p	0,661	<0,0001	0,059
Ptm	r^2	0,280	0,238	0,005
	p	0,001	0,003	0,684
Perte de charge	r^2	0,229	0,243	0,007
	p	0,002	0,001	0,591
Hématocrite	r^2	0,112	0,049	0,000
	p	0,033	0,166	0,905

Par ailleurs, une recherche de corrélation a été réalisée pour tous les filtres (n = 90) entre le poids (en kg) et le débit sanguin (en ml/min), puis entre le poids (en kg) et le débit sanguin rapporté au poids (en ml/min/kg), révélant un $p < 0,0001$ très significatif pour les deux tests. Les résultats sont représentés par la figure 11.

Figure 11: Corrélation entre le poids du patient (en kg) et les débits sanguins (en ml/min et en ml/min/kg).



3.3 Discussion

La capacité à prédire la coagulation d'un circuit en CVVH ou CVVHDF est un enjeu primordial dans les services de réanimation, adultes ou pédiatriques. En effet, l'arrêt inopiné de la machine, dû à la thrombose du circuit, entraîne la perte du volume sanguin qu'il contient et conduit à une absence de suppléance rénale pendant le délai de mise en place de la nouvelle membrane, ce qui est délétère pour le patient (14). De plus, ces évènements augmentent les coûts du service en terme de matériel à usage unique et de temps infirmier (12, 15). L'identification des facteurs favorisant une coagulation précoce du circuit et la définition d'un coefficient de thrombose de l'hémofiltre, dont l'augmentation serait prédictive d'un arrêt imminent du fonctionnement de la machine, permettrait donc d'améliorer la stratégie thérapeutique, de diminuer la charge financière du service, et de réaliser une épargne transfusionnelle substantielle pour le patient. Bien que le coefficient de thrombose calculé dans notre étude semblait augmenter de manière linéaire en fonction du temps, nous n'avons pas pu démontrer de différence significative entre les valeurs concernant les filtres ayant coagulé prématurément et ceux étant arrivés au terme de leur durée de vie ou de la durée de traitement prévue. Nous n'avons donc pas pu déterminer de seuil critique de thrombose. Cependant, nous avons relevé des particularités épidémiologiques et techniques au sein du groupe de filtres ayant coagulé prématurément, qui permettraient d'expliquer en partie la survenue de ces évènements indésirables.

Concernant notre population d'enfants traités par CVVH ou CVVHDF en Réanimation Pédiatrique à l'Hôpital d'Enfants de Nancy, comprenant 21 patients, nous remarquons que l'âge médian était relativement élevé (8,8 ans), avec des extrêmes allant de 3 jours à 17,3 ans. En effet, la plupart des études publiées rapportent un âge médian ou moyen de 1,4 à 3,2 ans (2-3, 5, 12). La proportion des enfants de moins de 1 an, classiquement décrits comme les plus fragiles, était de 14,3% (soit 3 patients) dans notre étude. Le poids médian (35 kg) était par conséquent lui aussi assez élevé dans notre série. La mortalité globale était de 19%, proche de la valeur de mortalité attendue, calculée d'après les scores PRISM des patients (17,2%). Ces chiffres sont faibles comparés à ceux publiés dans la littérature, de 31,1 à 73% (1-3, 5, 12, 22). Ceci s'explique probablement par le recrutement particulier du service, qui n'accueille aucun enfant en post-opératoire de chirurgie cardiaque, et par la politique d'initiation des traitements par EERC, qui sont utilisées dans des indications étendues (syndrome hémolytique et urémique par exemple). En effet, les suites opératoires de chirurgie

cardiaque représentent 41,5% des indications d'EERC dans l'étude de Fernandez et al., et de 40 à 60% dans celle de Pichler et al.. Onze patients seulement ont été hémofiltrés en raison d'un SHU sur une durée de 20 ans pour Pichler et al (2, 5).

Dans notre étude, l'indication principale du traitement par EERC était la survenue d'une insuffisance rénale aiguë (85,7% des cas), le plus souvent dans le cadre d'une défaillance multi-viscérale et/ou d'un choc septique (38,1%). Cependant, un syndrome hémolytique et urémique était la cause de la défaillance rénale dans plus de 23% des cas. Cette pathologie engendre peu de décès de nos jours, ce qui peut expliquer le taux élevé de survie dans notre série. Il est intéressant de noter que les enfants traités par EERC étaient atteints d'une pathologie tumorale ou avaient été traités par allogreffe de moelle osseuse dans près de 38% des cas. Une erreur innée du métabolisme entraînant une hyperammoniémie et/ou une acidose métabolique sévère était l'indication d'une hémofiltration pour 2 enfants (soit 9,2% des cas), ce qui est relativement important compte-tenu de la courte durée du recueil (30 mois) en regard de la rareté de ces pathologies. En effet, un seul cas de déficit concernant le cycle de l'urée est mentionné dans l'étude de Smoyer et al., et Pichler et al. mentionnent 9 cas d'enfants porteurs d'une erreur innée du métabolisme en 20 ans (5, 7). Ceci s'explique probablement par le fait que l'Hôpital d'Enfants de Nancy est un centre régional de référence des maladies métaboliques, et qu'il s'agit du seul établissement pouvant traiter des enfants par ce type de technique en région lorraine.

