



# Verrous antithrombotiques des cathéters pour hémodialyse

Justine SAILLARD – CHU de Nantes



JOURNÉES EURO-PHARMAT SAINT MALO 2017



- ▶ A quoi servent les solutions verrous?
- ▶ Bonnes pratiques
- ▶ Les différentes solutions verrous
- ▶ Analyse de la littérature: efficacité des solutions verrous





# Dysfonctionnements des cathéters veineux

- ▶ Dysfonctionnement d'un Cathéter Veineux (CV) d'hémodialyse: incapacité à atteindre et à maintenir un débit sanguin extracorporel de 300ml/min (*National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*)
  
- ▶ 2 types de dysfonctionnement:
  - ▶ Mécanique: mauvais positionnement de l'extrémité distale du cathéter au moment de la pose ou plicature le long de son trajet.
  - ▶ Mesure préventive: bonnes pratiques de positionnement
  
  - ▶ Thrombotique: thrombose partielle de la lumière interne ou formation d'un thrombus de fibrine engainant l'extrémité distale du CV.
  - ▶ Mesure préventive: anticoagulation



# Complications infectieuses

- ▶ 3 origines:
  - ▶ Exoluminales: à partir de la flore cutanée du patient (les plus fréquentes)
  - ▶ Endoluminales: lors de la manipulation du cathéter
  - ▶ Hématogènes: à partir d'un foyer bactérien à distance du cathéter et par voie sanguine
  
- ▶ Meilleure prévention = mesures d'hygiène des soins strictes et application rigoureuse des protocoles.



# Définition d'une solution verrou

- ▶ Solution instillée dans chaque lumière du cathéter après chaque séance de dialyse.
- ▶ Persistante pendant la période inter-dialytique et éliminée au début de la séance suivante. Non administrée au patient.
- ▶ Solution verrou = dispositif médical de classe III (règle 7 ou 13 Directive 93/42)
  
- ▶ Objectif principal: prévention des dysfonctionnements thrombotiques
- ▶ Objectif secondaire: lutte contre l'installation du biofilm sur les parois internes du CV et la survenue d'infections
  
- ▶ Solutions verrous commercialisées:
  - ▶ Solution de chlorure de sodium 0,9%
  - ▶ Héparine Non Fractionnée (HNF)
  - ▶ Citrate de sodium
  - ▶ TauroLock® et TauroLock-Hep®
  - ▶ TauroLock U®

# Bonnes pratiques



## ► Pas de référentiel, pas de consensus

« En l'absence d'arguments bibliographiques, il n'est pas possible de proposer une recommandation concernant l'utilisation d'un verrou héparine, d'une héparinisation en continu, d'un verrou au sérum physiologique ou d'un obturateur pour le maintien de la perméabilité du cathéter. » HAS Prévention des infections liées aux cathéters veineux périphériques – 2005

## ► Les pratiques: 2 mesures systématiquement effectuées en fin de séance de dialyse au débranchement du cathéter:

- Rinçage des lignes artérielle et veineuse du CV avec une solution de chlorure de sodium isotonique et fermeture en pression positive pour éviter le reflux de sang dans le cathéter en l'absence d'utilisation. (CCLIN Paris- Nord – Le cathétérisme veineux, recommandations pour l'élaboration de protocole de soins sur les voies veineuses - 2001)
- Instillation d'une solution verrou sur **prescription médicale** dans les branches artérielle et veineuse du CV et aspiration en début de séance suivante.

## ► En cas d'obstruction (dysfonctionnement de séance):

- Reperméabilisation par un fibrinolytique → altéplase ou urokinase.

