

Bulletin de la Dialyse à Domicile

Dysfonction du cathéter de dialyse péritonéale due à des caillots de fibrine suite à un traitement par acide tranexamique : un cas clinique

(Peritoneal dialysis catheter dysfunction due to fibrin clots following treatment with tranexamic acid: a clinical case)

Elodie Bogner¹, Elodie Ferrero¹, Joëlle Marin¹, Stanislas Bataille^{1,2,3}

¹Service de Dialyse Péritonéale, Clinique Bouchard, ELSAN, 13005 Marseille, France

²Institut Phocéén de Néphrologie, Clinique Bouchard, ELSAN, 13005 Marseille, France

³Aix Marseille Univ, INSERM, INRA, C2VN, 13005 Marseille, France

Note : this publication is bi-lingual. English original text available same url : <https://doi.org/10.25796/bdd.v4i2.61393>

Résumé

Les patients insuffisants rénaux chroniques (IRC) présentent un risque plus élevé de thrombose artérielle et veineuse, mais également de complications hémorragiques. L'acide tranexamique est une molécule anti-fibrinolytique qui inhibe le clivage de plasminogène en plasmine et est utilisé dans les syndromes hémorragiques (polytraumatisé, hémorragies gynécologiques ou digestives).

Nous rapportons un cas original d'utilisation de l'acide tranexamique (Exacyl®) chez une patiente en dialyse péritonéale qui présentait une hémorragie digestive inexpliquée. Le traitement par acide tranexamique a été compliqué par une dysfonction du cathéter de Tenckhoff en raison de son obstruction par des caillots de fibrine dans le dialysat.

La cinétique de survenue des caillots de fibrine juste après la mise en route du traitement chez une patiente n'ayant jamais présenté ce type de complications ni avant le traitement, ni après son arrêt ainsi que son pouvoir anti-fibrinolytique sont en faveur d'une implication de ce traitement.

Mots clés : dialyse péritonéale, acide tranexamique, fibrine, hémorragie digestive

Summary

Chronic kidney disease patients experience not only more frequent arterial and venous thrombosis but also hemorrhagic episodes. Tranexamic acid is an anti-fibrinolytic molecule that inhibits plasmin activation. It is used in hemorrhage cases (post-traumatic, gynecologic, or gastrointestinal bleeding).

We report on an original case of tranexamic acid (Exacyl®) use in a peritoneal dialysis patient for gastrointestinal bleeding of unknown origin. The use of tranexamic acid led to the Tenckhoff catheter dysfunction because of fibrin clots in the dialysate.

The emergence of fibrin clots a few days after the start of tranexamic acid treatment, which never occurred again after the end of the treatment, and the anti-fibrinolytic function of tranexamic acid favors this treatment's role in fibrin clot occurrence.

Key words : peritoneal dialysis, tranexamic acid, fibrin, digestive hemorrhage

Auteur correspondant :

Dr Stanislas Bataille,
Institut Phocéén de Néphrologie
Clinique Bouchard
77 rue du Docteur Escat
13006 Marseille, France
Tel: +33 (0)4 91 15 90 85
Fax: +33 (0)4 91 15 90 60
Email: stanislas.bataille@ap-hm.fr

INTRODUCTION

Les patients insuffisants rénaux chroniques (IRC) présentent un risque plus élevé de thromboses artérielles et veineuses [1-6]. Les mécanismes conduisant à une augmentation du risque thrombotique sont nombreux et la fréquence des thromboses artérielles n'est pas expliquée uniquement par les facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels (tabac, obésité, dyslipidémie). Le rôle des toxines urémiques a été proposé [7,8]. A côté du surrisque thrombotique, les patients IRC présentent également un risque plus élevé d'accidents hémorragiques, en particulier d'hémorragies digestives, de saignements intracrâniens, et plus communément pour les patients hémodialysés, de saignement aux points de ponction de fistule artério-veineuse. Un antécédent hémorragique est retrouvé chez 40 à 50% des patients IRC [9]. La prise en charge thérapeutique des patients IRC consiste donc parfois en un subtil équilibre entre un traitement antithrombotique ou abstention thérapeutique.

En hémodialyse, les accidents hémorragiques contraignent à réaliser des séances sans anticoagulants, ce qui conduit souvent à la perte des circuits d'hémodialyse et aggrave l'anémie des patients, mais en dialyse péritonéale (DP), le recours aux anticoagulants n'est pas nécessaire. C'est l'un des nombreux avantages de la technique.

