

Anticoagulation régionale des circuits extracorporels par le citrate

Regional Anticoagulation in Extracorporeal Circuits by Citrate

P. Ducq · E. Delaporte

© SRLF et Lavoisier SAS 2014

Résumé L'anticoagulation au citrate des circuits d'épuration en réanimation est une alternative à l'anticoagulation systémique, notamment dans la prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë. Dans le circuit extracorporel, la chélation du calcium sanguin par le citrate assure une anticoagulation régionale permettant de dissocier l'anticoagulation du circuit de celle du patient. Comparée aux héparines, l'anticoagulation au citrate augmente la durée de vie des filtres, diminue le nombre de transfusion et les accidents hémorragiques. Un protocole de correction de l'hypocalcémie induite chez le patient limite les accidents métaboliques. Métabolisé en bicarbonate par le foie, le citrate non filtré peut exposer le patient à l'alcalose ou à l'acidose en cas de défaillance hépatique. Le réglage des débits d'épuration extrarénale avec cette technique nécessite un apprentissage qui a été simplifié par la mise à disposition de générateurs d'épuration extrarénale dédiés à l'anticoagulation régionale au citrate.

Mots clés Anticoagulation · Citrate · Épuration extrarénale · Circulation extracorporelle · Hypocalcémie · Alcalose

Abstract Regional citrate anticoagulation is a safe alternative to systemic anticoagulation during extracorporeal therapy in critically ill patients. Citrate is administrated in the extracorporeal circuit and chelates the calcium required in the coagulation cascade. Citrate provides safe regional anticoagulation without changes in the patient's coagulation status. Compared to heparin, the benefits of regional citrate anticoagulation include less bleeding, less need for transfusion and longer circuit lifetime. However, citrate leads to hypocalcaemia that has to be corrected by calcium infusion. In the liver, non-filtered citrate is metabolized in bicarbonate and alkalosis may occur; its prevention is based on specific

dialysis or dilution solutions. Acidosis may occur in case of liver failure. Use of dedicated devices based on written guidelines is the key-point to guarantee the procedure safety.

Keywords Regional citrate anticoagulation · Renal replacement therapy · Extracorporeal circuit · Hypocalcaemia · Alkalosis

Introduction

Les circulations extracorporelles (CEC) et notamment celles utilisées pour l'épuration extrarénale (EER) mettent le sang au contact d'une membrane synthétique. L'activation de la coagulation qui en résulte peut entraîner une thrombose du circuit [1,2]. Une anticoagulation (AC) systémique est donc habituellement nécessaire. Excessive, ou associée aux troubles de l'hémostase fréquents chez les patients de réanimation, elle expose au risque hémorragique. Absente ou insuffisante, elle expose aux thromboses de circuit qui, entre autres effets, augmentent le risque transfusionnel [3,4]. Parce que la dose de dialyse repose en partie sur la durée d'EER [5], les interruptions de séances pour thromboses de filtre comme les complications hémorragiques compromettent la prise en charge des sujets atteints d'insuffisance rénale aiguë (IRA) [6]. L'AC par les héparines non fractionnées (HNF) ou les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) est largement utilisée pour prévenir la thrombose des circuits d'EER ; mais l'index thérapeutique de l'HNF et le risque d'accumulation des HBPM en situation d'insuffisance rénale imposent une surveillance biologique et surtout exposent aux complications hémorragiques [7,8]. Les situations à risque hémorragique limitent l'emploi d'une AC systémique. Les alternatives à cette AC sont nombreuses (rinçage de filtre, purge à l'héparine, membrane à surface traitée) mais souvent décevantes dans la prévention des thromboses de filtre [9]. De ce fait, elles ne permettent pas l'optimisation de la dose de dialyse.

L'AC régionale apparaît comme une méthode séduisante en antagonisant l'anticoagulant à la sortie de circuit et donc en limitant l'AC systémique. L'antagonisation des héparines

P. Ducq (✉) · E. Delaporte
Service de réanimation polyvalente, hôpital Docteur Duchenne,
centre hospitalier de Boulogne sur Mer, BP 609,
F-62321 Boulogne sur Mer cedex
e-mail : p.ducq@ch-boulogne.fr

Reçu le 24 avril 2014 ; accepté le 8 septembre 2014

en post-filtre par de la protamine est délicate (risque de « rebond héparinique ») en raison d'une demi-vie plus courte que celle de l'héparine. L'héparine présente aussi des effets secondaires immunoallergiques. L'anticoagulation régionale au citrate avec antagonisation au calcium (AC-CiCa) a été décrite par Morita chez l'insuffisant rénal chronique à risque hémorragique dès 1961 [10]. Faute de pouvoir doser en routine le calcium ionisé (iCa), la surveillance biologique reposait sur les dosages du citrate plasmatique et de la calcémie totale (CaTot), associés à des mesures du temps de saignement [10]. Ultérieurement, Metha et al. ont validé l'AC-CiCa en EER continue (EERC) [11]. De nombreux travaux ont alors permis de préciser les indications, le bénéfice et les limitations de l'AC-CiCa. En comparant l'AC-CiCa aux héparines, ces travaux ont montré au bénéfice de l'AC-CiCa une augmentation de la durée de vie des filtres permettant de s'approcher de la dose de dialyse prescrite, une épargne transfusionnelle et une diminution franche des accidents hémorragiques [12-17]. Les recommandations du *Kidney Disease / Improving Global Outcomes* (KDIGO) quant aux modalités d'AC en dialyse font de l'AC-CiCa le premier choix en EERC, en l'absence de contre-indications (Fig. 1) [18]. L'AC-CiCa peut être considérée comme une avancée significative des dix dernières années dans la prise en charge de l'IRA en réanimation. En 2014, il est donc difficilement concevable de ne pas proposer une AC-CiCa aux patients de réanimation à risque hémorragique, à condition d'en connaître les principes de fonctionnement. La majorité des travaux de réanimation ont porté sur l'EERC.

Le citrate, molécule clé du cycle de Krebs

Le citrate est un anion fort, indosé en routine, d'une masse atomique de 191 Da, tricarboxylée, fortement diffusible, avec un coefficient de tamisage (Sieving coefficient) proche de l'urée en EER [19]. Sa concentration physiologique est de 0,05 mmol/l de sang et sa distribution exclusivement extracellulaire [20]. Sa demi-vie est d'environ 30 minutes. À la concentration de 4 à 6 mmol/l de sang et avec un calcium ionisé (iCa) inférieur à 0,20 mmol/l, le citrate assure une anticoagulation totale du sang par complexation du calcium indispensable aux étapes d'activation des différents facteurs de coagulation (II, V, VII, X, IX et XIII) et à la fibrinofornation.