## ► Si échec de la reperméabilisation par fibrinolytique:

- Changement de cathéter ou possibilité de dialyse en « uniponcture » si une seule voie est bouchée

# Principales solutions verrous à visée prophylactique – Chlorure de sodium 0,9%



- ▶ Action: pas d'action anticoagulante mais empêche le contact entre le sang et la paroi du cathéter et donc l'obstruction du cathéter
  
- ▶ Avantages:
  - ▶ Pas d'effet systémique dangereux
  - ▶ Existe en seringues pré-remplies
  
- ▶ Inconvénients:
  - ▶ Pas d'effets antibactérien et anticoagulant

# Principales solutions verrous à visée prophylactique – Héparine Non Fractionnée



- ▶ Action: anticoagulante par potentialisation de l'antithrombine III. Utilisation de l'HNF 1000UI/ml ou 5000UI/ml.
- ▶ Avantage: existence d'un antidote en cas de surdosage
- ▶ Inconvénients:
  - ▶ **Risque hémorragique** en cas de passage dans la circulation générale (taux moyen de 2 épisodes hémorragiques pour 1000 jours-CVC lors d'administration d'héparine 5000UI/ml décrit)[1]
  - ▶ **Thrombocytopénie induite à l'héparine (TIH)** [2;3]. Un antécédent de TIH avérée contre-indique toute utilisation ultérieure de l'héparine dans les solutions de verrouillage et **dans le circuit extra-corporel**
  - ▶ **Perturbations biologiques**: augmentation du TCA et de l'INR [4;5]
  - ▶ **Stimulation du biofilm**: formation du biofilm en présence de *S.aureus* décrit [6]

# Principales solutions verrous à visée prophylactique – Citrate de sodium



## ► Actions:

- anticoagulante : liaison au calcium. Action concentration-dépendante.
- bactéricide : chélation du calcium et du magnésium. Action concentration-dépendante.

## ► Avantages:

- Anticoagulant bactéricide sans risque de résistance bactérienne. [7] [8]

## ► Inconvénients: liés au passage systémique, toxicité concentration-dépendante [9]

- Goût métallique ressenti par le patient
- Paresthésies périphériques (seulement pour le citrate 30% et le citrate 46,7%) : disparaissent en une minute ou après réduction de 0,1ml du volume lors de l'instillation.
- Risque hémorragique en fonction de la concentration en citrate
- Risque d'hypocalcémie induisant des troubles du rythme cardiaque, allongement de l'intervalle QT

## ► Choix de la concentration de citrate de sodium

- Différentes concentrations : 4%, 30% et 46,7%
- Prudence dans l'utilisation du citrate hypertonique (respecter volume, injection lente, **verrou aspiré avant séance de dialyse**) [11] : cas de décès aux Etats-Unis
- Citrate trisodique 4% a le meilleur rapport bénéfice/risque [10] [12]



# Principales solutions verrous à visée prophylactique - TauroLock®



- ▶ Taurolidine (1,35%) + Citrate de sodium (4%)
  - ▶ Taurolidine: effet antibactérien et fongicide grâce aux dérivés méthylol qui se lieraient irréversiblement à la paroi des micro-organismes. Pas d'action anticoagulante
  - ▶ Citrate de sodium : anticoagulant
- ▶ TauroLock-Hep® (100 et 500) : Taurolidine (1,35%) + Citrate de sodium (4%) + Héparine 100 ou 500UI/ml
- ▶ Avantages:
  - ▶ Prévient la formation du biofilm bactérien [13]
  - ▶ Quid du TauroLock-Hep?
- ▶ Inconvénients:
  - ▶ Aucun EI rapporté



# Principales solutions verrous à visée prophylactique – TauroLock U<sup>®</sup>



- ▶ Taurolidine (1,35%) + citrate 4% + Urokinase 25000 UI
  - ▶ Actions: anticoagulante, antibactérienne, fibrinolytique
  
- ▶ Avantages: ?
  - ▶ Préviendrait la formation du biofilm? [13]
  
- ▶ Inconvénients:
  - ▶ Aucun EI rapporté à ce jour ( sous déclaration?)