La coagulation prématurée de l'hémofiltre est le talon d'Achille des techniques d'EERC. De nombreuses études ont été publiées concernant les méthodes d'anticoagulation susceptibles de prolonger la durée de vie du circuit, mais il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude portant sur l'influence de la viscosité sanguine sur la thrombose du filtre au cours des techniques d'hémofiltration, encore moins en pédiatrie (13, 58, 60-61, 63, 71). Or, il est important de rappeler que l'anticoagulation n'a pas d'effet sur la viscosité sanguine, qui est une grandeur physique indépendante de l'activation de la cascade de coagulation (75). Un des objectifs de notre travail était d'étudier l'impact de la viscosité sanguine sur la durée de vie du circuit. Nous avons pour cela calculé un coefficient de thrombose, dérivé de la formule de Poiseuille-Hagen, afin de déterminer le rayon (ou la surface) de la membrane restant actif lors de l'arrêt de la machine, qu'il soit volontaire ou inopiné par la thrombose du filtre. La viscosité sanguine était approximée en fonction du taux d'hématocrite du patient, facteur ayant le plus de poids dans son calcul (86). Ce coefficient de thrombose augmentait bien en fonction du temps, selon une relation qui semblait linéaire, mais dont la pente était

éminemment variable d'un filtre à l'autre, même si le type de bobine, les paramètres réglés de la machine et le patient restaient inchangés (figure 10). De plus, la comparaison des coefficients de thrombose à l'arrêt de la machine entre le groupe de filtres ayant coagulé précocement et le groupe de filtres étant arrivé au terme du traitement ne révélait pas de différence statistiquement significative ($p = 0,538$). De manière logique, ce coefficient de thrombose était fortement corrélé à la perte de charge ($p < 0,0001$), puisque cette valeur entrait en compte pour son calcul, mais également à la Ptm ($p = 0,001$), dont l'augmentation est un indicateur classique de la coagulation intra-filtre (17). Nous n'avons pas noté de différence significative entre les taux d'hématocrite des deux groupes ($p = 0,535$). De même, le taux d'hématocrite du patient n'interférait pas avec la durée de vie du filtre dans l'étude de Stefanidis et al. (96). Il est donc probable que le taux d'hématocrite en lui-même, et par conséquent la viscosité sanguine, ne soit pas le facteur primordial dans la survenue d'une thrombose inopinée de l'hémofiltre.

En revanche, il existait une différence significative entre les groupes « Thrombose prématurée de l'hémofiltre » et « Absence de coagulation du filtre » concernant le débit sanguin, plus élevé pour les filtres n'ayant pas coagulé (171,2 ml/min en moyenne, contre 121,4 ml/min), et le débit d'ultrafiltration, plus faible dans ce même groupe (33,4 ml/kg/h versus 37,8 ml/kg/h). La fraction de filtration moyenne était quant à elle nettement supérieure dans le groupe de filtres ayant thrombosé prématurément (54,5%, $p < 0,0001$). Or, les bas débits sanguins dans le circuit et un débit d'ultrafiltration trop élevé, aboutissant à une fraction de filtration $> 25\%$, sont des facteurs reconnus de réduction de la durée de vie de l'hémofiltre, ce qui concorde avec nos résultats (12, 15, 53, 55). Nous pouvons donc présumer qu'un facteur important de la réduction de la longévité du circuit dans notre série a été une absence d'optimisation dans les réglages des paramètres de la machine, soit parce-que le débit sanguin était trop faible, soit parce-que la fraction de filtration dépassait le seuil recommandé de 25%.

De plus, nos calculs révèlent une corrélation significative entre le poids du patient et le débit sanguin, qu'il soit exprimé en ml/min ou rapporté au poids (en ml/min/kg) (figure 11). Nous pouvons donc en déduire que les cathéters posés étaient suffisamment larges pour permettre le passage d'un flux sanguin adéquat, et que les fractions de filtrations excessives observées étaient dues à des réglages inadéquats. Ainsi, il est primordial d'adapter les paramètres réglés de l'appareil au cours d'une EERC en fonction des variations du taux

d'hématocrite du patient, notamment en cas de transfusion de produits sanguins labiles (culots érythrocytaires).

Une autre méthode permettant de réduire l'hémoconcentration résultante de l'ultrafiltration est d'injecter le soluté de réinjection en amont du filtre (pré-dilution), ce qui a été réalisé pour pratiquement tous les patients de notre étude (un seul patient a été hémofiltré avec un mode post-dilution total) (53).

Le site du cathéter veineux central ne semblait pas avoir d'incidence sur la durée de vie du circuit dans notre étude ($p = 0,218$), contrairement à des travaux déjà publiés, où la localisation jugulaire interne était corrélée à une durée de vie prolongée du filtre (15, 57). Cependant, il existait une forte proportion de cathéters fémoraux dans notre population (70,8%) par rapport aux cathéters jugulaires internes (20,8%). Le site sous-clavier était quant à lui utilisé de manière anecdotique (un patient).

L'utilisation de la technique de CVVHDF était légèrement plus fréquente (52,4%) que la CVVH (42,9%) dans notre série. Un seul patient a reçu un traitement par hémofiltration à haut volume dans le cadre d'un choc septique réfractaire. Nous n'avons démontré aucune différence statistiquement significative concernant le mode d'EERC ($p = 0,854$), tandis que plusieurs études révélaient une supériorité de la CVVHDF sur la CVVH en terme de longévité du circuit, probablement du fait d'une moindre hémoconcentration (12, 15).