L'acide tranexamique (AT) est un dérivé de synthèse de la Lysine qui inhibe le clivage de plasminogène en plasmine. La plasmine est une enzyme fibrinolytique du système de la coagulation, c'est-à-dire qu'elle dissout la fibrine du caillot sanguin. L'AT est donc un anti-fibrinolytique. Ce traitement est utilisé en France dans les indications suivantes : accidents hémorragiques après fibrinolyse, ménorragies et métrorragies, hémorragies digestives ou hématuries d'origine basse, hémorragies opératoires oto-rhino-laryngologiques (adénoïdectomies et amygdalectomies) [Source : Haute Autorité de Santé].

Les effets indésirables de l'AT sont d'une part des réactions allergiques au produit, d'autre part la survenue d'événements thrombotiques [10]. L'AT doit être utilisé avec précaution chez les patients IRC car il est éliminé à 90% par voie urinaire et il y a un risque d'accumulation et la survenue d'accidents thrombotiques chez ces patients [11]. Des cas de convulsions ont également été rapportés en cas d'accumulation [12,13].

Nous rapportons un cas original d'utilisation de l'AT pour une patiente en DP qui présentait une hémorragie digestive basse inexpliquée et qui a conduit à une dysfonction du cathéter de Tenckhoff par obstruction en raison de caillots de fibrine dans le dialysat.

CAS CLINIQUE

Une patiente, âgée de 67 ans est traitée par DP depuis octobre 2018 en raison d'une néphrite tubulo-interstitielle chronique.

Ses autres antécédents sont une hypothyroïdie ancienne, un accident de la voie publique à 35 ans avec chirurgie du pied gauche compliquée de phlébite et embolie pulmonaire, une polyarthrite rhumatoïde sous corticoïdes, un tabagisme sevré.

Elle est autonome en DP automatisée (DPA). Elle dialyse 6 jours par semaine 8h00 par nuit

avec 4 échanges de 2000 ml de dialysat glucose (Physioneal® 40 1.36%, Baxter) et 2000 ml d'icodextrine (Extraneal®, Baxter) la journée avec un cathéter de Tenckhoff en col de cygne. Ses derniers résultats sont un Kt/V à 1.7, une clairance de la créatinine égale à 50 L/Sem/1.73m² et un péritoine hautement perméable au dernier test d'équilibration péritonéale.

Alors que la patiente est inscrite sur la liste nationale d'attente de transplantation rénale, elle présente en Octobre 2019 une anémie aiguë à 4 g/dL sans extériorisation nécessitant la transfusion de 4 culots globulaires. Une carence martiale et vitaminique est mise en évidence supplémentée par une perfusion de 500mg de carboxymaltose ferrique (Ferinject®, Vifor Pharma), de l'acide folique (Speciafoldine®) et de l'érythropoïétine (Mircera®, Roche 200 µg par mois). Elle bénéficie d'une fibroscopie oeso-gastro-duodénale retrouvant une antrite érythémateuse non ulcérée, ainsi qu'une muqueuse très inflammatoire sans présence d'*Helicobacter Pylori* pour laquelle les inhibiteurs de la pompe à proton sont majorés 40 mg matin et soir.

En Novembre 2019, la patiente présente une asthénie et une dyspnée d'aggravation progressive. Un bilan de contrôle retrouve une anémie à 5g/dL, pour laquelle la patiente est de nouveau transfusée de 2 culots globulaires. La patiente décrit des selles foncées depuis une semaine. Une coloscopie est réalisée qui est normale.

Une vidéocapsule est demandée mais n'aura lieu qu'en août 2020 en raison du contexte sanitaire et de la réticence de la patiente à réaliser l'examen. Celle-ci met en évidence une intense gastrite érosive, mais pas de lésion de l'intestin grêle visualisée.

En Novembre 2020, la persistance de la déglobulisation lente conduit à une majoration de l'érythropoïétine (de Mircera® 200 µg par mois à Aranesp®, Amgen 300 µg /semaine). La patiente bénéficie également d'une entéroscopie haute dans l'hypothèse d'angiodyplasies de l'intestin grêle après avis du gastroentérologue. Cet examen ne met en évidence aucune lésion expliquant l'hémorragie.