# Les verrous à l'étude

## ► Ethanol

- Propriété antiseptique dès 40%
- Effet bactéricide et fongique dès 30 min avec éthanol 60% [14]
- Elimination du biofilm
- Faible toxicité, pas de résistance bactérienne, n'altère pas les propriétés mécaniques, chimiques et structurales du cathéter
- Données limitées, besoin d'études complémentaires, pas de DM commercialisé



# Les verrous à l'étude

- ▶ **C-MB-P:** Citrate 7% - Bleu de méthylène 0,05% - Parabène 0,165%
  - ▶ Prévient et diminue la formation du biofilm, élimine les bactéries dans la lumière du cathéter
  - ▶ Pas d'apparition de résistances bactériennes observée
  - ▶ Etude AZEPTIC [15]: bonne tolérance, réduction significative du nombre d'infections de cathéter et dysfonctionnement comparable à l'héparine
  - ▶ Controverse: perturbateur endocrinien → En 2011, l'Assemblée Nationale adopte une proposition de loi interdisant l'utilisation du parabène en France
  - ▶ Données limitées, besoin d'études complémentaires, pas de DM commercialisé
  
- ▶ **Chlorure de sodium hypertonique (26%)**
  - ▶ Pas d'action anticoagulante
  - ▶ Propriétés antimicrobienne dès 13% (in vitro)
  - ▶ Peu de données, pas de DM commercialisé

# Les thrombolytiques – Urokinase et Altéplase



- ▶ Action: lyse des caillots par stimulation de la formation de la plasmine à partir du plasminogène
  - ▶ Prescription médicale
  - ▶ Urokinase = ACTOSOLV®  
Reconstituer 1 flacon d'Urokinase 100 000 UI avec 2ml d'eau PPI : 1ml = 10 000 UI de préparation fibrinolytique.  
Injecter 1 ml de la préparation fibrinolytique dans chaque branche. Chaque branche reçoit donc 50 000 UI d'urokinase.
  - ▶ Altéplase = ACTILYSE®  
Reconstitution avec 2ml d'eau PPI 2ml = 2mg  
2 ml administrés jusqu'à 2 fois par branche



# Etudes comparatives d'efficacité et de sécurité – Héparine sodique VS citrate 4%

Références	Type d'étude	Dysfonctionnements thrombotiques	Dysfonctionnements infectieux	Conclusion de l'étude
<b>Buturovic</b> Filling hemodialysis catheters in the interdialytic period: heparin versus citrate versus polygeline: a prospective randomized study. <b>Buturovic J and al, 1998</b>	Etude prospective  Héparine 5000UI/ml (n=10), citrate de sodium 4% (n=10) et polygeline (n=10)	Volume moyen du caillot aspiré: Héparine : 0,052+/-0,035 ml Citrate: 0,059+/-0,032 ml  <b>Pas de différence significative</b>	Non étudié	Pas de différence significative entre les 3 solutions
<b>Grudzinski</b> Sodium citrate 4% locking solution for central venous dialysis catheter: an effective alternative to heparin. <b>Grudzinski L, 2006</b>	Etude unicentrique, rétrospective.  Héparine 10000UI/ml (n=141) vs Citrate 4% (n=161)	Administration d'altéplase/1000 KT jour: 4,10 vs 3,23 (p=0,07) <b>Pas de différence significative</b>  KT changé/1000KT jour : 1,81 vs 1,88 (p=0,89) <b>Pas de différence significative</b>	Infection/1000 KT jour: 0,77 vs 0,94 (p=0,36) <b>Pas de différence significative</b>	Pas de différence significative sur l'entretien des cathéters de dialyse mais le citrate a plusieurs avantages cliniques: Evite les accidents hémorragiques Améliore la fiabilité des tests INR Alternative efficace aux patients TIH
<b>Lok</b> Trisodium citrate 4% : an alternative to heparin capping of haemodialysis catheters. <b>Lok C-E. and al, 2006</b>	Etude de cohorte prospective  Héparine 5000UI/ml (n=176) vs Citrate 4% (n=117)	Administration d'altéplase/1000 KT jour: 5,49 vs 3,3 (p=0,0002) <b>Différence significative</b>	Infection/1000 KT jour: 1,7 vs 0,2 (p<0,00001) <b>Différence significative</b>	Efficacité antithrombotique meilleure et moins d'infections avec le citrate

# Etudes d'efficacité et de sécurité – Héparine sodique VS citrate 4%



Références	Type d'étude	Dysfonctionnements thrombotiques	Dysfonctionnements infectieux	Conclusion de l'étude
<b>MacRae</b> Citrate 4% vs Heparin and the reduction of thrombosis study. <b>MacRae J and al, 2007</b>	Etude unicentrique, prospective et randomisée  Héparine 5000UI/ml (n=29) vs Citrate 4% (n=32)	Administration d'altéplase: 44,8% vs 40,6% (p=0,799) Pas de différence significative	Infection: 20,7% vs 15,6% (p=0,48) Pas de différence significative	Efficacités similaires entre les 2 solutions
<b>Calantha</b> Sodium citrate 4% versus heparin as a lock solution in hemodialysis patients with central venous catheter. <b>Calantha K and al, 2013</b>	Etude unicentrique de cohorte  Héparine 5000UI/ml (n=60) vs Citrate 4% (n=58)	Episode thrombotique: 41 vs 40 (p=0,24) Pas de différence significative  Administration d'altéplase: 41 vs 40 (p=0,24) Pas de différence significative	Infection/1000 KT jour: 1,90 vs 0,81 (p=0,026) Différence significative	Efficacité antithrombotique similaire  Moins d'infections avec le citrate
<b>Sinomono</b> Apport du citrate de sodium 4% en verrou de cathéters d'hémodialyse. <b>Sinomono E et al, 2015</b>	Etude prospective randomisée.  Héparine (n=22) vs citrate de sodium 4% (n=23)	p=0,4 Pas de différence significative	p=0,7 Pas de différence significative	Le citrate de sodium 4% a une efficacité similaire à l'héparine mais il apparaît comme meilleur verrou en raison de complications hémorragiques moindres et d'un coût moins élevé

# Etudes d'efficacité et de sécurité – Héparine sodique VS citrate 30%



Weijmer

Référence	Type d'étude	Dysfonctionnements thrombotiques /saignements	Dysfonctionnements infectieux	Conclusion de l'étude
Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter locking solution in hemodialysis patients. <b>Weijmer MC. and al, 2005</b>	Etude prospective multicentrique, randomisée, double aveugle  Héparine 5000UI/ml (n=143) vs Citrate 30% (n=148)	29 CV retirés pour problèmes de débit (3,6 pour 1000 KT jour) vs 27 (3,2 pour 1000 KT jour) p=0,75 <i>Différence non significative</i>  63 CV ont nécessité l'utilisation d'un thrombolytique vs 64 <i>Différence non significative</i>  % de cathéters retirés prématurément 46% vs 28% (p=0,005) <i>Différence significative</i>	33 épisodes infectieux (CRB: Catheter-Related Bacteremia) vs 9 (p<0,001) <i>Différence significative</i>  Risque relatif pour CRB 75% plus faible chez patients citrate (p=0,0002) <i>Différence significative</i>  32 épisodes d'infections au site d'implantation vs 11 (p=0,012) <i>Différence significative</i>  Nombre de décès liés au CRB plus faible pour les patients citrate (5 patients vs 0) p=0,028 <i>Différence significative</i>	Le citrate 30% contribue à la réduction de complications en prévenant des retraits prématurés des cathéters et des CRB.