Le poids des patients (et en corollaire leur âge), semblait être un paramètre important influençant la durée de vie de l'hémofiltre dans notre population. En effet, le poids moyen des enfants était significativement plus élevé pour les circuits étant arrivés au terme du traitement sans incident (42,1 versus 33,1 kg, $p = 0,015$). Selon Del Castillo et al., la durée de vie du circuit serait plus longue pour les enfants pesant plus de 10 kg et âgés de plus d'un an. L'hypothèse avancée est l'utilisation de cathéters de calibre plus large et de membranes ayant une surface plus étendue (12). Comme cela était attendu, le poids était fortement corrélé dans nos résultats au débit sanguin ($p < 0,0001$), puisque celui-ci est défini selon le poids du patient à traiter. Il en résulte une corrélation entre le poids et la Ptm, puisque la Ptm dépend en partie de la pression hydrostatique exercée dans le compartiment sanguin de l'hémofiltre, donc du débit sanguin qui y circule. En revanche, le poids était également corrélé de manière surprenante à la survie, de sorte que plus celui-ci était élevé, meilleur était le pronostic ($p = 0,014$), mais uniquement dans le groupe « Thrombose prématurée de l'hémofiltre ». Plusieurs

études mentionnent le poids (et l'âge) des patients comme un facteur pronostic majeur. En effet, la mortalité reste très élevée parmi les enfants les plus jeunes: près de 88% parmi les enfants âgés de moins de 1 an pour Pichler et al.. Fernandez et al. mentionnent un odds ratio de 1,24 pour les patients dont l'âge est inférieur à 1 an (2, 5).

Le débit d'ultrafiltration médian utilisé dans notre série était de 37 ml/kg/h, les extrêmes allant de 20 à 70 ml/kg/h. En réanimation pédiatrique, il est d'usage d'utiliser une dose standard de 35 ml/kg/h environ, par extrapolation des données recueillies chez les adultes (97). Par ailleurs, le débit d'ultrafiltration était fortement corrélé à la survie dans le groupe « Thrombose prématurée de l'hémofiltre » ($p < 0,0001$), mais pas dans le groupe « Absence de coagulation du filtre ». Dans la littérature, certains travaux ont démontré un impact bénéfique de l'augmentation de la dose d'ultrafiltration sur la survie dans des populations adultes, mais il n'existe pas d'étude équivalente en pédiatrie (6, 44). Nos résultats tendraient à démontrer le contraire. Ceci peut être expliqué par un biais de sélection dans notre population: en effet, un débit d'ultrafiltration élevé a souvent été utilisé en tant que thérapie de « sauvetage » pour les patients les plus sévèrement atteints, dont la mortalité est par conséquent plus élevée, tandis que des doses d'ultrafiltration moindres (de l'ordre de 30 à 35 ml/kg/h) ont été appliquées aux patients dont l'état clinique était moins critique et la survie meilleure (lors d'un SHU par exemple).

La durée médiane de fonctionnement du circuit d'hémofiltration était de 20,9 heures dans notre série, ce qui est relativement court comparé aux chiffres publiés dans la littérature concernant les populations pédiatriques (31 heures en moyenne pour Del Castillo et al.), mais plus proche des valeurs obtenues dans les séries adultes (19,62 heures en moyenne pour Baldwin et al.) (12, 55). Ceci pourrait s'expliquer par une nette différence entre les débits d'ultrafiltration (inférieur à 25 ml/kg/h pour la majorité des enfants dans l'étude de Del Castillo et al. versus 37 ml/kg/h en moyenne dans notre population) et les fractions de filtration (inférieure à 10% dans la plupart des cas pour Del Castillo et al. contre 43,7% en moyenne dans notre étude) (12).

Notre étude présente cependant des limites, pouvant expliquer que certaines de nos hypothèses ne se soient pas vérifiées. En effet, concernant les principes physiques régissant l'écoulement des fluides, nous avons admis que le sang suivait la loi de Poiseuille-Hagen au sein du circuit d'hémofiltration. Or, cette loi est établie pour un écoulement laminaire, ce qui

n'est pas le cas en tout point du circuit, et pour un fluide réel, alors que le sang est un liquide non newtonien, dont la viscosité n'est pas constante. De plus, le débit sanguin réel au sein de l'hémodiffuseur à l'instant t ne peut être déterminé de manière précise, tant ses variations sont rapides.

Le recueil des données s'est échelonné sur une courte durée (30 mois), et il s'agit d'une étude rétrospective et unicentrique. Les seuls protocoles utilisés sont donc ceux du service de Réanimation Pédiatrique de l'Hôpital d'Enfants de Nancy, notamment en terme d'anticoagulation et d'indications de traitement. Bien que les pratiques et les machines utilisées (Prisma et Prismaflex) aient évolué sur cette courte période, il est difficile de déterminer s'il y a eu un effet en terme de morbidité et de mortalité dans la population des enfants traités. Nous déplorons également le grand nombre de données manquantes ou inexploitables dans notre série, inhérent à son caractère rétrospectif.

