

# Héparinothérapie du patient dialysé : à propos d'une enquête de pratique

V. MATZ\* - K. DEFRANOUX\* - H. SEKHRI\*\* - E. PRENAT\*\*

\* Service pharmacie - \*\* Service de néphro-dialyse - CH - 88 VITTEL

## INTRODUCTION

Pour éviter les risques de coagulation liés à la circulation extracorporelle en hémodialyse, il convient de réaliser une héparinothérapie efficace tout au long des séances.

Selon les données de la littérature, la prescription d'héparine doit s'appuyer sur les facteurs de risque hémorragique liés au patient et sur les facteurs de risque thrombotique liés à la technique.

Au centre hospitalier de Vittel, néphrologues et pharmaciens ont souhaité réfléchir à leurs pratiques d'héparinothérapie en hémodialyse.

Il a donc été décidé de réaliser dans un premier temps une enquête de pratique, d'en analyser les différentes données afin d'élaborer dans un deuxième temps un référentiel interne de prescription.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

### Données de la littérature : facteurs de risque de coagulation en hémodialyse

- La circulation extracorporelle met le sang en contact avec de **nombreux dispositifs médicaux**.

Ainsi, l'hémodialyseur par sa structure (en fibres creuses ou en plaques), par le caractère biocompatible ou non de sa membrane, par son mode de stérilisation, joue un rôle fondamental : les cas de coagulation sont plus fréquents si les membranes sont

de nature cellulosique et si la structure des dialyseurs est en fibres creuses.

Les lignes artérioveineuses favorisent l'adhésion puis l'activation plaquettaire et contribuent de ce fait à la formation de thrombi.

- Des paramètres propres à la séance d'hémodialyse interviennent également dans l'initiation des phénomènes de coagulation. C'est pourquoi, une séance de courte durée, un débit sanguin élevé, un accès vasculaire de bonne qualité sont conseillés.

- Le patient peut présenter lui-même des facteurs de risque de coagulation directs ou indirects.

**C'est la prise en considération de ces différents éléments du risque de coagulation de chacun d'entre eux qui permet de déterminer la dose d'héparine optimale à administrer.**

### Données de la littérature : molécules et posologie

Héparines non fractionnées (HNF) et héparines de bas poids moléculaires (HBPM) peuvent être utilisées pour assurer une anticoagulation efficace du circuit extracorporel en hémodialyse.

#### → **Les héparines non fractionnées (HNF) Posologie et modalités d'administration**

- Aucune précision posologique ne figure au niveau des autorisations de mise sur le marché (AMM) en hémodialyse, des différentes héparines hormis celle de l'héparine sodique Solutia pour laquelle la posologie s'exprime en ml/mn. (cf tableau I, page suivante).

Tableau I

| HÉPARINES NON FRACTIONNÉES AYANT L'AMM EN HÉMODIALYSE  |  |   |   |
|--|--|---|---|
| SPÉCIALITÉS  | INDICATION   | POSOLOGIE   | REMARQUES   |
| <b>HÉPARINE CHOAY</b><br><i>Héparine sodique</i><br><i>Solution injectable</i><br>5 000 UI / 1 ml<br>25 000 UI / 5 ml  | Circulation extra-corporelle, épuration extrarénale  | Pas précisée  | Adapter les doses en se référant aux tests biologiques habituels de la surveillance de l'héparinothérapie   |
| <b>HÉPARINE CALCIQUE LEO</b><br><i>Héparine sel de calcium</i><br><i>solution injectable</i><br>0.2 ml : 5 000 UI anti Xa<br>0.3 ml : 7 500 UI anti Xa<br>0.5 ml : 12 500 UI anti Xa<br>0.8 ml : 20 000 UI anti Xa<br>1 ml : 25 000 UI anti Xa | Circulation extra corporelle, épuration extrarénale  | Pas précisée  | Adapter les doses en se référant aux tests biologiques habituels de la surveillance de l'héparinothérapie   |
| <b>HÉPARINE SODIQUE LEO</b><br><i>Héparine sodique</i><br><i>Solution injectable</i><br>5 000 UI / 1 ml<br>25 000 UI / 5 ml  | Circulation extra-corporelle, épuration extrarénale  | Pas précisée  | Adapter les doses en se référant aux tests biologiques habituels de la surveillance de l'héparinothérapie   |
| <b>HÉPARINE SODIQUE SOLUDIA</b><br>(= SÉRUM HÉPARINÉ)<br><i>Héparine sodique</i><br><i>Solution injectable pour perfusion</i><br>5 ml : 1 666.65 UI anti Xa<br>30 ml : 9 999.90 UI anti Xa<br>250 ml : 83 332.50 UI anti Xa                    | Recherche d'une anticoagulation régionale au cours des méthodes extracorporelles de circulation sanguine | On règle le débit moyen à 0.41 ml/mn (solution à 333 UI/ml) | Le temps de coagulation obtenu doit être > à 60 mn (éventuellement le temps de Howell doit être > à 2 mn 30 et le temps de thrombine diluée > de 1 mn<br><hr/> On juge de l'efficacité par l'absence de coagulation dans les chambres de dialyse du circuit extracorporel et un maintien d'un TCA > à 1 h |