# Etudes d'efficacité et de sécurité – Héparine sodique VS citrate 46,7%



Winnet

Référence	Type d'étude	Dysfonctionnements thrombotiques /saignements	Dysfonctionnements infectieux	Conclusion de l'étude
Trisodium citrate 46,7% selectively and safely reduces staphylococcal catheter-related bacteraemia (CRB). <b>Winnet G. and al, 2008</b>	Héparine 5000UI/ml (n=33) vs Citrate 46,7% (n=57)	Non étudié	CRB de 2,13/1000 jours de cathéter durant la période héparine vs 0,81/1000 jours de cathéter durant la période Citrate 46,7% <i>Différence significative</i>  32 épisodes d'infections au site d'implantation vs 11 (p=0,012) <i>Différence significative</i>	Réduction significative de la CRB par la prévention des infections à Staphylocoques

# Etudes d'efficacité et de sécurité – Citrate 4% VS Taurolidine-citrate



Référence	Type d'étude	Dysfonctionnements thrombotiques /saignements	Dysfonctionnements infectieux	Conclusion de l'étude
Thèse: dysfonctionnements des cathéters veineux centraux en hémodialyse. Intérêt des solutions verrous. <b>Chincholle A. 2013</b>	Etude rétrospective monocentrique, non randomisée, en ouvert.  Citrate de sodium 3,8% (n=13) vs TauroLock (n=12)	15,1 utilisations de thrombolytiques pour 1000 jours-CVC vs 75,2 (p=0,14) <b>Différence non significative</b>	1,78 infections pour 1000 jours-CVC vs 0,47 (p=0,27) <b>Différence non significative</b>	Pas de différence significative entre les 2 solutions

**Chincholle**

# Etudes d'efficacité et de sécurité – Héparine VS Taurolidine-citrate



Solomon

Références	Type d'étude	Dysfonctionnements thrombotiques /saignements	Dysfonctionnements infectieux	Conclusion de l'étude
A randomized double-blind controlled trial of taurolidine-citrate catheter locks for the prevention of bacteremia in patients treated with hemodialysis. <b>Solomon L and al. 2010</b>	Etude prospective, randomisée en double aveugle  Taurolidine-citrate (n=55) vs Héparine 5000UI/ml (n=55)	28 patients ont nécessité un thrombolytique vs 14 (p=0,006) <b>Différence significative</b>	1,4 infections pour 1000 patients-jours vs 2,4 (p=0,1) <b>Différence non significative</b>  0,2 infections à Gram- pour 1000 patients-jours vs 1,1 (p=0,02) <b>Différence significative</b> 1,1 infections à Gram+ pour 1000 patients-jours vs 1,2 (p=0,8) <b>Différence non significative</b>	Le mélange taurolidine-citrate ne permet pas de diminuer le taux de bactériémie (toutes bactéries) et est associé à une plus grande utilisation de thrombolytiques.
Observational study of need for thrombolytic therapy and incidence of bacteremia using taurolidine-citrate-heparin, taurolidine-citrate and heparin catheter locks in patients treated with hemodialysis. <b>Solomon L and al. 2011</b>	Etude rétrospective  Taurolidine-citrate-héparine (n=106) vs taurolidine-citrate (n=34) vs héparine 5000UI/ml (n=34)	Moins d'utilisation de thrombolytique avec taurolidine-citrate-héparine par rapport à taurolidine-citrate (p<0,001) <b>Différence significative</b> Et par rapport à héparine (p=0,5) <b>Différence non significative</b>	1,33 infections pour 1000 CVC-jours vs 1,22 vs 3,25 (p<0,001) <b>Différence significative</b>	L'addition d'héparine au mélange taurolidine-citrate réduit l'utilisation de thrombolytiques sans augmenter le taux de bactériémie mais est comparable à l'héparine seule.





# Conclusion sur les verrous prophylactiques

Verrou de base = héparine	Dysfonction CV	Biofilm	Infection	Risques d'effets secondaires	Coût
Citrate 4%	Idem héparine	↓	Controversé	Dysgueusie	-
Citrate 30%	Idem héparine	↓	↓	Hypocalcémie, arythmies mineures, paresthésies	-
Citrate 46,7%	Idem héparine ?	↓	↓	Hypocalcémie, troubles du rythme, convulsions, saignements	+
Taurolidine + citrate	↑↑	↓	Controversé	Dysgueusie	++
Taurolidine + citrate + héparine	Idem héparine	↓ (?)	↑	TIH, perturbation INR	++