Cependant, nous avons tout de même pu réunir les données concernant 90 hémodiffuseurs, ce qui est relativement conséquent pour une étude concernant une population d'enfants. De plus, il existe peu de publications traitant de la durée de vie d'un circuit en hémodiffusion pédiatrique et des facteurs prédisposant à sa réduction.

Il serait probablement intéressant de poursuivre cette étude de manière prospective, sur un échantillon plus vaste, afin de conforter les premiers résultats exposés dans ce travail, ou de mettre en évidence d'autres facteurs de risque de coagulation précoce du filtre que nous n'aurions pas étudiés ici.

CONCLUSION

La prolongation de la durée de vie du circuit et la reconnaissance des facteurs favorisant la thrombose précoce de l'hémofiltre sont des enjeux majeurs pour tout soignant utilisant les techniques d'EERC en réanimation. En effet, l'arrêt inopiné de la machine, dû à une coagulation prématurée de l'hémofiltre engendre des arrêts de traitement délétères pour le patient, ainsi qu'une spoliation sanguine non négligeable, d'autant plus que celui-ci est de faible poids. De plus, les coûts pour le service en terme de matériel à usage unique et de temps infirmier sont également à prendre en compte.

Bien que le coefficient de thrombose choisi dans notre étude ne semble pas être prédictif de la coagulation de l'hémofiltre, nous avons pu déterminer certains facteurs prédisposant à la survenue précoce de cet événement indésirable, tels qu'un bas débit sanguin dans le circuit, mais surtout une fraction de filtration excessive par rapport aux recommandations actuelles, probablement induite par une inadéquation des paramètres réglés de l'appareil d'hémofiltration compte-tenu de l'objectif thérapeutique visé et des variations du taux d'hématocrite du patient.

De plus, le poids des patients semble être un paramètre primordial dans la détermination des facteurs de risque de thrombose de la membrane, puisqu'en découlent le calibre de la voie veineuse utilisable et le débit sanguin réglé. En conséquence, les enfants les jeunes (donc de plus faible poids), restent particulièrement exposés aux complications inhérentes aux techniques d'EERC, alors qu'ils y sont plus vulnérables.

Ainsi nos résultats plaident pour une amélioration des pratiques et un renforcement de la formation continue des soignants quant à l'utilisation des traitements par EERC, très efficaces mais générateurs d'une iatrogénie non négligeable et parfois lourde de conséquences, d'autant plus en pédiatrie.

INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1: Données épidémiologiques.....	51
Tableau 2: Diagnostic à l'entrée dans le service et indication de traitement par EERC retenue	52
Tableau 3: Données techniques et modalités d'EERC	53
Tableau 4: Comparaison de facteurs épidémiologiques et des paramètres d'EERC entre les groupes "Thrombose prématurée de l'hémofiltre" et "Absence de coagulation de l'hémofiltre"	55
Tableau 5: Corrélation du coefficient de thrombose avec les données épidémiologiques et les paramètres techniques dans le groupe « Thrombose prématurée de l'hémofiltre ».....	56
Tableau 6: Corrélation du coefficient de thrombose avec les données épidémiologiques et les paramètres techniques dans le groupe « Absence de coagulation de l'hémofiltre ».....	57
Figure 1: Principe physique de diffusion	24
d'après http://www.sfdial.org	
Figure 2: Principe physique de convection	25
d'après http://www.sfdial.org	
Figure 3: Architecture d'un filtre capillaire en hémofiltration.....	28
d'après Chhor V, Journois D. Hémofiltration. In: SAS EM, editor. Encyclopédie Médico- Chirurgicale; 2009. p. 36-920-B-10	

Figure 4: Montage d'un circuit en CVVHDF	28
d'après Chhor V, Journois D. Hémofiltration. In: SAS EM, editor. Encyclopédie Médico-Chirurgicale; 2009. p. 36-920-B-10	
Figure 5: La force F s'exerce sur la lame liquidienne, l'entraînant à une vitesse v.....	39
Figure 6: Profil de l'écoulement du sang dans un tube	39
d'après Boisseau M-R. Hémo-rhéologie et cardiologie. Concept, physiopathologie, applications aux affections cardiologiques. In: SAS EM, editor. Encyclopédie Médico-Chirurgicale; 2005	
Figure 7: Influence des variations du taux d'hématocrite sur la viscosité du sang total. 42	
d'après Eckmann DM, Bowers S, Stecker M, Cheung AT. Hematocrit, volume expander, temperature, and shear rate effects on blood viscosity. Anesth Analg. 2000 Sep;91(3):539-45	
Figure 8: Influence de la température et du taux de cisaillement sur la viscosité du sang total	44
d'après Eckmann DM, Bowers S, Stecker M, Cheung AT. Hematocrit, volume expander, temperature, and shear rate effects on blood viscosity. Anesth Analg. 2000 Sep;91(3):539-45	
Figure 9: Viscosimètre de type Couette, principe (A) et appareil (B)	46
A: d'après membres.multimania.fr/hydrobarrage/viscosite.htm	
B: d'après www.hellopro.fr/mesures-rheologiques	
Figure 10: Evolution du coefficient de thrombose en fonction du temps au sein de l'hémofiltre (patient 2)	54
Figure 11: Corrélation entre le poids du patient (en kg) et les débits sanguins (en ml/min et en ml/min/kg).....	58