En pratique, la posologie couramment utilisée (7) est de l'ordre de

75 UI/kg pour une séance d'une durée < à 4 h dont 50 UI/kg au branchement et 25 UI/kg à H2 ou 100 UI/kg pour une séance d'une durée de 6 h.

• L'administration d'héparine peut se faire sous forme d'une dose de charge dans la ligne artérielle en début de séance suivie d'une dose d'entretien délivrée de façon continue au pous-

se-seringue pendant toute la durée de la séance ou de façon **discontinue** par réinjection à la fin de la 2<sup>ème</sup> heure (H2) pour une séance de 4h.

#### Adaptation posologique

L'adaptation posologique (7) pour les séances ultérieures se fait :

- selon les résultats du temps de céphaline activé (TCA) réalisé à H2
- selon l'aspect du circuit extracorporel au cour de la séance et/ou restitution : présence de thrombi, aspect du piège à bulles, aspect du dialyseur,

- selon le temps de compression des points de ponction en l'absence de sténose de l'abord vasculaire. L'adaptation posologique est faite par palier de 10 UI/kg au branchement ou à H2 afin d'obtenir un TCA patient égal à 2 à 3 fois celui du témoin.

#### → Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM)

##### Pour quels patients

L'utilisation d'HBPM est préconisée chez les patients à risque hémorra-

Tableau II

| HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRES AYANT L'AMM EN HÉMODIALYSE  |  |  |   |
|---|--|--|---|
| SPÉCIALITÉS   | INDICATION   | POSOLOGIE  | REMARQUES   |
| <p><b>FRAGMINE</b><br/><i>Daltéparine sodique</i><br/>2 500 UI anti Xa<br/>5 000 UI anti Xa<br/>7 500 UI anti Xa<br/>10 000 UI anti Xa</p>  | <p>Prévention de la coagulation du circuit extracorporel au cours des séances d'HD de plus de 4 heures</p> | <p><b>Pour une séance &gt; 4 heures</b><br/>Poso initiale :<br/>30 à 35 UI anti Xa/kg<br/>Poso d'entretien :<br/>10 à 15 UI anti Xa/kg/h</p>   | <p>Ajustement des doses selon les thromboses dans le circuit et aussi si l'activité anti Xa est &lt; à 0.4 UI/ml ou &gt; à 1.2 UI/ml</p>  |
| <p><b>LOVENOX</b><br/><i>Enoxaparine sodique</i><br/>2 000 UI anti Xa/0.2 ml (20 mg)<br/>4 000 UI anti Xa/0.4 ml (40 mg)<br/>30 000 UI anti Xa/3 ml (300 mg)</p>  | <p>Prévention de la coagulation du circuit extracorporel au cours des séances d'HD</p>                     | <p><b>Pour une séance de 4 heures</b><br/>Dose initiale de 100 UI anti Xa/kg</p> <hr/> <p>Adaptation des doses si haut risque hémorragique (dialyses post ou pré opératoires ou un syndrome hémorragique en évolution :<br/>50 UI anti Xa/kg si bipouncture<br/>75 UI anti Xa/kg si unipouncture</p> | <p>Si il y a des filaments de fibrine, une nouvelle dose de 50 à 100 UI anti Xa/kg est injectée en fonction du délai jusqu'à la fin de la dialyse</p>   |
| <p><b>FRAXIPARINE</b><br/><i>Nadroparine calcique</i><br/>1 900 UI anti Xa/0.2 ml<br/>2 850 UI anti Xa/0.3 ml<br/>3 800 UI anti Xa/0.4 ml<br/>5 700 UI anti Xa/0.6 ml<br/>7 600 UI anti Xa/0.8 ml<br/>9 500 UI anti Xa/1 ml</p> | <p>Prévention de la coagulation du circuit extracorporel au cours des séances d'HD</p>                     | <p><b>Pour une séance ≤ à 4 heures</b><br/>Dose unique de 65 UI anti Xa/kg</p> <hr/> <p>Chez les patients à risque hémorragique, on pourra utiliser des demi-doses</p>   | <p>La dose sera, si nécessaire, ajustée au cas particulier de chaque patient et aux conditions techniques de dialyse</p>  |
| <p><b>CLIVARINE</b><br/><i>Réviparine sodique</i><br/>1 750 UI anti Xa/0.25 ml<br/>4 200 UI anti Xa/0.60 ml<br/>3 436 UI anti Xa/0.60 ml<br/>5 153 UI anti Xa/0.90 ml</p>   | <p>Prévention de la coagulation du circuit extracorporel au cours des séances d'HD d'une durée ≤ à 4h</p>  | <p><b>Pour une séance ≤ à 4 heures</b><br/>Dose initiale de 70 UI anti Xa/kg</p>   | <p>Cette dose est adaptée aux premières séances mais elle est susceptible d'être modifiée ultérieurement en raison de l'importante variabilité intra et inter individuelle<br/>Poso maxi recommandée 82 UI anti Xa/kg</p> |
| <p><b>INNOHEP</b><br/><i>Tinzaparine sodique</i><br/>20 000 UI anti Xa/2 ml</p>   | <p>Prévention de la coagulation du circuit extracorporel au cours des séances d'HD d'une durée ≤ à 4 h</p> | <p><b>Pour une séance ≤ à 4 heures</b><br/>Dose en bolus de 4 500 UI anti Xa</p> <hr/> <p>Chez les patients &gt; 15kg et &lt; 90kg<br/>Dose initiale de 75 UI anti Xa/kg</p> <hr/> <p>Chez les patients à risque hémorragique, la posologie pourra être diminuée à 2 500 - 300 UI anti Xa</p>        | <p>Adaptation posologique par pallier de 500 ou 1 000 UI anti Xa en fonction de la restitution ou de tendances hémorragiques</p>  |