Le citrate est synthétisé à partir d'oxaloacétate en présence d'acétyl-CoA et d'eau. Le citrate est ensuite catabolisé dans la mitochondrie, en grande partie dans le foie, et à un moindre degré, sans le muscle et le cortex rénal. Pour une mole d'acétate, le cycle de Krebs (ou cycle citrique) aboutit à la formation de deux moles de CO₂ (métabolisables en ions bicarbonate avec un bilan acidobasique neutre), d'une seule

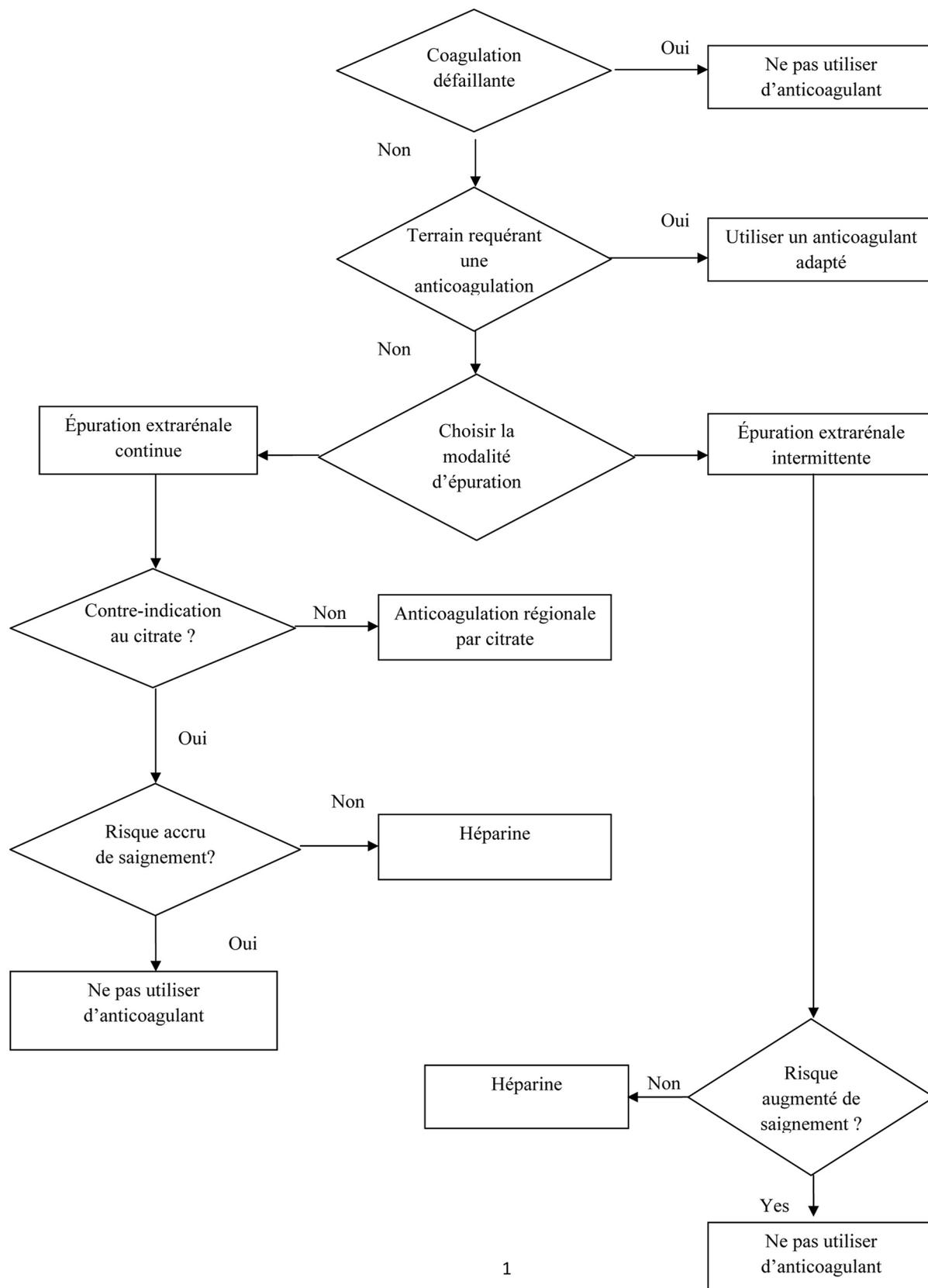
mole de guanosine triphosphate, mais aussi de composés à pouvoir réducteur utilisés dans la chaîne respiratoire des mitochondries. Le rendement calorique d'un cycle citrique est modeste et de l'ordre de 0,59 kcal/mmol de citrate métabolisé.

Les capacités de métabolisation du citrate sont relativement importantes. Des études d'évaluation du risque d'accumulation ont montré que la citratémie systémique pouvait atteindre jusqu'à 30 fois la normale (1,5 mmol/l) sans effet notable [21].

Principes d'une épuration extrarénale avec anticoagulation régionale au citrate

Ces principes généraux sont valables aussi bien en EER (continue ou séquentielle) que pour les plasmaphèreses ou l'épuration hépatique. Le citrate est injecté avant le filtre (en « préfiltre ») dans le circuit extracorporel et le calcium est injecté chez le patient au plus près du site d'insertion du cathéter. L'asservissement des pompes de citrate et de calcium à la pompe de débit sanguin, que permet l'utilisation de systèmes dédiés à la technique d'AC-CiCa, évite les montages artisanaux, sources d'erreurs de programmation des débits exposant les patients à un risque hémorragique (excès de citrate) ou métabolique (hypo- ou hypercalcémie). Une cible de calcium ionisé (iCa) inférieur à 0,35 mmol/l dans le circuit en post-filtre (iCa-circuit) assure l'AC du sang dans le circuit. L'hypocalcémie induite dans le circuit doit être corrigée chez le patient avec une cible (iCa-patient) de 1 à 1,25 mmol/l. Une concentration d'iCa-patient plus basse (0,9-1,1 mmol/l) est possible si l'affection sous-jacente s'accompagne d'une hypocalcémie (rhabdomyolyse, pancréatite aiguë, hypocalcémie toxique [22]). Les solutions de dialysat ou de dilution ne doivent pas contenir de calcium, au risque de favoriser la thrombose du filtre par réactivation de la coagulation, ou de nécessiter une majoration des doses infusées de citrate, exposant au risque d'accumulation [23,24]. En revanche, les solutions de réinjection peuvent contenir du calcium, mais doivent être réinjectées par la branche veineuse au plus près du patient pour ne pas réactiver la coagulation dans le circuit.

En EER, une partie du citrate est filtrée et ne passe donc pas dans la circulation du patient. Cette fraction filtrée du citrate libre ou lié au calcium est éliminée essentiellement par diffusion (60 %), et le reste par convection. Le haut débit de dialysat de l'hémodialyse intermittente (HDI) et la technique de dialyse lente ou *Substained low efficiency dialysis* (SLED) optimisent donc l'épuration du citrate par comparaison à l'EERC. Cette fraction filtrée dépend des débits programmés (débits de sang, de dialysat, de réinjection et d'ultrafiltration-dialysat), donc du type d'EER, ainsi que du phénomène de saturation membranaire induit par la



1

Fig. 1 Recommandation de 2012 du KDIGO sur le mode d'épuration extrarénale dans la prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë. Le citrate en dialyse intermittente n'est pas mentionné du fait de l'absence d'évaluation dans la littérature médicale [18]

convection (« colmatage membranaire ») [19]. L'épuration du citrate par la membrane décroît dans le temps à cause de ce phénomène de saturation du filtre. Chez 31 patients brûlés traités par hémofiltration veineuse continue (CVVHDF), Mariano et al., en dosant le citrate dans l'effluent, ont constaté que sa fraction de filtration diminuait de moitié dès la 12^e heure (de 61,7 % à 32,4 %) pour se stabiliser ensuite (36,8 % à la 48^e heure) [25]. La concentration de citrate résiduel dans la circulation systémique peut donc varier au cours du temps, obligeant à doser régulièrement iCa-patient pour ajuster les débits de citrate et de calcium.