BIBLIOGRAPHIE

1. Goldstein SL, Currier H, Graf C, Cosio CC, Brewer ED, Sachdeva R. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics*. 2001 Jun;107(6):1309-12.
2. Fernandez C, Lopez-Herce J, Flores JC, Galaviz D, Ruperez M, Brandstrup KB, et al. Prognosis in critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol*. 2005 Oct;20(10):1473-7.
3. Meyer RJ, Brophy PD, Bunchman TE, Annich GM, Maxvold NJ, Mottes TA, et al. Survival and renal function in pediatric patients following extracorporeal life support with hemofiltration. *Pediatr Crit Care Med*. 2001 Jul;2(3):238-42.
4. Saito A. Current progress in blood purification methods used in critical care medicine. *Contrib Nephrol*. 2010;166:100-11.
5. Pichler G, Rodl S, Mache C, Trop M, Ring E, Zobel G. Two decades' experience of renal replacement therapy in paediatric patients with acute renal failure. *Eur J Pediatr*. 2007 Feb;166(2):139-44.
6. Maclaren G, Butt W. Controversies in paediatric continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med*. 2009 Apr;35(4):596-602.
7. Smoyer WE, McAdams C, Kaplan BS, Sherbotie JR. Determinants of survival in pediatric continuous hemofiltration. *J Am Soc Nephrol*. 1995 Nov;6(5):1401-9.
8. Ponikvar R. Blood purification in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Jul;18 Suppl 5:v63-7.
9. Zobel G, Rodl S, Urlesberger B, Kuttig-Haim M, Ring E. Continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Kidney Int Suppl*. 1998 May;66:S169-73.
10. Zobel G, Ring E, Kuttig M, Grubbauer HM. Five years experience with continuous extracorporeal renal support in paediatric intensive care. *Intensive Care Med*. 1991;17(6):315-9.
11. Barletta JF, Barletta GM, Brophy PD, Maxvold NJ, Hackbarth RM, Bunchman TE. Medication errors and patient complications with continuous renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol*. 2006 Jun;21(6):842-5.
12. del Castillo J, Lopez-Herce J, Cidoncha E, Urbano J, Mencia S, Santiago MJ, et al. Circuit life span in critically ill children on continuous renal replacement treatment: a prospective observational evaluation study. *Crit Care*. 2008;12(4):R93.
13. Baldwin I, Tan HK, Bridge N, Bellomo R. Possible strategies to prolong circuit life during hemofiltration: three controlled studies. *Ren Fail*. 2002 Nov;24(6):839-48.
14. Cutts MW, Thomas AN, Kishen R. Transfusion requirements during continuous veno-venous haemofiltration: -the importance of filter life. *Intensive Care Med*. 2000 Nov;26(11):1694-7.

15. Joannidis M, Oudemans-van Straaten HM. Clinical review: Patency of the circuit in continuous renal replacement therapy. *Crit Care*. 2007;11(4):218.
16. Masson, editor. *Urgences et soins intensifs pédiatriques*. 2e ed; 2007.
17. Holt AW, Bierer P, Bersten AD, Bury LK, Vedig AE. Continuous renal replacement therapy in critically ill patients: monitoring circuit function. *Anaesth Intensive Care*. 1996 Aug;24(4):423-9.
18. Kramer P, Wigger W, Rieger J, Matthaer D, Scheler F. [Arteriovenous haemofiltration: a new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics]. *Klin Wochenschr*. 1977 Nov 15;55(22):1121-2.
19. Burchardi H. History and development of continuous renal replacement techniques. *Kidney Int Suppl*. 1998 May;66:S120-4.
20. Lieberman KV, Nardi L, Bosch JP. Treatment of acute renal failure in an infant using continuous arteriovenous hemofiltration. *J Pediatr*. 1985 Apr;106(4):646-9.
21. Ronco C, Brendolan A, Bragantini L, Chiaramonte S, Fabris A, Feriani M, et al. Treatment of acute renal failure in the newborn by continuous arteriovenous hemofiltration. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1985;31:634-8.
22. Flynn JT. Choice of dialysis modality for management of pediatric acute renal failure. *Pediatr Nephrol*. 2002 Jan;17(1):61-9.
23. Vinsonneau C, Benyamina M. Quelles techniques pour le traitement de la défaillance rénale aiguë en réanimation? *Réanimation*. 2009;397-406.
24. Chhor V, Journois D. Hémofiltration. In: SAS EM, editor. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*; 2009. p. 36-920-B-10.
25. Forni LG, Hilton PJ. Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. *N Engl J Med*. 1997 May 1;336(18):1303-9.
26. Merrill RH. The technique of slow continuous ultrafiltration. Steps to maintain fluid balance without hemodynamic instability. *J Crit Illn*. 1991 Mar;6(3):289-94.
27. Meyer MM. Renal replacement therapies. *Crit Care Clin*. 2000 Jan;16(1):29-58, v.
28. Nalesso F, Garzotto F, Ronco C. Technical aspects of extracorporeal ultrafiltration: mechanisms, monitoring and dedicated technology. *Contrib Nephrol*. 2010;164:199-208.
29. Mehta RL. Continuous renal replacement therapy in the critically ill patient. *Kidney Int*. 2005 Feb;67(2):781-95.
30. Clark WR, Turk JE, Kraus MA, Gao D. Dose determinants in continuous renal replacement therapy. *Artif Organs*. 2003 Sep;27(9):815-20.
31. Journois D, Israel-Biet D, Pouard P, Rolland B, Silvester W, Vouhe P, et al. High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology*. 1996 Nov;85(5):965-76.