gique élevé (période pré ou post-opératoire), à haut risque de contamination (hépatite B, C, virale), chez les patients diabétiques surtout s'il existe une rétinopathie exsudative, les patients hypertendus (HTA sévère ou réfractaire) et les patients qui présentent une dyslipidémie, avec surtout une hypertriglycéridémie.

### Posologie

5 HBPM ont une AMM en hémodialyse (cf tableau II, page précédente). Il s'agit de la daltéparine sodique (FRAGMINE) l'énoxaparine sodique (LOVENOX), la nadroparine calcique (FRAXIPARINE), la reviparine sodique (CLIVARINE) et la tinzaparine sodique (INNOHEP).

Les dosages des différentes présentations s'expriment en UI anti Xa/ml.

**Les posologies recommandées par les AMM** sont très hétérogènes d'une HBPM à l'autre.

Elles concernent des séances de moins de 4 heures, de 4 heures ou de plus de 4 heures.

L'accès vasculaire simple ou double n'est pris en considération que pour une seule HBPM (énoxaparine).

L'adaptation posologique chez le patient hémorragique est préconisée et chiffrée pour 2 HBPM (énoxaparine et nadroparine).

L'adaptation posologique est basée sur la survenue d'événements thrombotiques ou l'existence de filaments de fibrine pour 2 HBPM (daltéparine et énoxaparine). Elle dépend des patients, des conditions techniques et du déroulement des séances précédentes pour 2 HBPM (réviparine et nadroparine).

Les posologies en elles-mêmes s'expriment en **dose initiale ou unique** (nadroparine, énoxaparine et reviparine) en **dose initiale et d'entretien** (daltéparine).

Dans le cas de la dose initiale ou unique, la posologie recommandée varie de **65 UI anti Xa/kg à 100 UI anti Xa/kg** selon les HBPM.

**I. Reach et Coll. (5) démontrent au travers de l'étude multicentrique** d'optimisation de la dose d'énoxaparine qu'une fourchette posologique comprise entre **50 et 75 UI anti Xa/kg** semble convenir à la très grande majorité des patients.

**M. Kessler et Coll. (2) affirment qu'il est difficile de réduire la posologie d'énoxaparine** à moins de 0.5 mg/kg, soit à 50 UI anti Xa/kg sous peine d'observer une augmentation de la fréquence des coagulations partielles et massives de la circulation extracorporelle.