# Conclusion



- ▶ **Dysfonctionnements** : éliminer en 1<sup>er</sup> les autres causes : mécanique, malposition, plicature, fonctionnelle par hypovolémie
  - ▶ Efficacité = à l'héparine: citrate 4%, 30% , 46,7% et TauroLock-Hep®
  - ▶ Efficacité < à l'héparine: TauroLock®
  
- ▶ **Infections**: appliquer les règles d'hygiène et d'asepsie stricte liées aux soins (personnel formé, protocoles, information et éducation du patient)
  - Efficacité > à l'héparine: citrate 30% et citrate 46,7%
  - Efficacité = à l'héparine : citrate 4% = TauroLock®
  - Efficacité < à l'héparine: TauroLock-Hep®
  
- ▶ Les solutions de citrate à 30% et 46,7% semblent les plus efficaces
  - ▶ Utilisation de seringues pré-remplies pour plus de sécurité
  - ▶ Pas d'étude de compatibilité polymère-citrate 30%
  
- ▶ Des études et des recommandations claires définissant le bon usage des solutions verrous sont indispensables.



# Bibliographie

- ▶ [1] Lee, T. *et al.* Minimizing hemodialysis catheter dysfunction: an ounce of prevention. *Int. J. Nephrol.* 2012, 170857 (2012).
- ▶ [2] Allon, M. Current management of vascular access. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* 2, 786 800 (2007).
- ▶ [3] Commin, P. L. & Diehl, J. L. Thrombopénie induite par l'héparine. in *Ann. Francaises D'Anesthésie Réanimation* 22, 150 159 (2003).
- ▶ [4] Polaschegg, H.-D. & Shah, C. Overspill of catheter locking solution: safety and efficacy aspects. *ASAIO J. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* 1992 49, 713 715 (2003).
- ▶ [5] Grudzinski, L., Quinan, P., Kwok, S. & Pierratos, A. Sodium citrate 4% locking solution for central venous dialysis catheters an effective, more cost-efficient alternative to heparin. *Nephrol. Dial. Transplant.* 22, 471 476 (2007).
- ▶ [6] Shanks, R. M. Q. *et al.* Heparin Stimulates Staphylococcus aureus Biofilm Formation. *Infect. Immun.* 73, 4596 4606 (2005).
- ▶ [7] Shanks R. Catheter lock solutions influence staphylococcal biofilm formation on abiotic surfaces. *Nephrol. Dial. Transplant.* 21, 2247 2255 (2006).
- [8] Niyyar. Sem Dial 2011 bmc weijmer. NephroDial transplant 2002 crm Shanks NephroDial Transplant
- ▶ [9] Mokrzycki, M. H. & Lok, C. E. Traditional and non-traditional strategies to optimize catheter function: go with more flow. *Kidney Int.* 78, 1218 1231 (2010).
- ▶ [10] Meeus, G. *et al.* A prospective, randomized, double-blind crossover study on the use of 5% citrate lock versus 10% citrate lock in permanent hemodialysis catheters. *Blood Purif.* 23, 101 105 (2005).
- ▶ [11] Weijmer, M. C. *et al.* Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* 16, 2769 2777 (2005).
- ▶ [12] Vanholder, R. *et al.* Diagnosis, prevention and treatment of haemodialysis catheter-related bloodstream infections (CRBSI): a position statement of European Renal Best Practice (ERBP). *NDT* 3, 234 246 (2010).
- ▶ [13] Torres-Viera, C. *et al.* Activities of taurolidine in vitro and in experimental enterococcal endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44, 1720 1724 (2000).
- ▶ [14] Chambers ST, Peddie B, Pithie A. Ethanol disinfection of plastic-adherent micro organisms. *J Hosp Infect.* 63: 193-196 (2006).
- ▶ [15] Maki DG, Ash SR, Winger RK, et al. A novel antimicrobial and antithrombotic lock solution for hemodialysis catheters: a multi-center, controlled, randomized trial. *Crit care Med* 39:613–620 (2011).



Merci pour votre attention