32. Adrie C, Monchi M. Hémo­filtra­tion à haut volume dans les chocs inflammatoires: intérêts et dangers potentiels. *Réanimation*. 2005;528-33.
33. Vinsonneau C, Cariou A, Dhainaut JF. Hémo­filtra­tion et choc septique: impact hémodynamique. *Réanimation*. 2003:102-8.
34. Cornejo R, Downey P, Castro R, Romero C, Regueira T, Vega J, et al. High-volume hemo­filtra­tion as salvage therapy in severe hyperdynamic septic shock. *Intensive Care Med*. 2006 May;32(5):713-22.
35. Laurent I, Adrie C, Vinsonneau C, Cariou A, Chiche JD, Ohanessian A, et al. High-volume hemo­filtra­tion after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Aug 2;46(3):432-7.
36. Schiffel H, Lang SM, König A, Strasser T, Haider MC, Held E. Biocompatible membranes in acute renal failure: prospective case-controlled study. *Lancet*. 1994 Aug 27;344(8922):570-2.
37. Hakim RM, Wingard RL, Parker RA. Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med*. 1994 Nov 17;331(20):1338-42.
38. Schetz M, Ferdinande P, Van den Berghe G, Verwaest C, Lauwers P. Removal of pro-inflammatory cytokines with renal replacement therapy: sense or nonsense? *Intensive Care Med*. 1995 Feb;21(2):169-76.
39. Ronco C. Continuous arterio-venous hemo­filtra­tion: optimization of technical procedures and new directions. *Adv Exp Med Biol*. 1989;260:167-79.
40. Canaud B, Martin K, Nguessan C, Klouche K, Leray-Loragues H, Beraud JJ. Vascular access for extracorporeal renal replacement therapies in the intensive care unit in clinical practice. *Contrib Nephrol*. 2001(132):266-82.
41. Bellomo R, Ronco C. Renal replacement therapy in the intensive care unit. *Crit Care Resusc*. 1999 Mar;1(1):13-24.
42. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2007 May;71(10):1028-35.
43. Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL, Pettignano R, Merritt RK, Heard ML, et al. Fluid overload before continuous hemo­filtra­tion and survival in critically ill children: a retrospective analysis. *Crit Care Med*. 2004 Aug;32(8):1771-6.
44. Gillespie RS, Seidel K, Symons JM. Effect of fluid overload and dose of replacement fluid on survival in hemo­filtra­tion. *Pediatr Nephrol*. 2004 Dec;19(12):1394-9.
45. Naik SK, Knight A, Elliott MJ. A successful modification of ultrafiltration for cardiopulmonary bypass in children. *Perfusion*. 1991;6(1):41-50.
46. Hmiel SP, Martin RA, Landt M, Levy FH, Grange DK. Amino acid clearance during acute metabolic decompensation in maple syrup urine disease treated with continuous venovenous hemodialysis with filtration. *Pediatr Crit Care Med*. 2004 May;5(3):278-81.
47. Bellomo R, Kearly Y, Parkin G, Love J, Boyce N. Treatment of life-threatening lithium toxicity with continuous arterio-venous hemo­filtra­tion. *Crit Care Med*. 1991 Jun;19(6):836-7.

48. Honore P-M, Joannes-Boyau O, Collin V, Boer W, Gressens B, Janvier G. Gestion pratique de l'épuration extrarénale continue au quotidien. *Reanimation*. 2008;472-7.
49. Morgera S, Haase M, Kuss T, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Melzer C, et al. Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. *Crit Care Med*. 2006 Aug;34(8):2099-104.
50. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Feb 13;49(6):675-83.
51. Marenzi G, Bartorelli AL, Lauri G, Assanelli E, Grazi M, Campodonico J, et al. Continuous veno-venous hemofiltration for the treatment of contrast-induced acute renal failure after percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003 Jan;58(1):59-64.
52. DiCarlo JV, Alexander SR, Agarwal R, Schiffman JD. Continuous veno-venous hemofiltration may improve survival from acute respiratory distress syndrome after bone marrow transplantation or chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003 Oct;25(10):801-5.
53. Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R. Pre-dilution vs. post-dilution during continuous veno-venous hemofiltration: impact on filter life and azotemic control. *Nephron Clin Pract*. 2003;94(4):c94-8.
54. Bouman CS, de Pont AC, Meijers JC, Bakhtiari K, Roem D, Zeerleder S, et al. The effects of continuous venovenous hemofiltration on coagulation activation. *Crit Care*. 2006;10(5):R150.
55. Baldwin I, Bellomo R, Koch B. Blood flow reductions during continuous renal replacement therapy and circuit life. *Intensive Care Med*. 2004 Nov;30(11):2074-9.
56. Arakawa M, Aoike I, Sizuki Y, Gejyo F, Terada R, Sugaya H, et al. Antithrombogenicity of polyacrylonitrile-polyethyleneoxide hollow fiber membrane developed for designing an antithrombogenic continuous ultrafiltration system. *Artif Organs*. 1992 Apr;16(2):146-50.
57. Hackbarth R, Bunchman TE, Chua AN, Somers MJ, Baum M, Symons JM, et al. The effect of vascular access location and size on circuit survival in pediatric continuous renal replacement therapy: a report from the PPCRRT registry. *Int J Artif Organs*. 2007 Dec;30(12):1116-21.
58. Godier A, Samama CM. Anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Réanimation*. 2008;478-85.
59. du Cheyron D, Bouchet B, Bruel C, Daubin C, Ramakers M, Charbonneau P. Antithrombin supplementation for anticoagulation during continuous hemofiltration in critically ill patients with septic shock: a case-control study. *Crit Care*. 2006;10(2):R45.
60. Monchi M, Thebert D. Anticoagulation for acute renal replacement therapy. *Réanimation*. 2005;551-8.
61. Joannidis M, Kountchev J, Rauchenzauner M, Schusterschitz N, Ulmer H, Mayr A, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin for anticoagulation during continuous veno-venous hemofiltration: a randomized controlled crossover study. *Intensive Care Med*. 2007 Sep;33(9):1571-9.