Chez le patient, la part non filtrée du citrate lié au calcium est métabolisé par l'acide carbonique, qui après largage du calcium chélaté forme de l'acide citrique qui rentre dans le cycle de Krebs (Fig. 2).

Chélation du calcium

La chélation du calcium au citrate dans le circuit expose le malade à une hypocalcémie qui est normalement prévenue par l'apport de chlorure de calcium. Ces apports sont guidés par la mesure d'iCa-patient. La mesure d'iCa-circuit rend compte quant à elle de l'efficacité de l'AC ; elle est habituellement réalisée en post-filtre, sauf si le liquide de dialysat-réinjection contient du calcium, auquel cas elle est réalisée en pré-filtre. Dans ce cas, elle ne prend pas en compte les transferts de calcium transmembranaires. En EERC avec AC-CiCa, la perte massique de calcium approche 4 mmol/h contre 0,25 mmol/h en EERC avec AC par HNF [26]. L'intervalle régulier de mesure d'iCa-patient ne dispense pas le clinicien d'évoquer une hypocalcémie devant une hypotension artérielle, des troubles neuromusculaires, des anomalies de conduction ou de contractilité cardiaque. Ces manifestations

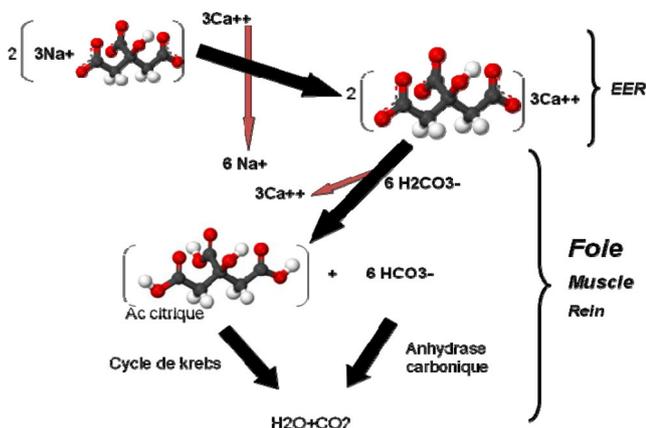


Fig. 2 Schématisation de la transformation du citrate trisodique dans le circuit d'épuration extrarénale et de sa métabolisation

sont favorisées par des troubles électrolytiques associés : dyskaliémies, hypophosphorémie et surtout hypomagnésémie puisque le citrate est aussi un chélateur du magnésium.

L'accès au dosage du calcium ionisé est indispensable 24h/24 et doit être organisé en collaboration avec les équipes de biologie. Des algorithmes de réglage des débits de calcium et de citrate en fonction des mesures d'iCa effectuées, adaptés au type d'EERC, sont nécessaires notamment pour les équipes de garde. La prévention des erreurs de débit ou de dilution des préparations de calcium réinjecté rendent obligatoires la rédaction de protocoles ainsi que la formation des équipes soignantes.

Chélation du magnésium

Le citrate est aussi chélateur du magnésium, avec une affinité inférieure à celle du calcium. La perte massique avoisine 1 mmol/h et ce transfert, diffusif, dépend principalement de la concentration de magnésium dans les solutions de dialysat, souvent inférieure à 0,5 mmol/l [27]. L'apport de magnésium, de l'ordre de 2 g/j de chlorure de magnésium, doit permettre le maintien de la magnésémie entre 0,8 et 1 mmol/l. Les solutions dont la concentration en magnésium est de 0,75 mmol/l diminuent ce risque.

Équilibre acido-basique et anticoagulation au citrate

Principes

Le citrate non filtré qui passe dans la circulation systémique est métabolisé en bicarbonate et participe à l'équilibre acido-basique du patient. Celui-ci est également influencé par la nature des solutés de dialyse ou de pré-dilution adaptés à l'AC-CiCa, et en EERC par le niveau d'ultrafiltration adapté au poids du patient [28,29]. La modalité d'EERC choisie par le clinicien doit aussi être prise en compte. En effet, en fonction du type d'EERC, les compositions du dialysat en bicarbonate et en sodium doivent être adaptées au type de citrate utilisé [30, 31]. Le Tableau 1 donne les compositions des solutions de citrate commercialisées.

Une majorité des études publiées ont utilisé une solution hypertonique de citrate trisodique administrée à l'entrée du filtre, avec en hémofiltration ou hémofiltration veineuse continue (CVVHF ou CVVHDF, respectivement), une solution de restitution hypotonique, pauvre en sodium et appauvrie en bicarbonates, administrée en post-dilution, et prenant en compte l'apport de bicarbonates produit par la métabolisation finale du citrate non filtré pour réguler la part métabolique de l'équilibre acidobasique (Fig. 3) [31]. Cette solution expose aux risques théoriques d'hypernatrémie

| | Fabricant | Citrate mmol/l | Acide citrique mmol/l | Sodium mmol/l | Potassium mmol/l | Magnésium mmol/l | Chlore mmol/l | Glucose mmol/l |
|-----------------------------------|-----------|-------------------|-----------------------------|------------------|---------------------|---------------------|------------------|-------------------|
| Citrate trisodique 4 % | Frésenius | 136 | | 544 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Prismocitrate 10/2 | Gambro | 10 | 2 | 136 | 0 | 0 | 106 | 0 |
| Prismocitrate 18/0 | Gambro | 18 | 0 | 140 | 0 | 0 | 86 | 0 |