Avec 0.5 à 0.75 mg/kg, soit 50 à 75 UI anti Xa/kg, la fréquence des complications hémorragiques et celle des incidents thrombotiques est très faible.

**J-P Ryckelynck et Coll. (7) préconisent** une posologie de **75 à 100 UI anti Xa/kg en une seule injection** pour des séances de moins de 4 heures et une posologie de **30 à 35 UI anti Xa/kg en dose d'attaque** de manière continue puis **10 à 15 UI anti Xa/kg/h en dose d'entretien** pour des séances de plus de 4 heures.

### Enquête de pratique

L'enquête s'est déroulée les 25 et 26 mai 1998. Un questionnaire a été rempli pour chacun des patients. Il s'articule autour des paramètres propres au patient (âge, poids, sexe, pathologie diabétique ou hémorragique, traitements associés dont l'EPO), du protocole d'héparinothérapie, des paramètres d'efficacité et de tolérance, des paramètres techniques (durée de la séance, nature de l'abord vasculaire, central...).

### Caractéristiques de la population générale :

La population générale comprend **59 patients** : **14 patients** sont sous HBPM et **45** sont sous HNF ; **4** sont à risque hémorragique élevé dont 1 sous HBPM et 3 sous HNF ; **16** sont diabétiques.

L'âge moyen des patients est de **~ 66.9 ans ± 10.5 ans**. Le poids moyen est de **~ 64.6 kg ± 14.3 kg**

**21 patients** sont traités par EPO, **4 patients** sont traités par AVK, **12 patients** sont traités par antiagrégants plaquettaires.

**Aucun patient** n'est traité par fer injectable.

La durée des séances est de **~ 4.4 h ± 0.5 h**. Le débit moyen est de **255.8 ml/h ± 13.2 ml/h**.

L'abord vasculaire est constitué par une FAV pour **34 patients**, **14** greffons et **11 cathéters centraux**.

Il est utilisé en **uniponcture** pour **13 patients** et en **biponcture** pour **46** d'entre eux.

Les dialyseurs sont essentiellement à fibres creuses pour **54 patients** et à plaques pour **5 patients**.

**Les caractéristiques de la population sous HBPM et la population sous HNF sont assez superposables.**

Notons simplement le pourcentage plus important de patients diabétiques pour la population sous HBPM.

### Posologies des patients sous HNF :

(cf tableau III, page suivante)

L'étude porte sur **42 patients**. Les patients à risque hémorragique élevé au nombre de **3** sont exclus de l'analyse.

Les patients bénéficient tous d'une héparinothérapie **continue** (dose de charge et dose d'entretien)

- pour 7 d'entre eux à base de solution à 333 UI/ml en **dose de charge et d'entretien**

- pour 35 d'entre eux à base d'une solution à 5 000 UI/ml en **dose de charge** puis d'une solution à 333 UI/ml en **dose d'entretien**.

La dose d'entretien est interrompue environ 1 heure avant la fin de la séance.

La posologie moyenne pour les 42 patients est de **65 UI/kg**.

Tableau III

DA : Dose d'attaque - DE : Dose d'entretien  
 \* Les patients à risque hémorragique élevé sont exclus de l'étude.

| RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE DE PRATIQUE - ETUDE DES POSOLOGIES HBPM - HNF |                        |  |                  |   |              |
|--|------------------------|--|------------------|---|--------------|
| Nombre de patients   | POPULATION SOUS HBPM * |  |                  | POPULATION SOUS HNF*                            |              |
|  | 13                     |  |                  | 42  |              |
| Posologie moyenne  | 63 UI anti Xa/kg       |  |                  | 65 UI/kg  |              |
| Posologie médiane  | 62 UI anti Xa/kg       |  |                  | 67 UI/kg  |              |
|  | Séance ≤ 4 h           | Séance ≥ 4 h   |                  | Séance ≤ 4 h                                    | Séance ≥ 4 h |
| Nombre de patients   | 3                      | 10   |                  | 20  | 22           |
| Mode d'administration  | Inj. unique            | Inj. discontinue   | Inj. unique      | Inj. continue                                   |              |
| Nombre de patients   | 3 (gpe 1)              | 3 (gpe 2a)   | 7 (gpe 2b)       | -   | -            |
| Posologie moyenne  | 56 à 62 UI anti Xa/kg  | DA : 47 à 57 UI anti Xa/kg<br>DE : 11 à 20 UI anti Xa/kg/h à H2<br>Soit une posologie totale de :<br>57 à 72 UI anti Xa/kg | 62 UI anti Xa/kg | 63 UI/kg  | 68 UI/kg     |
| Posologie recommandée  | 75 à 100 UI anti Xa/kg | DA = 30 à 35 UI anti Xa/kg<br>DE = 10 à 15 UI anti Xa/kg à H0  |                  | 75 UI/kg<br>DA : 50 UI/kg<br>DE : 25 UI/kg à H2 |              |

• Si l'on segmente la population selon la durée de la séance, on obtient les résultats suivants :

⇒ **Séances ≤ 4 h : 20 patients** sont concernés.

La posologie totale **moyenne** est de **63 UI/kg**. La posologie **médiane** est de **65 UI/kg**.

⇒ **Séances ≥ 4 h : 22 patients** sont concernés.

La posologie totale **moyenne** est de **68 UI/kg**. La posologie **médiane** est de **72 UI/kg**.

**Commentaires** : les posologies pratiquées sont inférieures aux posologies recommandées (7).

Par ailleurs l'administration de la dose d'entretien se pratique de manière continue dès l'injection de la dose de charge et non à H2.

**Posologies des patients sous Héparines de bas poids moléculaire** : (cf tableau III).

L'étude porte sur **13 patients**. Le seul patient à haut risque hémorragique est exclu de l'étude.

L'HBPM retenue en service d'hémodialyse est la daltéparine sodique (**FRAGMINE**).

La posologie moyenne par rapport à

la durée des séances est environ de **63 UI anti Xa/kg**.

La posologie médiane est de **62 UI anti Xa/kg**.

• Si l'on segmente la population selon la durée de la séance, on obtient les résultats suivants :

⇒ **Séances ≤ 4 h : Groupe 1 : 3 patients** sont concernés

La posologie est comprise entre

56 et 62 UI anti Xa/kg

L'administration se fait en injection unique en début de séance.

⇒ **Séances ≥ 4 h : Groupe 2 : 10 patients** sont concernés

L'administration d'HBPM est pratiquée en injection unique ou en 2 injections discontinues.

. **en injection unique : Groupe 2a** - 7 patients sont concernés

La posologie moyenne est de

62 UI anti Xa/kg

La posologie médiane est de **66 UI anti Xa/kg**. Il s'agit de 5 séances de 4 h 30 et 2 séances de 5 h.

. **en 2 injections discontinues : Groupe 2b** - 3 patients sont concernés

Il s'agit de 2 séances de 4 h 30 et d'1 séance de 6 h.

La posologie est de :

45 à 57 UI Xa/kg en dose d'attaque et 11 à 20 UI anti Xa/kg en réinjection à la fin de la 2<sup>ème</sup> heure

soit une posologie totale comprise entre :

57 à 72 UI anti Xa/kg

La posologie totale médiane est de : **71 UI anti Xa/kg**.

**Commentaires** : La segmentation de la population en fonction de la durée de la séance diminue l'effectif des sous-groupes et rend les conclusions plus difficiles.

Les posologies pratiquées pour le **groupe 1** et le **groupe 2a** sont cohérentes avec les posologies annoncées dans l'étude de I. Reach et Coll.

Dans le **groupe 2a**, l'administration d'HBPM se fait à raison d'une injection unique et non d'une dose de charge et d'entretien, comme recommandée par l'AMM.

Les posologies pratiquées dans le **groupe 2b** sont pour la dose d'attaque supérieures aux recommandations de 10 à 22 UI anti Xa/kg.

### RÉSULTATS : ÉLABORATION D'UN RÉFÉRENTIEL INTERNE DE PRESCRIPTION

Compte tenu des résultats de l'enquête de pratique et de la synthèse bibliographique, un référentiel interne de prescription a été élaboré.

La limite de 4 h 30 de la durée des séances pour modification posologique a été retenue car 43 sur 55 patients au total ont des durées de séances  $\leq$  4 h 30 : 20 patients ont des durées de séances de 4 h 30.

#### Héparines non fractionnées : HNF

- La posologie initiale retenue pour tout patient hémodialysé sans risque hémorragique pour des séances d'une durée  $\leq$  4 h 30 est de **65 UI/kg**

Elle est diminuée de **10 UI/kg** pour tout patient à risque hémorragique

Elle est augmentée de **10 UI/kg** pour des séances  $\geq$  4 h 30.

L'adaptation posologique se déroule sur 3 séances.

La posologie initiale est augmentée ou diminuée de 10 UI/kg puis de 5 UI/kg, selon l'observation d'épisodes de coagulation ou d'hémorragie au cours de la 1<sup>ère</sup> séance puis des séances 2 et 3.

La posologie ainsi obtenue est fixe, et sera révisée si 5 épisodes consécutifs non graves de coagulation ou d'hémorragie sont observés.

- La dose totale d'héparine à administrer au cours de la séance est répartie à raison de 2/3 en dose de charge (Héparine sodique à 5 000 UI/ml) et 1/3 en dose d'entretien (solution héparinée à 333 UI/ml).

#### Héparines de bas poids moléculaire : HBPM

- La posologie initiale retenue pour tout patient hémodialysé sans risque hémorragique pour des séances d'une durée  $\leq$  4h 30 est de :

**60 UI anti Xa/kg**

Elle est diminuée de **10 UI anti Xa/kg** pour tout patient à risque hémorragique.

Elle est augmentée de **10 UI anti Xa/kg** pour des séances  $\geq$  4 h 30

**5 UI anti Xa/kg** en cas d'accès vasculaire simple

**5 UI anti Xa/kg** si le taux d'hémoglobine  $\geq$  12 g/100 ml

L'adaptation posologique se déroule sur 3 séances.

La posologie initiale est augmentée ou diminuée de **10 UI anti Xa/kg** puis de **5 UI anti Xa/kg** selon l'observation.

La posologie initiale est augmentée ou diminuée de **10 UI anti Xa/kg** puis de **5 UI anti Xa/kg** selon l'observation d'épisodes de coagulation ou d'hémorragie au cours de la 1<sup>ère</sup> séance puis des séances 2, 3.

La posologie ainsi obtenue est fixe, et sera révisée si 5 épisodes consécutifs de coagulation ou d'hémorragie sont observés.

La dose totale d'héparine est administrée en une seule injection si la séance est  $\leq$  4 h 30.

La dose totale d'héparine est administrée en 2 injections si la séance et  $\geq$  4 h 30 à raison de 2/3 de la dose pour la 1<sup>ère</sup> injection et de 1/3 de la dose pour la 2<sup>ème</sup> injection.

La 2<sup>ème</sup> injection est administrée au début de la 3<sup>ème</sup> heure.

### CONCLUSION

**Ces protocoles ont été terminés récemment. Ils doivent maintenant être mis en application pendant une période probatoire, modifiés en fonction des remarques observées.**

**En projet : une enquête d'incidence sur nos pratiques d'héparinothérapie de façon à obtenir un échantillon plus important de données et à affiner nos protocoles.**

### BIBLIOGRAPHIE

- (1) • Defranoux K.  
"L'héparinothérapie chez l'hémodialysé : enquête de pratique au C.H. de Vittel".  
Thèse de docteur en pharmacie 99. Faculté de pharmacie. Université H. Poincaré. Nancy I
- (2) • Kessler M., Briquel M. E.  
"Héparines de bas poids moléculaire et hémodialyse"  
Annales médicales de Nancy et de l'Est. 29, p 347-349, 1990.
- (3) • Morinière P., de Cagny B., Achard J.M., Fournier A.  
"Anticoagulation des circulations extracorporelles pour épuration extrarénale en continu"  
Réan. Urg. 7, p 224-232, 1998.
- (4) • Petitclerc T.  
"Les facteurs initiant la coagulation de la circulation extracorporelle lors des séances d'épuration extrarénale"  
XXème journée de la Pitié Salpêtrière. Symposium Satellite 26 janvier 1994. Laboratoire Pharmacia.
- (5) • Reach I. et Coll.  
"Optimisation de la dose d'énoxaparine (Lovenox) dans la prévention de la coagulation des circuits d'hémodialyse : résultats d'une étude multicentrique"  
Néphrologie 15, p395-401, 1994.
- (6) • Rolinda J.R. et Coll.  
"Anticoagulants and extracorporeal circuits"  
Seminars in thrombosis and hémostasis. Vol 23, n°2, p 225-233, 1997.
- (7) • Ryckelynck J.Ph., Chantaqui D. et Labbedez Th.  
"Anticoagulation du circuit extracorporel en hémodialyse chronique"  
Néphrologie 19, p 223-225, 1998.
- (8) • Sie P.  
"Héparines, antivitamines K. Principes et règles d'utilisation. Posologie des héparines non fractionnées La Revue du Praticien. 48, p 1361-1365, 1998.