62. McMahon LP, Chester K, Walker RG. Effects of different dialysis membranes on serum concentrations of epoetin alfa, darbepoetin alfa, enoxaparin, and iron sucrose during dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2004 Sep;44(3):509-16.
63. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet JL, Dubois B, Damas P. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med.* 2004 Feb;30(2):260-5.
64. Chadha V, Garg U, Warady BA, Alon US. Citrate clearance in children receiving continuous venovenous renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol.* 2002 Oct;17(10):819-24.
65. Vitale C, Verdecchia C, Bagnis C, Ganzaroli M, Giorcelli G, Marangella M. Effects of dermatan sulfate for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *J Nephrol.* 2008 Mar-Apr;21(2):205-12.
66. Vargas Hein O, von Heymann C, Lipps M, Ziemer S, Ronco C, Neumayer HH, et al. Hirudin versus heparin for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 2001 Apr;27(4):673-9.
67. Langenecker SA, Felfernig M, Werba A, Mueller CM, Chiari A, Zimpfer M. Anticoagulation with prostacyclin and heparin during continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med.* 1994 Nov;22(11):1774-81.
68. Kozek-Langenecker SA, Kettner SC, Oismueller C, Gonano C, Speiser W, Zimpfer M. Anticoagulation with prostaglandin E1 and unfractionated heparin during continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med.* 1998 Jul;26(7):1208-12.
69. Tong SD, Hsu LC. Non-thrombogenic hemofiltration system for acute renal failure treatment. *ASAIO J.* 1992 Jul-Sep;38(3):M702-6.
70. Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R. Continuous venovenous hemofiltration without anticoagulation. *ASAIO J.* 2004 Jan-Feb;50(1):76-80.
71. Brophy PD, Somers MJ, Baum MA, Symons JM, McAfee N, Fortenberry JD, et al. Multi-centre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Jul;20(7):1416-21.
72. Symons JM, Brophy PD, Gregory MJ, McAfee N, Somers MJ, Bunchman TE, et al. Continuous renal replacement therapy in children up to 10 kg. *Am J Kidney Dis.* 2003 May;41(5):984-9.
73. Newton I. *Principia.* 1686.
74. Poiseuille J. Recherche sur les causes du mouvement du sang dans les veines. *J Physiol Exp Pathol.* 1830;10:277-95.
75. Stuart J, Kenny MW. Blood rheology. *J Clin Pathol.* 1980 May;33(5):417-29.
76. Fahraeus R, Lindqvist T. The viscosity of the blood in narrow capillary tubes. *Am J Physiol.* 1931;96:562-8.
77. Jafari A, Zamankhan P, Mousavi SM. Numerical investigation of blood flow. Part II: In capillaries. *Commun Nonlinear Sci Numer Simulat.* 2009;14:1396-402.