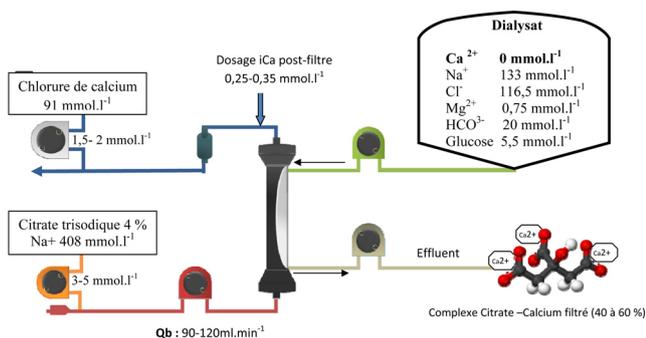


Fig. 3 Illustration schématisée d'une anticoagulation régionale au citrate en mode d'hémodialyse continue (CVVH) d'après Morgera et al. [32]. Le débit de citrate asservi au débit de sang (Q_b) assure une concentration de citrate sanguin en amont du filtre de 3-5 mmol/l et un iCa post-filtre de 0,25-0,35 mmol/l. Le débit de calcium asservi au débit sang assure un iCa-patient normal (1,1-1,2 mmol/l) et compense l'hypocalcémie liée à la fraction filtrée (40 à 60 %) des complexes calcium-citrate. Les compositions du dialysat en sodium (133 mmol/l) et en bicarbonates (20 mmol/l) sont adaptées pour contrebalancer l'apport de sodium par le citrate trisodique 4 % et celui des bicarbonates produits par la métabolisation hépatique de la fraction non épurée du citrate chez le patient

et d'hypocalcémie par accumulation de citrate, en pratique rarement réalisés si les procédures sont respectées. Les solutions de citrate isotoniques n'exposent pas au risque d'hypernatrémie, mais le risque d'hypocalcémie persiste puisque lié à la dose de citrate administrée plus qu'à la concentration de la solution (Fig. 4) [32-34]. En hémofiltration veineuse continue, Nurmohamed et al. n'ont pas observé d'alcalose ou d'hypernatrémie chez 88 patients, alors que neuf développaient une acidose par insuffisance hépatique [34].

Si les protocoles publiés sont très variables, leur point commun est la nécessité d'ajuster les concentrations en sodium et bicarbonate des solutions de dilution et de dialysat afin de contrebalancer les effets métaboliques de l'AC-CiCa : apport de sodium dans le circuit selon le type de citrate utilisé, et métabolisation hépatique de l'acide citrique en bicarbonates [35].

Alcalémie

Une tendance à l'alcalémie peut être observée durant les deux à trois premiers jours de traitement, puis tend à disparaître [36]. Elle est liée en partie à la quantité de citrate infusée chez le patient et à la rapidité de métabolisation hépatique du citrate. Elle s'explique aussi par l'apport de sodium contenu dans les solutions de citrate injectées en amont du filtre, qui augmente la différence des ions forts (DIF) selon l'équation de Stewart, puisque l'apport de sodium n'est pas accompagné d'un apport de chlore. Ce risque métabolique est diminué en appauvrissant la concentration de sodium dans le dialysat, ou par l'utilisation de solution de citrate combinant acide citrique et citrate trisodique, ce qui diminue la charge sodée. De même, l'apport de calcium sous forme de chlorure plutôt que de gluconate permet un apport exogène de chlore qui limite la variation de la DIF.

Si survient malgré tout une alcalémie, on peut diminuer les apports de citrate en diminuant le débit sanguin, ou augmenter la diffusion des complexes CiCa en augmentant le débit du dialysat. Ce n'est cependant pas l'alcalose en elle-même qui expose le patient à un risque accru de mortalité [37], mais elle témoigne dans le contexte d'AC-CiCa d'un possible surdosage en citrate avec risque d'hypocalcémie.

La survenue d'une hypernatrémie quant à elle doit faire rechercher soit une inadéquation entre le débit sanguin (et donc la charge en citrate trisodique) et le débit dialysat, ou une utilisation par erreur de dialysat riche en sodium et chlore, non destiné à une EERC avec AC-CiCa.

Acidose métabolique

L'apparition d'une acidose métabolique à trou anionique supérieur à 12 mmol/l sans hyperlactatémie doit faire craindre une accumulation de citrate par défaut de métabolisation, ou une erreur grossière d'administration (avec souvent une hypercalcémie totale supérieure à 3 mmol/l et un iCa-patient inférieur à 0,8 mmol/l). Le citrate à concentration physiologique est un anion indosé qui participe au trou anionique tout comme le lactate. L'apport exogène de citrate peut donc moduler la DIF mais comme il n'est pas dosé en routine,

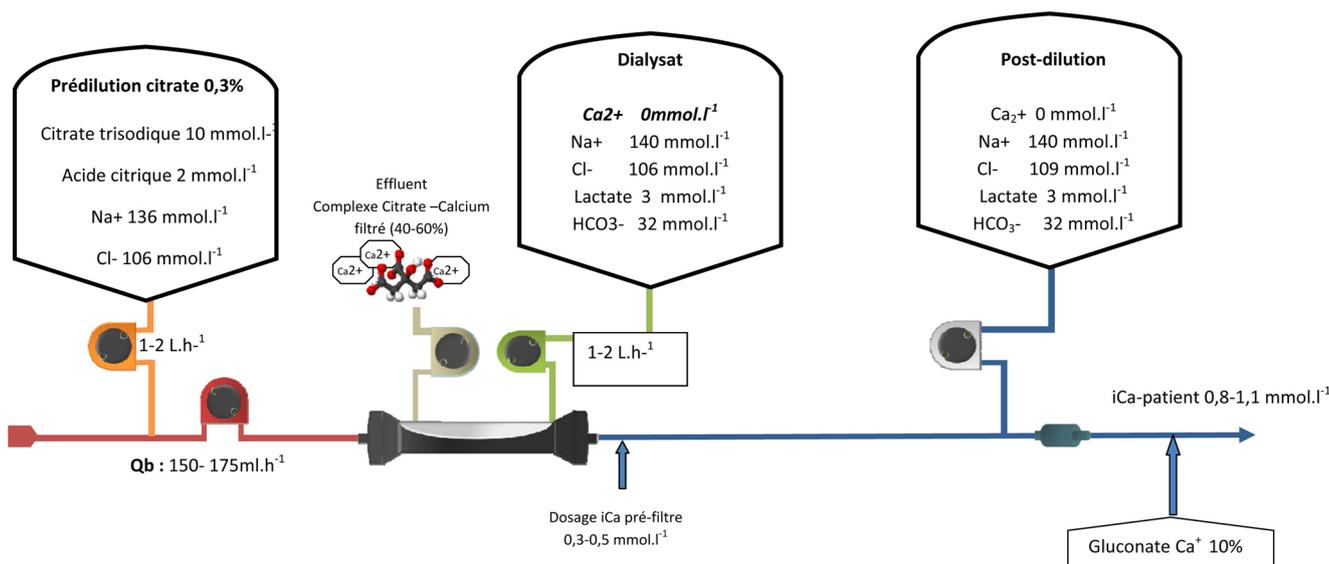


Fig. 4 Illustration schématique d'une anticoagulation régionale au citrate en mode d'hémodiafiltration continue (CVVHDF) d'après Davies et al. [33]. La prédilution par la combinaison de citrate trisodique et d'acide citrique limite l'apport sodé permettant une normalisation du sodium dans le dialysat. La perfusion de gluconate de calcium corrige l'hypocalcémie induite dans le circuit chez le patient

c'est le calcul du trou des ions forts qui évalue de façon indirecte la modification de la DIF liée à l'augmentation de la citratémie. L'apparition d'une acidose par accumulation d'acide citrique est corrigée par l'arrêt temporaire ou définitif de la perfusion de citrate en poursuivant l'EER afin d'éliminer le citrate en excès chez le patient. La diminution de la charge en citrate est assurée par la diminution du débit de la pompe sanguine et l'optimisation de l'épuration des complexes CiCa se fait par l'augmentation du débit de dialysat. En cas d'arrêt du citrate, l'augmentation du débit dialysat appauvri en bicarbonate peut pérenniser l'acidose une fois épuré le citrate en excès. Dans ce cas, la normalisation des concentrations de bicarbonates et de sodium dans les solutions de dialyse permet de corriger l'acidose métabolique. Si le trou anionique est normal, il faut chercher un débit de dialysat trop élevé, responsable d'une balance bicarbonatée et sodée négative si le dialysat utilisé est faiblement concentré en sodium et bicarbonate.

Accumulation de citrate

L'accumulation de citrate peut s'expliquer soit par défaut de métabolisation, soit par mauvais réglages des débits d'EER. Le défaut de métabolisation peut rarement être lié à une inhibition toxique ou médicamenteuse des chaînes métaboliques mitochondriales (metformine, acide valproïque, amanitines phalloïdiennes). Le plus souvent il est dû à une insuffisance hépatocellulaire aspécifique. La clairance hépatique du citrate est diminuée d'environ 50 % chez le cirrhotique et les tests hépatiques usuels (transaminases, γ glutamyl-transférases, bilirubine) ne prédisent pas ce risque d'accumu-

lation [38]. Ce défaut de métabolisation est d'autant plus sévère qu'il est associé à une hypoperfusion musculaire compromettant le métabolisme extra-hépatique du citrate. Dans ce contexte, l'accumulation de citrate est responsable d'une hypocalcémie corrigeable par augmentation des apports de calcium. Dans la mesure où le dosage du citrate n'est pas disponible en routine, c'est le dosage d'iCa-patient et de la calcémie totale (CaTot) qui alerte sur le surdosage en citrate. L'augmentation des complexes CiCa non filtrés et non métabolisés chez le malade augmente en effet la calcémie totale par élévation de la concentration de complexes CiCa. Un ratio CaTot / iCa-patient supérieur à 2,5 est corrélé à une accumulation de citrate [39]. La nécessité d'augmenter la perfusion de chlorure de calcium pour maintenir un iCa-patient normal est le premier signe d'accumulation de citrate, et impose les mesures de CaTot et du pH sanguin (Fig. 5).

Surveillance de l'AC-CiCa en pratique (Fig. 6)

Calcémie du circuit

L'efficacité de l'AC-CiCa est validée par la mesure du calcium ionisé en post-filtre dès la 15^e minute puis une heure après le début de la séance d'EER. Un iCa postfiltre entre 0,25 et 0,35 mmol/l est garant d'un débit de citrate adapté dans la CEC. Si la cible est atteinte, l'intervalle de mesure est de quatre à six heures. Le rythme de surveillance est réinitialisé en cas de modification de la dose d'épuration ou en cas de critères d'accumulation de citrate imposant la diminution ou l'arrêt temporaire de l'AC-CiCa.

Calcémie du patient

L'iCa et CaTot du patient sont mesurés avant la mise en route de l'EER, ce qui permet de corriger une hypocalcémie ionisée préexistante si elle est inférieure à 0,8-0,9 mmol/l. À une

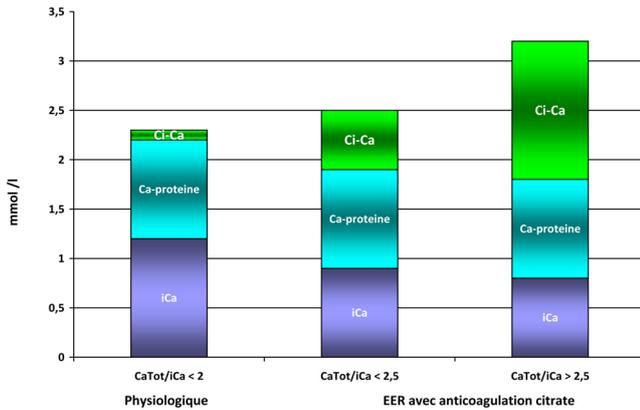


Fig. 5 Variation de la calcémie ionisée (iCa), de la calcémie totale (CaTot) et du ratio CaTot/iCa au cours d'une EER avec AC-CiCa. 1 : condition physiologique ; 2 : défaut de compensation d'une hypocalcémie ionisée ; 3 : accumulation de citrate avec hypocalcémie ionisée persistante malgré la correction

heure de traitement, on mesure iCa-patient avec une valeur cible de 1,1 à 1,2 mmol/l. Si la mesure est satisfaisante et stable, on contrôlera ensuite toutes les quatre à six heures, en même temps que la surveillance de iCa-postfiltre. La mesure de CaTot-patient (qui doit rester inférieure à 3 mmol/l) permet de calculer le ratio CaTot/ iCa au moins une fois par 24 heures. Un ratio supérieur à ou bien proche de 2,4-2,5 impose le rapprochement des mesures, et fait suspecter une accumulation de citrate. L'arrêt de la pompe citrate avec poursuite de la correction calcémique chez le patient nécessite une surveillance rapprochée, clinique, électrocardiographique et biologique.

Homéostasie acidobasique

Associé à la surveillance calcémique, le statut acidobasique du patient déterminé sur gazométrie artérielle vérifie l'absence d'acidose à trou anionique élevé, et la régression de l'alcalose souvent observée en début de traitement. Comme la mesure de la calcémie, le rythme de surveillance dépend des critères d'accumulation de citrate définis par le ratio CaTot/iCa-patient. Cette surveillance gazométrique permet aussi de dépister l'utilisation par erreur de solutions d'EER prévues pour d'autres modes d'AC.

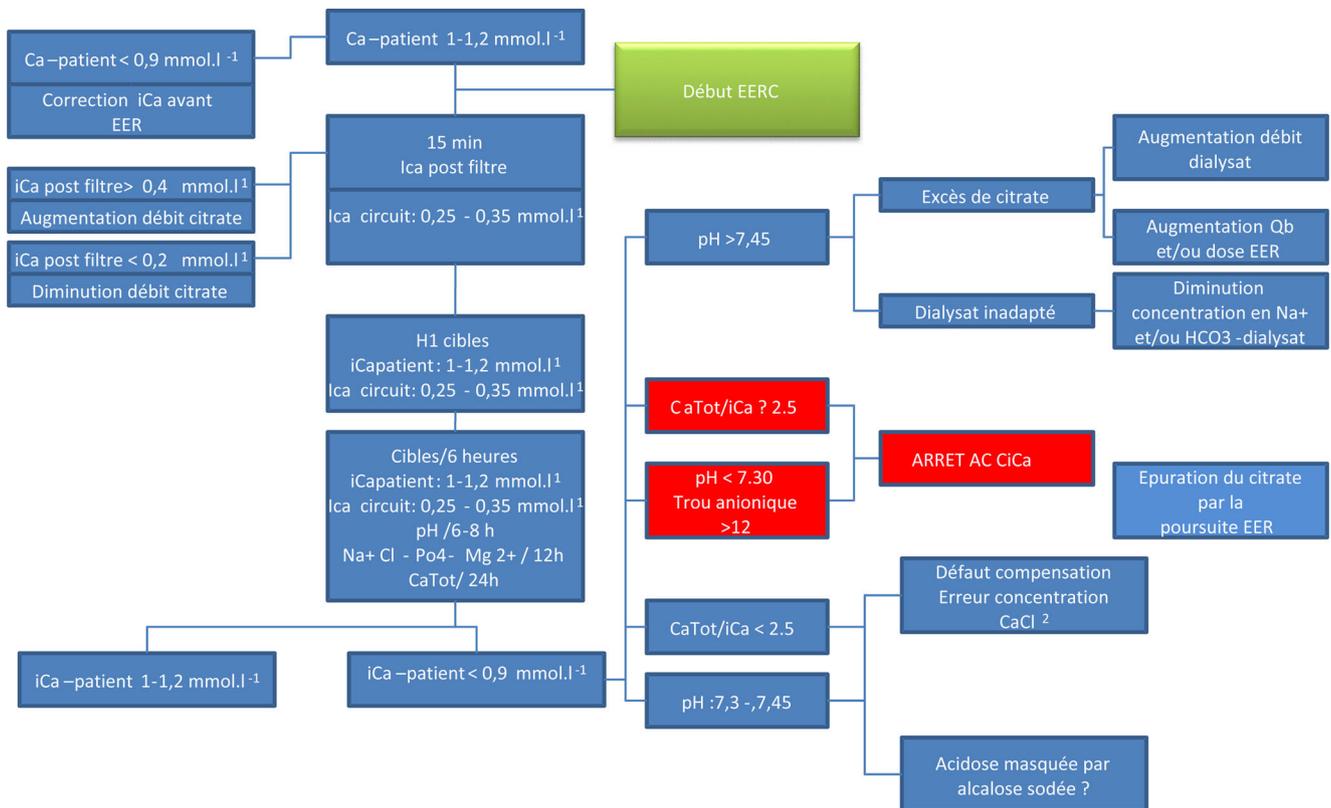


Fig. 6 Algorithme schématique décisionnel guidé sur la calcémie ionisée du circuit et du patient au cours d'une épuration extrarénale continue (EERC). AC : anticoagulation

Homéostasie électrolytique

Le dosage des électrolytes plasmatiques (Na^+ , Cl^- , Mg^{2+} , PO_4^{2-}) est réalisé au moins une fois par jour. Le rythme de surveillance de la kaliémie dépend de la nécessité de sa correction par l'apport de potassium dans le dialysat. Un taux de chlore élevé s'opposant à l'installation d'une alcalose sodée nécessite une surveillance plus rapprochée. L'utilisation de solutions à faible concentration en magnésium (inférieure à 0,5 mmol/l) doit faire doser la magnésémie toute les 12 heures.

Tolérance de l'AC-CiCa en cas d'insuffisance hépatocellulaire

L'insuffisance hépatique expose à l'accumulation de citrate, ce qui nécessite une surveillance étroite du ratio CaTot/iCa . Le risque de thrombose de la CEC n'est pas diminué par la chute des facteurs vitamine K dépendants, l'activation des facteurs thrombogènes au contact de la membrane d'EER y étant même aggravée par l'augmentation considérable de synthèse des protéines inflammatoires, aboutissant à effondrer celle des inhibiteurs physiologiques de la coagulation. En cas d'échec de l'EER sans AC (thrombose de filtre et/ou de circuit), une AC-CiCa peut donc être discutée chez les patients en IRA et défaillance hépatique.

Sont prédictifs d'un risque accru d'accumulation du citrate (se traduisant par une augmentation du ratio CaTot/iCa) : un score *Model of End Stage Liver Disease* (MELD) supérieur à 36, une lactatémie initiale supérieure à 3,4 mmol/l et un temps de prothrombine inférieur à 26 % [40]. Link et al. ont trouvé, chez des patients en CVVHD, une mortalité à J28 de 4,6 % quand le ratio CaTot/iCa mesuré au troisième jour d'EERC était inférieur à 2, de 38,6 % quand il était entre 2 et 2,39, et de 100 % quand il était supérieur à 2,5. La clairance hépatique au vert d'indocyanine était elle aussi prédictive de cette mortalité, et inversement corrélée au ratio CaTot/iCa [41]. Le rapport CaTot/iCa doit donc être soigneusement surveillé en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

Balance énergétique

Comme dans toute EERC, la composition des solutés de substitution peut positiver la balance énergétique. Ces apports proviennent essentiellement du glucose mais aussi du lactate et du citrate. Comparées au citrate trisodique à 4 %, les solutions diluées de citrate (qui comprennent du lactate) augmentent le gain calorique journalier jusqu'à 40 % [42]. En pratique, la nécessité d'ajuster l'AC-CiCa en variant le débit du soluté vecteur du citrate impose l'analyse des compositions énergétiques des solutions de citrate.

Applications dans d'autres situations que l'EER continue

EER intermittente et AC CiCa

L'AC-CiCa peut être utilisée en EER intermittente (EERI), y compris pour la dialyse lente de type SLED, même en l'absence de recommandation du KDIGO. La tolérance de l'HDI ou de la SLED en réanimation est en effet démontrée et elles représentent une alternative à l'EERC [43,44].

Chez l'insuffisant rénal chronique, l'AC-CiCa permet de diminuer l'exposition des patients aux HNF et HBPM et de réduire le besoin transfusionnel [45]. Des générateurs d'EERI permettant l'AC-CiCa sont disponibles [46]. La tolérance est bonne quant au métabolisme phosphocalcique [47]. L'AC-CiCa est une alternative à l'absence d'anticoagulation pour les patients à risque hémorragique chez qui le risque de thrombose de filtre persiste malgré la courte durée d'EER.

En EERI, le risque d'accumulation de citrate est théoriquement diminué par l'augmentation des débits, assurant une augmentation de la fraction filtré du citrate, et par la diminution de la durée d'exposition au citrate comparée à une EERC. Ces avantages permettent de réaliser des séances d'EERI ou de SLED avec des générateurs standard d'hémodialyse. Fiacadori et al. [48], dans une série de séances de SLED avec AC-CiCa par prédilution, n'ont trouvé que très peu d'alcalose (huit sur 807 séances), d'hypocalcémie ou d'hypernatrémie per- et post-dialytique. Avec un débit sanguin fixe de 200 ml/min et un débit de dialysat de 300 ml/min, les citratémies plasmatiques restaient inférieures à dix fois les concentrations mesurées en préfiltre, sans accumulation significative en cas de défaillance hépatique définie par un score de MELD supérieur à 25 [48]. Comme dans l'étude de Morgera et al. [49], l'utilisation de dialysat contenant du calcium, à des concentrations inférieures à 1,25 mmol/l, permettait de ne pas administrer systématiquement de calcium sur la ligne de réinjection. Malgré cela, aucun épisode significatif d'hypocalcémie justifiant la perfusion de calcium n'a été rapporté [48,49]. D'autres équipes ont utilisé un dialysat sans calcium, imposant comme en EERC un apport de calcium sur la ligne retour [50,51].

Échanges plasmatiques et AC-CiCa

L'AC-CiCa est surtout réservé aux plasmaphèreses (donneurs de plasma) et reste peu utilisée au cours des échanges plasmatiques en réanimation. Les bénéfices sont pourtant les mêmes qu'en EER en termes de risque hémorragique et transfusionnel. La clairance du citrate lors d'échanges plasmatiques est de 20 %, contre 40 à 60 % en EER, ce qui majore le risque d'hypocalcémie durant les séances. Les techniques par centrifugation diminuent la quantité de citrate infusée

[52]. Comparée à l'albumine, la substitution en plasma frais congelé expose à un risque accru d'hypocalcémie et d'alcalémie en raison du citrate contenu dans les plasmas frais congelés (environ 7 mmol/l) [53]. Les principes de correction de l'hypocalcémie induite sont les mêmes qu'en EER.

Épuration hépatique et AC-CiCa

Les insuffisances hépatiques terminales d'origine toxique ou métabolique peuvent relever d'une épuration hépatique, principalement en attente de greffe [54]. Le système MARS® (*Molecular Adsorbent Recirculating System*) associe une dialyse contre de l'albumine qui est détoxifiée et régénérée par deux colonnes d'adsorption. Le système Prometheus® (Frésenius) associe une plasmafiltraion de l'albumine avec passage sur colonne d'adsorption puis une dialyse du sang après réinjection du plasma traité.

L'AC-CiCa a été peu étudiée avec ces systèmes d'épuration hépatique. Les troubles de coagulation sont pourtant constants dans ces situations (déficits en facteurs vitamine K dépendants, antithrombine III, protéines C et S) et l'activation des facteurs de coagulation au contact des colonnes d'adsorption est une cause de thrombose de la CEC, qui va à son tour aggraver la coagulation du patient. Comparée à l'AC par HNF, l'AC-CiCa est responsable d'une activation de la coagulation sur résines polymériques cationiques, alors qu'elle la diminue sur résine neutre [55]. Le choix de l'AC peut donc être modulé par la résine choisie.

L'épuration du citrate par la dialyse associée à l'épuration hépatique diminue le risque d'accumulation. Pour le système MARS, l'utilisation de dialysat enrichi en calcium associé à la perfusion de chlorure de calcium sur la branche veineuse permet d'éviter l'hypocalcémie chez le patient [56]. Ces techniques restent réservées à des centres spécialisés. Leurs indications toxicologiques ne sont pas validées avec une AC-CiCa [57].

Coût de l'AC-CiCa

Très peu d'études médico-économiques ont concerné l'AC-CiCa [17,28]. Le surcoût lié aux kits et aux solutions spécifiques a été évalué à 154 \$/j en moyenne. Inversement, en prenant en compte la durée de vie du filtre, Balik et al. ont évalué un coût de traitement journalier une fois et demi moins élevé qu'avec une AC-HNF [42]. Le coût lié aux analyses régulières du calcium doit aussi être pris en compte. Ces éléments devraient être mis en balance avec des impacts variés comme l'épargne transfusionnelle, la durée de séjour hospitalier ou le temps infirmier.

Conclusion

L'AC-CiCa est une technique de prévention de thrombose de filtre efficace, qui dissocie la coagulation de la CEC de celle du patient. L'augmentation de la durée de vie des filtres optimise la dose de dialyse dans la prise en charge de l'IRA. Sous AC-CiCa, la diminution des hémorragies en EER avec AC-CiCa améliore la prise en charge de l'IRA en réanimation bien que les études de survie restent contrastées. Les accidents métaboliques, notamment les hypocalcémies et les acidoses induites, sont des marqueurs d'accumulation de citrate, notamment en cas de défaillance hépatique, qui peut contre-indiquer la mise en route ou la poursuite de ce mode d'anticoagulation. Les adaptations du débit de citrate et de dialysat sont les clés de l'homéostasie acidobasique en EER. La formation des équipes et la rédaction de protocoles dédiés à cette technique est indispensable. La disponibilité de générateurs asservis à l'AC-CiCa peut permettre l'extension de cette technique.

Liens d'intérêts : P. Ducq et E. Delaporte déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Knehtl M, Ponikvar R, Buturovic-Ponikvar J (2013) Platelet-related hemostasis before and after hemodialysis with five different anticoagulation methods. *Int J Artif Organs* 36:717–24
2. Cardigan RA, McGloin H, Makie IJ, et al (1999) Activation of the tissue factor pathway occurs during continuous venovenous hemofiltration. *Kidney Int* 55:1568–74
3. Bouman C, de Pont AC, Meijers JC (2006) The effects of continuous venovenous hemofiltration on coagulation activation. *Critical Care* 10:R150
4. Kleger GR, Fässler E (2010) Can circuit lifetime be a quality indicator in continuous renal replacement therapy in the critically ill? *Int J Artif Organs* 33:139–46
5. Uchino S, Fealy N, Baldwin I (2003) Continuous is not continuous: the incidence and impact of circuit « down-time » on uraemic control during continuous veno-venous haemofiltration. *Intensive Care Med* 29:575–8
6. Cutts MW, Thomas AN, Kishen R (2000) Transfusion requirement during continuous venovenous haemofiltration: the importance of filter life. *Intensive Care Med* 26:1964–7
7. Van de Watering J, Westendorp RG, Van der Hoeven JG, et al (1996) Heparin uses in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. *J Am Soc Nephrol* 7:145–50
8. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, et al (2006) Meta-Analysis: Low-Molecular-Weight Heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 144:673–84
9. Oudemans-van Straaten HM, Wester JP, de Pont AC, Schetz MR (2006) Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based? *Intensive Care Med* 32:188–202
10. Morita Y, Johnson R, Dorn RE, Hall DS (1961) Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate. *Am J Med Sci* 242:32–43

11. Mehta RL, Mc Donald BR, Aguilar MM, et al (1990) Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int* 38:976–81
12. Durão MS, Monte JCM, Batista MC (2008) The use of regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration in acute kidney injury. *Crit Care Med* 36:3024–9
13. Brophy PD, Somers MJ, Baum MA, et al (2005) Multi-centre evaluation in patient receiving continuous renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 20:1426–21
14. Bagshaw SM, Laudpland KB, Boiteau PJ, et al (2005) Is regional citrate superior to systemic qnticoagulation for continuous renal replacement therapy? A prospective observational study in an adult regional critical care system. *J Crit Care* 20:155–61
15. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, et al (2004) Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 30:260–5
16. Fealy N, Baldwin I, Johnstone M, et al (2007) A pilot randomized controlled crossover study comparing regional heparinization to regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Int J Artif organs* 30:301–7
17. Wu MY, Hsu YH, Bai CH, Lin YF, et al (2013) Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 59:810–8
18. KDIGO (2012) Clinical practice guidelines for Acute Kidney Injury. *Kidney Int (suppl. 2):1–138*
19. Hartmann J, Strobl K, Fichtinger U, et al (2012). In vitro investigations of citrate clearance with different dialysis filters. *Int J Artif Organs* 35:352–9
20. Whitfied LR, Levy G (1981) Permeability of human and rat red blood cells to citrate. *Throm Res* 21:681–4
21. Mariano F, Morselli M, Bergamo D, et al (2011) Blood and ultrafiltrate dosage of citrate as a useful and routine tool during continuous venovenous haemodiafiltration in septic patients. *Nephrol Dial Transplant* 26:3882–8
22. Zaloga GP (1992) Hypocalcemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 20:251–62
23. Buturovic-Ponikvar J, Gubensek J, Ponikvar R (2008) Citrate anticoagulation for postdilutional online hemodiafiltration with calcium-containing dialysate and infusate: significant clotting in the venous bubble trap. *Int J Artif Organs* 31:323–8
24. Cointault O, kamar N, Bories P, et al (2004) Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 19:171–8
25. Mariano F, Tedeshi L, Moreselli M, et al (2010) Normal citrate-mia and metabolic tolerance of citrate anticoagulation for hemodiafiltration in severe septic shock burn patients. *Intensive Care Med* 36:1735–43
26. Brain M, Parkes S, Fowler R, et al (2011) Calcium flux in CVVHDF with heparin and citrate anticoagulation. *Critical Care Resusc* 13:72–81
27. Brain M, Parkes S, Fowler R, et al (2012) Magnesium flux during CVVHDF with heparin and citrate anticoagulation. *Critical Care Resusc* 14:274–82
28. Gabutti L, Marone C, Colucci G, et al (2002) Citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration: a metabolic challenge. *Intensive Care Med* 28:1419–25
29. Ronco C, Bellomo R, Homel, et al (2000) Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 355: 26–30
30. Lancohr C, Hanenamp K, Boshin M (2013) Continuous renal replacement therapy with citrate anticoagulation: do we really know the details. *Curr Opin Anesthesiol* 26: 428–37
31. Palsonn R, Laliberte KA, Niles JL (2006) Choice of replacement solution and anticoagulation in venovenous hemofiltration. *Clinical Nephrology* 65:34–42
32. Morgera S, Sneider M, Slowinski T, et al (2009) A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status. *Crit Care Med* 37: 2018–24
33. Davies H, Nurs B, Moragan D, et al (2008) A regional citrate anticoagulation protocol for prèdilutionnal CVVHDF: The modified Alabama protocol. *Australian Crit Care* 21:154–66
34. Nurmohamed SA, Jallah BP, Vervloet MG, et al (2013) Continuous venovenous haemofiltration with citrate buffered replacement solution is safe and efficacious in patient with a bleeding tendency: a prospective observational study. *BMC Nephrology* 14:89
35. Aman J, Nurmohamed A, Vervloet MG, et al (2010) Metabolic effects of citrate vs. bicarbonate-based substitution fluid in continuous venovenous hemofiltration: q prospective sequential cohort study. *J Crit Care* 25:120–7
36. Kindgen-Milles D, Amman J, Kleinekofort W, Morgera S (2008) Treatment of metabolic alkalosis during continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation. *Int J Artif Organs* 31:363–6
37. Demirjian S, Wee B, Paganini E (2008) Alkalemia during real therapy and mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 36:1513–7
38. Kramer L, Bauer E, Joukhadar C, et al (2003) Citrate pharmacokinetic and metabolism in cirrhotic and non cirrhotic critically ill patients. *Crit Care Med* 31:2450–5
39. Meier-Krieshe HU, Gitomer J, Finkel K, et al (2001) Increased total to ionized calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Crit Care Med* 29:748–52
40. Shultheiß C, Saugel B, Phillip V, et al (2012) Continuous venovenous hemodialysis with citrate anticoagulation in patient with liver failure: a prospective observational study. *Crit Care* 16:R162
41. Link A, Klingele M, Speer T, et al (2012) Total-to-ionized calcium ratio predicts mortality in continuous renal replacement therapy with citrate anticoagulation in critically ill patients. *Crit Care* 16:R97
42. Balik M, Zakharchenko M, Leden p, et al (2013) Bionenergetic gain of citrate anticoagulated continuous hemodiafiltration: comparaison between 2 citrate modalities and unfractionated heparin. *J Crit Care* 28:87–95
43. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al (2006) Continuous venovenous haemofiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple organe failure syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 368:379–85
44. The VA/NIH qcute renal trial network (2008) Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney Injury. *N Eng J Med* 359:7–20
45. Jansen MJ, Deegens JK, Kapinga TH, et al (1996) Citrate compared to low molecular weight heparin anticoagulation in chronic hemodialysis patient. *Kidney Int* 49:806–13
46. Thijssen S, Kruse A, Raimann J, et al (2010) A mathematical model of regional citrate anticoagulation in haemodialysis. *Blood Purif* 29:197–203
47. Apsner R, Buchmayer H, Gruber D, et al (2005) Citrate for long term hemodialysis: prospective study of 1,009 consecutive high flux treatments in 59 patients. *Am J Kidney Dis* 45:557–64
48. Fiaccadori E, Regolisti G, Cademartiri C, et al (2013) Efficacy and Safety of a Citrate-Based Protocol for Sustained Low-Efficiency Dialysis in AKI Using Standard Dialysis Equipment. *Clin J Am Soc Nephrol* 8:1670–8

49. Morgera S, Sholle C, Melzer C, et al (2004) A simple safe and effective citrate anticoagulation protocol for genius dialysis in acute renal failure. *Nephron Clin Pract* 98:C35-40
50. Clark JA, Shulman G, Golper TA (2008) Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation during 8 hours substained low efficiency dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:736-42
51. Schneider M, Liefeldt L, Slowinski T, et al (2008) Citrate anticoagulation protocol for slow extended hemodialysis with the Genius dialysis system in acute renal failure. *Int J Artif Organs* 31:43-8
52. Lee G, Arepally GM (2012) Anticoagulation techniques in apheresis from heparin to citrate and beyond. *J Clin Apheresis* 27:117-25
53. Antonic M, Gubensek J, Buturović-Ponikvar J, Ponikvar R (2009) Comparison of citrate anticoagulation during plasma exchange with different replacement solutions. *Ther Apher Dial* 13:322-6
54. Bacher A (2011) extracorporeal liver support with multipass albumin dialysis or plasmapheresis and filtering systems in acute liver failure. *Liver Int* 31(Supp.3):16-8
55. Tripisciano C, Leistner A, Linsberger I, et al (2012) Effect of anticoagulation with citrate versus heparin on the adsorption of coagulation factors to blood purification resins with different charge. *Biomacromolecules* 13:484-8
56. Meijers B, Laleman W, Vermersh P, et al (2012) A prospective randomized open-label crossover trial of regional anticoagulation vs. Anticoagulation free liver dialysis by the Molecular Adsorbents Recirculating System. *Critical Care* 16:R20
57. Kantola T, Kantola T, Koivusalo AM, et al (2009) Early molecular adsorbents recirculating system treatment of Amanita mushroom poisoning. *Ther Apher Dial* 13:399-403