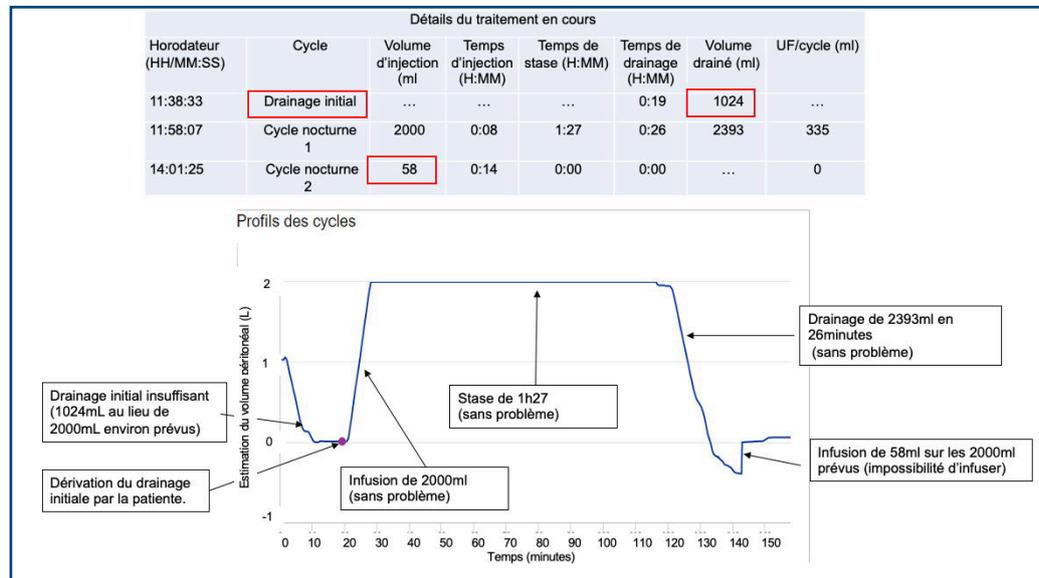
Devant l'absence de lésion visible aux endoscopies ou à la vidéocapsule et l'épisode de méléna ainsi que la persistance d'épisodes de déglobulisation faisant suspecter des angiodyplasies non vus aux endoscopies, il est décidé de mettre la patiente sous AT (Exacyl®, Cheplapharm) 500 mg : 1 cp / jour le 18 décembre 2020.

Le 15 Janvier 2021 : La patiente nous rapporte des problèmes de drainage pendant la nuit avec son cycleur. Elle est obligée d'arrêter la dialyse en pleine nuit.

La patiente est accueillie au sein de l'unité de DP. Elle bénéficie d'une radiographie d'abdomen sans préparation qui montre que le cathéter de Tenckhoff est en place. Un échange en DP continue ambulatoire (DPCA) de 2000mL réalisé par les infirmières de DP se déroule sans problème, drainage rapide, infusion rapide et liquide très clair. La patiente retourne à son domicile, les dialyses suivantes se passent bien.

Le 26 Janvier 2021, la patiente recontacte le centre de DP pour les mêmes problèmes de drainage avec un cycleur qui alarme à répétition « vérifier ligne patient » (Figure 1). La patiente est de nouveau admise dans l'unité de DP, cette fois en apportant sa poche de drainage de la nuit. Plusieurs morceaux de fibrine sont mis en évidence dans la poche de nuit de DP alors que la patiente n'avait

jamais présenté de fibrine dans les poches antérieurement (figure 2). L'implication du traitement par AT dans la formation de la fibrine dans le dialysat est suspectée. Ce traitement est arrêté, mais aucun autre traitement n'est mis en place, en particulier pas d'héparine dans les poches de dialysat. Le taux de fibrinogène du 19/01/2021 était de 7.3 g/L.



↑ Fig. 1 : Séance de dialyse péritonéale du 26/01/2021 : données de la séance et courbe de drainage

Nous pouvons voir ici que le drainage initial a été difficile avec une alarme de drainage insuffisant après 1024ml alors que la patiente avait infusé 2000ml sur le cycle de jour précédent. La patiente a dérivé manuellement le drainage (c'est-à-dire qu'elle a arrêté le drainage et est passée à l'infusion du cycle suivant). L'infusion et le drainage suivants se sont passés sans encombre, mais la deuxième injection est impossible. Seuls 53ml sur les 2000ml prévus ont été infusés. Le cathéter est complètement bouché, les alarmes « Vérifier ligne patient » s'enchaînent. La patiente est obligée d'arrêter le traitement.

Deux jours plus tard, la patiente revient une nouvelle fois pour le même problème, le cathéter est complètement bouché, et il est impossible de drainer ou d'infuser du dialysat malgré plusieurs rinçages du cathéter à la seringue avec du sérum physiologique.



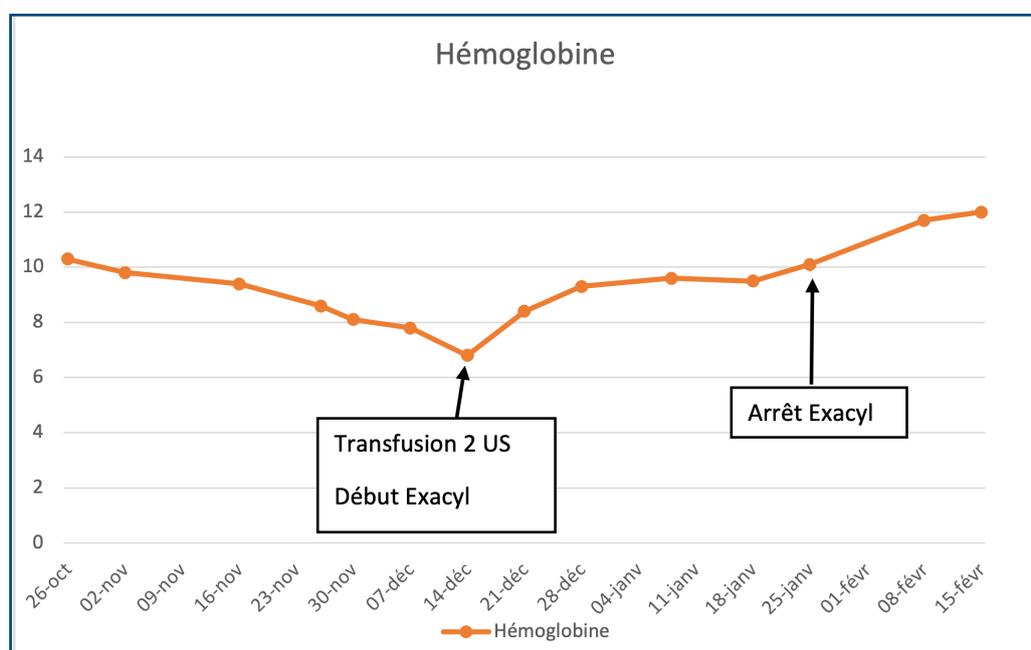
↑ Fig. 2 : Fragments de fibrine visibles à l'intérieur de la poche de dialyse péritonéale

La patiente bénéficie d'un verrou du cathéter à l'urokinase + taurolidine avec le protocole suivant : TauroLock® U (Theradial) 50 000 UI dilués dans 5ml solvant fourni avec le produit,

injecter 4.5 ml (volume du cathéter de Tenckhoff col de cygne + ligne d'extension) très lentement dans le cathéter de la patiente. Une fois cette opération terminée, remettre un bouchon bétadiné sur le cathéter et laisser agir le produit entre 3 et 4 heures puis drainer le dialysat. Ce verrou n'a pas permis de récupérer une perméabilité du cathéter.

Un verrou du cathéter à l'héparine (concentration de 2500 UI/ml) est réalisé selon le même protocole que ci-dessus a permis de retrouver une excellente fonctionnalité du cathéter. Les poches de dialysat ont ensuite été héparinées par 2500UI d'héparine dans chaque poche de 2L pendant 24h.

Depuis cet épisode, la patiente a repris la DPA selon son protocole antérieur, aucun nouvel épisode de dysfonction ni aucun fragment de fibrine n'est apparu après un recul de 3 mois. Son taux d'hémoglobine est stable et normal. Et son dernier fibrinogène du 23 mars est de 6.5 g/l. L'AT a été définitivement arrêté (Figure 3).



↑ Fig. 3 : Evolution du taux d'hémoglobine de la patiente

DISCUSSION

Nous rapportons le cas original d'une obstruction de cathéter de Tenckhoff par de la fibrine lors d'un traitement par AT (Exacyl®) chez une patiente en DP responsable d'une incapacité à continuer la DP. Dans le cas rapporté, l'arrêt de l'AT et des verrous anticoagulant et fibrinolytique associés à des rinçages du péritoine en DP continue ambulatoire ont permis de reperméabiliser le cathéter de Tenckhoff, d'évacuer les caillots de fibrine et de reprendre la DPA. Cependant, cette situation a bien failli nécessiter une reprise chirurgicale du cathéter. A notre connaissance, il s'agit du premier cas rapporté dans la littérature de ce type.

Nous ne pouvons pas affirmer de façon certaine et définitive que l'AT était responsable de l'apparition de ces caillots de fibrine, mais cette patiente n'avait jamais présenté de caillots fibrineux dans le dialysat auparavant et n'en a pas représenté depuis avec un recul de plusieurs mois. Le rôle anti fibrinolytique de l'AT et la cinétique des caillots rendent donc très probable le rôle

déclencheur du traitement dans l'apparition de cette complication.

En utilisant la méthode d'imputabilité médicamenteuse française, le score d'imputabilité intrinsèque est classé comme vraisemblable (I3) sur une échelle allant de I0 (imputabilité incompatible) à I4 (imputabilité très vraisemblable). En effet, concernant le critère chronologique, le délai de survenue est compatible et l'évolution suggestive, ce qui rend l'imputabilité du médicament plausible (classé C2) ; concernant le critère sémiologique, la sémiologie est évocatrice du rôle du médicament, il n'y a pas de test spécifique d'imputabilité, et nous n'avons pas retrouvé de cause non médicamenteuse, ce qui rend l'imputabilité du médicament vraisemblable (S3).

Dans la littérature, l'AT est proposé dans les syndrome hémorragiques. Le traitement précoce des patients polytraumatisés a montré un bénéfice sur leur survie à 4 semaines dans une étude randomisée appelée CRASH-2 incluant plus de 20 000 patients [14,15]. Dans cette étude, plus le traitement était administré précocement (<3h), plus il était bénéfique.

En post opératoire de chirurgie cardiaque, l'administration d'AT diminuait le besoin de transfusion et améliorait la survie dans une méta-analyse de 2012 incluant plus de 10 400 patients dans 127 études [16]. L'AT a également été proposé dans les hémorragies du post-partum. Dans cette indication, il semble y avoir un effet bénéfique sur le nombre de transfusions, mais le nombre et les effectifs des études dans ce domaine sont faibles et d'autres études sont nécessaires [14].

Dans les hémorragies digestives, le niveau de preuve est plus faible. Une étude randomisée publiée très récemment a analysé le bénéfice de l'AT sur la survie des patients avec une hémorragie digestive. Cette étude incluant un peu moins de 12 000 patients était négative et retrouvait une augmentation des thromboses veineuses profondes (0.8% avec l'AT vs 0.4% avec le placebo, RR 1.85; 95% CI 1.15 to 2.98) [17]. Un des biais majeurs de cette étude est que l'objectif primaire a été changé en cours d'étude car les patients qui étaient décédés ne l'étaient pas d'hémorragie et la mortalité par hémorragie a été substitué par la mortalité toute cause.

L'utilisation de l'AT chez les patients en DP a été très peu rapportée dans la littérature. Une étude expérimentale menée chez le rat en DP a montré un bénéfice de l'AT sur l'ultrafiltration [18]. Dans une petite étude chez l'Homme (n=15 patients) datant de 2009, l'AT améliorait également l'ultrafiltration chez les patients de DP[19]. Dans cette étude, l'AT améliorait aussi les clairances de l'urée et de la créatinine. A notre connaissance aucune autre étude n'a reproduit ce résultat chez l'Homme.

Aucune étude de la littérature n'a rapporté l'apparition de caillots de fibrine dans le dialysat après utilisation de l'AT chez des patients en DP. Aucun cas de thrombose veineuse n'a été rapporté non plus à notre connaissance chez des patients en DP bénéficiant de ce traitement.

En conclusion, nous rapportons le cas original d'une dysfonction du cathéter de Tenckhoff par obstruction de caillots de fibrine après administration d'AT. L'AT doit être utilisé avec prudence dans cette population car ce traitement peut mettre en péril le bon fonctionnement de la technique.

Conflits d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt pour cet article.

Contributions des auteurs

Elodie Bogner, Elodie Ferrero et Joëlle Marin sont les infirmières qui ont pris en charge la patiente. Elles ont participé au recueil de données et à l'écriture du papier.

Stanislas Bataille est le néphrologue en charge de la patiente. Il a écrit le papier et recueilli le consentement de la patiente.

REFERENCES

1. Bello, A. K. et al. Associations among estimated glomerular filtration rate, proteinuria, and adverse cardiovascular outcomes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* 6, 1418–1426 (2011).
2. Brantsma, A. H. et al. Cardiovascular and renal outcome in subjects with K/DOQI stage 1-3 chronic kidney disease: the importance of urinary albumin excretion. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* 23, 3851–3858 (2008).
3. Cheung, K. L. et al. Measures of Kidney Disease and the Risk of Venous Thromboembolism in the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 70, 182–190 (2017).
4. Folsom, A. R. et al. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: a prospective study. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* 25, 3296–3301 (2010).
5. Mahmoodi, B. K. et al. Association of mild to moderate chronic kidney disease with venous thromboembolism: pooled analysis of five prospective general population cohorts. *Circulation* 126, 1964–1971 (2012).
6. Wattanakit, K., Cushman, M., Stehman-Breen, C., Heckbert, S. R. & Folsom, A. R. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* 19, 135–140 (2008).
7. Addi, T. et al. Mechanisms of tissue factor induction by the uremic toxin indole-3 acetic acid through aryl hydrocarbon receptor/nuclear factor-kappa B signaling pathway in human endothelial cells. *Arch. Toxicol.* 93, 121–136 (2019).
8. Addi, T., Dou, L. & Burtey, S. Tryptophan-Derived Uremic Toxins and Thrombosis in Chronic Kidney Disease. *Toxins* 10, (2018).
9. Pavord, S. & Myers, B. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. *Blood Rev.* 25, 271–278 (2011).
10. Murkin, J. M. et al. High-dose tranexamic Acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients. *Anesth. Analg.* 110, 350–353 (2010).
11. Jerath, A. et al. Tranexamic Acid Dosing for Cardiac Surgical Patients With Chronic Renal Dysfunction: A New Dosing Regimen. *Anesth. Analg.* 127, 1323–1332 (2018).
12. Bhat, A., Bhowmik, D. M., Vibha, D., Dogra, M. & Agarwal, S. K. Tranexamic acid overdose-induced generalized seizure in renal failure. *Saudi J. Kidney Dis. Transplant. Off. Publ. Saudi Cent. Organ Transplant. Saudi Arab.* 25, 130–132 (2014).
13. Fuah, K. W., Lim, C. T. S., Pang, D. C. L. & Wong, J. S. Seizure induced by tranexamic acid in a patient with chronic kidney disease on maintenance dialysis. *Saudi J. Kidney Dis. Transplant. Off. Publ. Saudi Cent. Organ Transplant. Saudi Arab.* 29, 207–209 (2018).
14. Hunt, B. J. The current place of tranexamic acid in the management of bleeding. *Anaesthesia* 70, 50-e18 (2015).
15. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients

with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet* 376, 23–32 (2010).

16. Ker, K., Edwards, P., Perel, P., Shakur, H. & Roberts, I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ* 344, e3054 (2012).

17. HALT-IT Trial Collaborators. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 395, 1927–1936 (2020).

18. Suzuki, K. et al. Tranexamic acid: a ‘diuretic’ for the peritoneal membrane? *Adv. Perit. Dial. Conf. Perit. Dial.* 16, 42–45 (2000).

19. Kuriyama, S., Nakayama, M., Tomonari, H., Kawaguchi, Y. & Hosoya, T. Tranexamic acid increases peritoneal ultrafiltration volume in patients on CAPD. *Perit. Dial. Int. J. Int. Soc. Perit. Dial.* 19, 38–44 (1999).

Reçu le 01/04/21, accepté après révision le 26/04/21, publié le 21/06/21



Open Access : cet article est sous licence Creative commons CC BY 4.0 : <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr>

Vous êtes autorisé à :

Partager — copier, distribuer et communiquer le matériel par tous moyens et sous tous formats

Adapter — remixer, transformer et créer à partir du matériel pour toute utilisation, y compris commerciale.

Cette licence est acceptable pour des œuvres culturelles libres.

L'Offrant ne peut retirer les autorisations concédées par la licence tant que vous appliquez les termes de cette licence. selon les conditions suivantes :

Attribution — Vous devez créditer l'Œuvre, intégrer un lien vers la licence et indiquer si des modifications ont été effectuées à l'Œuvre. Vous devez indiquer ces informations par tous les moyens raisonnables, sans toutefois suggérer que l'Offrant vous soutient ou soutient la façon dont vous avez utilisé son Œuvre. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.