78. Vaisman S, Kensey K, Cho YI. Effect of hemodialysis on whole blood viscosity. *Int J Artif Organs*. 2009 Jun;32(6):329-35.
79. Replogle RL, Meiselman HJ, Merrill EW. Clinical implications of blood rheology studies. *Circulation*. 1967 Jul;36(1):148-60.
80. Boisseau M-R. Hémorrhéologie et cardiologie. Concept, physiopathologie, applications aux affections cardiologiques. In: SAS EM, editor. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*; 2005.
81. Sirs JA. The flow of human blood through capillary tubes. *J Physiol*. 1991 Oct;442:569-83.
82. Lowe GD. Blood rheology in vitro and in vivo. *Baillieres Clin Haematol*. 1987 Sep;1(3):597-636.
83. Hild DH, Myers TJ. Hyperviscosity in chronic granulocytic leukemia. *Cancer*. 1980 Sep 15;46(6):1418-21.
84. Preston FE, Sokol RJ, Lilleyman JS, Winfield DA, Blackburn EK. Cellular hyperviscosity as a cause of neurological symptoms in leukaemia. *Br Med J*. 1978 Feb 25;1(6111):476-8.
85. Reinke W, Johnson PC, Gaegtens P. Effect of shear rate variation on apparent viscosity of human blood in tubes of 29 to 94 microns diameter. *Circ Res*. 1986 Aug;59(2):124-32.
86. Rosenson RS, McCormick A, Uretz EF. Distribution of blood viscosity values and biochemical correlates in healthy adults. *Clin Chem*. 1996 Aug;42(8 Pt 1):1189-95.
87. Koenig W, Sund M, Ernst E, Mraz W, Hombach V, Keil U. Association between rheology and components of lipoproteins in human blood. Results from the MONICA project. *Circulation*. 1992 Jun;85(6):2197-204.
88. Litwin MS, Chapman K. Physical factors affecting human blood viscosity. *J Surg Res*. 1970 Sep;10(9):433-6.
89. Pries AR, Neuhaus D, Gaegtens P. Blood viscosity in tube flow: dependence on diameter and hematocrit. *Am J Physiol*. 1992 Dec;263(6 Pt 2):H1770-8.
90. Eckmann DM, Bowers S, Stecker M, Cheung AT. Hematocrit, volume expander, temperature, and shear rate effects on blood viscosity. *Anesth Analg*. 2000 Sep;91(3):539-45.
91. Lim HJ, Nam JH, Lee YJ, Shin S. Measurement of the temperature-dependent threshold shear-stress of red blood cell aggregation. *Rev Sci Instrum*. 2009 Sep;80(9):096101.
92. Otto C, Richter WO, Schwandt P. Contribution of fibrinogen and lipoproteins to plasma viscosity in hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia: evaluation by selective depletion of low-density lipoproteins or fibrinogen. *Metabolism*. 2000 Jun;49(6):810-3.
93. Blann A, Bignell A, McCollum C. von Willebrand factor, fibrinogen and other plasma proteins as determinants of plasma viscosity. *Atherosclerosis*. 1998 Aug;139(2):317-22.
94. Wink J, Vaziri ND, Barker S, Hyatt J, Ritchie C. The effect of hemodialysis on whole blood, plasma and erythrocyte viscosity. *Int J Artif Organs*. 1988 Sep;11(5):340-2.

95. Shand BI, Buttimore AL, Lynn KL, Bailey RR, Robson RA. Effect of hemodialysis and recombinant human erythropoietin on determinants of blood viscosity. *Ren Fail.* 1994;16(3):407-13.
96. Stefanidis I, Hagel J, Maurin N. Influence of coagulation parameters on filter running time during continuous venovenous hemofiltration. *Contrib Nephrol.* 1995;116:145-9.
97. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet.* 2000 Jul 1;356(9223):26-30.

VU

NANCY, le 22 février 2011

Le Président de Thèse

Professeur P. MONIN

NANCY, le 25 février 2011

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation

Mme le Professeur M.C. BÉNÉ

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/3543

NANCY, le 3 mars 2011

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME

La thrombose prématurée de l'hémodiffuseur lors de l'utilisation des techniques d'épuration extra-rénales est un des événements indésirables les plus fréquemment observés. Il en résulte des interruptions de traitement et une spoliation sanguine délétères pour le patient, ainsi qu'une augmentation des coûts pour le service. Nous avons étudié les données concernant 21 patients du service de Réanimation Pédiatrique de l'Hôpital d'Enfants de Nancy, afin de mettre en évidence des facteurs de risque de coagulation précoce du circuit et de déterminer un coefficient de thrombose de l'hémodiffuseur, prédictif de l'arrêt inopiné de la machine. Notre coefficient de thrombose, calculé à partir des pressions indiquées par l'appareil d'hémodiffusion et d'après le taux d'hématocrite du patient, reflet de la viscosité sanguine, n'était pas suffisamment pertinent. En revanche, le poids du patient, le débit sanguin au sein du circuit et surtout la fraction de filtration étaient des paramètres importants influençant la durée de fonctionnement du filtre dans notre série. Le réglage des paramètres de la machine par le clinicien, aboutissant à un débit sanguin trop faible ou à une fraction de filtration excessive, semble donc être le principal déterminant de la réduction de la durée de vie du circuit dans notre étude. Cet événement survenait plus fréquemment chez les patients de faible poids, particulièrement vulnérables aux complications de ces traitements.

Premature clotting of the filter during continuous renal replacement therapy is one of the most frequent adverse event observed. Consequences are deleterious treatment interruptions, blood loss for the patient, and increased costs for the medical service. We studied data of 21 patients of the Pediatric Intensive Care Unit of Nancy's Children Hospital, in order to highlight risk factors of early circuit's coagulation and to determine a coefficient of filter thrombosis, which could be a predictive parameter of the machine's breakdown. Our coefficient of filter thrombosis, calculated using the pressures indicated by the device and the patient's hematocrit, which reflects blood viscosity, was not sufficiently relevant. However, the patient's weight, the blood flow and especially the filtration fraction strongly influenced the duration of filter operating time in our sample. The main determinant of the circuit's life shortening in our study seems to be the settings of the hemofiltration machine by the physician, settings leading to a too low blood flow or an excessive filtration fraction. This event occurred more frequently for patients of low weight, particularly vulnerable to the complications of these treatments.

Titre en Anglais:

Predictive factors of the unexpected filter thrombosis in pediatric continuous venovenous hemofiltration.

Thèse de Médecine Spécialisée – Année 2011

Mots-clés:

Hémodiffusion, Enfant, Thrombose prématurée, Hémodiffuseur, Viscosité sanguine

Intitulé et adresse de l'UFR:

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex