

HÉMOFILTRATION CONTINUE VEINO-VEINEUSE: LE CITRATE

Lionel Velly, Camille Vaisse, Lionel Pellegrini, Nicolas Bruder
Service d'Anesthésie Réanimation I, CHU Timone Adultes, 264 rue St Pierre, 13005, Marseille, France. E-mail : lionel.velly@ap-hm.fr

INTRODUCTION

La première description de l'utilisation d'une anticoagulation régionale par le citrate (ARC) en épuration extra-rénale (EER) remonte au début des années 60 pour l'hémodialyse conventionnelle [1] et 90 pour les techniques continues utilisées en réanimation [2]. Malgré ses potentiels avantages, l'ARC a eu du mal à se développer et a longtemps été considérée comme une technique complexe et dangereuse. Sa diffusion en pratique clinique fut largement limitée par l'absence de machines d'EER permettant une administration sécurisée. Ainsi, à la fin des années 2000, cette technique n'était utilisée que par moins de 10 % des réanimateurs [3] et chez moins de 10 % des patients [4]. Récemment, l'intégration de pompes dédiées à l'ARC dans les dernières générations de moniteurs d'EER a suscité, grâce à la sécurisation et la simplification qu'elle permet, un réel regain d'intérêt pour cette vieille technique. L'ensemble de ces améliorations techniques n'a cependant pas résolu le fait que le citrate peut induire de nombreux désordres métaboliques qu'il est important de connaître pour mieux en appréhender la gestion mais également les limites et les contre-indications de la technique.

1. AVANTAGES ET INDICATIONS DE L'ANTICOAGULATION RÉGIONALE PAR LE CITRATE

Le principal avantage du citrate est de permettre une anticoagulation régionale efficace sans anticoagulation systémique. Ainsi, l'ARC apparaît comme la technique de choix chez les patients à haut risque hémorragique tels que les patients en postopératoire immédiat, traumatisés, souffrant d'hémorragies cérébrales ou d'anomalies de la coagulation [5]. Chez ces patients, par rapport à une EER sans anticoagulation, l'ARC permet d'augmenter significativement la durée de vie des circuits (70 % vs 16 % de circuits fonctionnels à la 48^{ème} heure) [6] sans pour autant augmenter la survenue de complications hémorragiques [7]. Lorsque l'ARC est comparée à une anticoagulation par HNF ou HBPM, elle permet dans ce groupe à risque une diminution significative des épisodes hémorragiques [8] ainsi que du nombre de culots globulaires transfusés [9]. L'ARC constitue également une alternative intéressante, en cas de thrombopénie

induite à l'héparine, à la danaparoi'de sodique, l'argatroban ou l'hirudine dont la maniabilité est faible et l'adaptation difficile.

Avec la simplification de la technique, des indications plus larges d'ARC tendent à se développer. Certains auteurs rapportent une utilisation sûre et efficace de la technique chez des patients sans ou avec un faible risque hémorragique [8, 10]. Dans ce cas de figure, l'intérêt du citrate réside dans l'augmentation de la durée de vie des circuits tout en limitant, par rapport à l'utilisation d'une HNF ou d'une HBPM, la formation de thrombus ou les phénomènes d'accrétion présents au niveau de l'hémofiltre [11]. Ainsi, la réduction des périodes de « downtime » (sans épuration) et la préservation des capacités hydrauliques de la membrane obtenue avec l'ARC pourraient permettre, par rapport à une anticoagulation conventionnelle, d'augmenter la dose effective d'épuration. Des durées de vie médianes de circuits comprises entre 70 et 120 heures avec l'ARC contre seulement 30 à 40 heures sous HNF sont classiquement rapportées [8, 10]. Mais cet effet n'est pas retrouvé par toutes les études [12-13], certains auteurs rapportant même une durée vie des circuits inférieure avec l'ARC par rapport à celle obtenue sous HBPM [13]. Plusieurs facteurs (mauvaises pratiques) peuvent cependant expliquer ces résultats discordants comme : l'absence dans ces études d'une surveillance de l'efficacité de l'ARC (calcémie ionisée machine), l'utilisation d'une fraction de filtration élevée (> 30 %), l'emploi de solutions de substitution contenant du calcium (réactivation de la coagulation) et la présence d'une recalcification complète du circuit dès le piège à bulle (espace mort du circuit non anticoagulé important).

Malgré tous ces avantages l'ARC reste une technique lourde et ne peut être généralisée à tous les patients de réanimation. En particulier, l'existence d'une défaillance hépatique aiguë ou d'un choc sévère est une des contre-indications classiques (cf. infra) à l'utilisation du citrate [5].

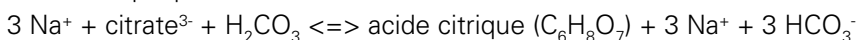
2. MÉCANISME D'ACTION

Le citrate $[C_3H_7O(COO)_3]$ est une petite molécule, chargée négativement naturellement présente dans l'organisme où il joue un rôle de tampon. Le citrate exerce une puissante activité anticoagulante en chélatant le calcium. Quand le citrate entre dans le circuit d'épuration extra-rénale, cet anion trivalent chélate de façon durable le calcium ionisé en formant des complexes stables de « citrate-calcium » (2 moles de citrate pour 3 moles de calcium) responsables d'un effondrement local des concentrations en calcium ionisé. Le calcium ionisé (forme active du calcium) joue un rôle majeur dans l'activation de différents facteurs de la coagulation (II, V, VII, VIII, IX, X et XIII) et dans la conversion du fibrinogène en fibrine. Cette diminution de la calcémie ionisée limite également l'activation des granulocytes et des plaquettes, conduisant à améliorer la bio compatibilité, et donc à limiter les thromboses de filtres [14]. L'inhibition maximale des voies intrinsèques et extrinsèques de la coagulation est observée pour des concentrations en calcium ionisé, après l'hémofiltre, inférieure à 0,35 mmol.l⁻¹, soit généralement obtenue pour des concentrations en citrate avant l'hémofiltre comprises entre 3 et 5 mmol.l⁻¹.

3. MÉTABOLISME DU CITRATE DURANT UNE ÉPURATION EXTRA-RÉNALE

Au cours d'une épuration extra-rénale, le citrate va être éliminé par deux mécanismes. Premièrement, au niveau de la membrane d'épuration extra-rénale, une partie du citrate injecté va être rapidement éliminée dans l'effluent de part

son faible poids moléculaire lui conférant un coefficient de tamisage/partage (sieving coefficient) proche de celui de l'urée. Environ 20 à 40 % en convection (variable en fonction de l'hématocrite et de la fraction d'ultrafiltration) et 60 % en diffusion du citrate libre et lié (complexes « citrate-calcium » et « citrate-magnésium ») va être éliminé dans l'effluent. Par conséquent, le calcium complexé au citrate est perdu dans l'effluent et doit être compensé dose pour dose afin d'éviter toute hypocalcémie chez le patient. Pour exemple, en diffusion, une concentration de 4 mmol.l⁻¹ de citrate sera compensée avec 1,7 mmol.l⁻¹ de calcium. Deuxièmement, la partie du citrate (libre et lié) non filtrée qui retourne dans la circulation systémique va rapidement être métabolisée au niveau des mitochondries du foie, et à un moindre degré des muscles squelettiques et du cortex rénal [15-16]. La métabolisation des complexes « citrate-calcium » par l'acide carbonique (H₂CO₃) s'accompagne d'un relargage du calcium chélaté et de la formation d'acide citrique et de bicarbonate de sodium (une molécule de citrate trisodique produit 3 molécules de bicarbonate de sodium).



La demi-vie du citrate est d'environ 30 minutes. L'acide citrique ainsi formé entre dans le cycle des acides tricarboxyliques (cycle de Krebs), aboutissant à la production d'H₂O et de CO₂.

4. CONSÉQUENCES MÉTABOLIQUES

Une anticoagulation régionale au citrate peut provoquer des complications métaboliques variées, telles qu'une acidose ou une alcalose, une hypernatrémie, une hypocalcémie et une hypomagnésémie. La tolérance du citrate dépend de la quantité de citrate qui retourne à l'organisme et de la capacité de ce dernier à le métaboliser.

La quantité de citrate administrée varie selon la technique d'épuration choisie et est directement proportionnelle au débit de la pompe à sang. Ainsi les techniques diffusives (hémodialyse) ou faiblement convective (hémodiafiltration) par la possibilité qu'elles offrent d'utiliser des débits de pompe à sang moindres permet de limiter l'apport en citrate par rapport à l'hémofiltration. Afin de limiter la quantité de citrate administrée, la plage de débit sang utilisée avec l'anticoagulation régionale au citrate est nettement plus faible (80-120 ml.min⁻¹ en diffusion, 140-160 ml.min⁻¹ en convection) qu'avec une épuration utilisant une anticoagulation conventionnelle par héparine. Enfin, les techniques convectives à fortes clairances (« haut débit » ou « haut volume »), en raison du risque élevé d'accumulation de citrate qu'elles présentent, ne peuvent pas être actuellement réalisées en pratique courante.

Le métabolisme du citrate peut être diminué au cours de plusieurs circonstances. On observe une réduction d'environ 50 % de la clairance plasmatique du citrate en cas d'insuffisance hépatique sans pour autant être prédite par les tests biologiques usuels explorant la fonction hépatique [15]. De plus, le cycle de Krebs étant uniquement opérationnel en condition d'aérobiose, une réduction de la clairance plasmatique du citrate est également observée au cours des états de choc par altération de la perfusion tissulaire [16].

4.1. CALCÉMIE

L'hypocalcémie ionisée systémique (calcium ionisé < 0,8 mmol.l⁻¹) constitue le risque majeur de la technique. En cas de survenue, elle est rapidement responsable d'une diminution de l'inotropisme cardiaque associée à une

hypotension profonde par diminution du tonus vasculaire pouvant aller jusqu'à un arrêt cardiaque. Afin de limiter ce risque, le recours à des moniteurs d'EER capables d'arrêter immédiatement l'apport de citrate en cas d'incapacité, même temporaire, d'administrer du calcium (et inversement) est un pré-requis incontournable. La surveillance du calcium ionisé est l'élément crucial de la surveillance de l'anticoagulation régionale au citrate. Elle impose la disponibilité 24h/24 d'une méthode de mesure de la calcémie ionisée qui devra être maintenue au dessus de $0,95 \text{ mmol.l}^{-1}$. Une hypocalcémie ionisée systémique est l'indicateur le plus sensible d'une accumulation de citrate, mais elle peut également être liée à une insuffisance de substitution calcique. Afin de distinguer ces deux étiologies, la détermination du rapport calcémie totale/calcémie ionisée systémique est indispensable. Dans le cas d'une substitution calcique insuffisante, ce rapport est $< 2,5$ et la calcémie totale est normale ou abaissée. Le traitement repose sur la majoration de la compensation en calcium.

Lors d'une accumulation de citrate par insuffisance de métabolisme ou excès d'apport, on observe une baisse de la calcémie ionisée systémique associée à une élévation de la fraction liée par non dissociation des complexes « citrate-calcium » aboutissant à une augmentation de la calcémie totale. La majoration de la substitution calcique afin de corriger l'hypocalcémie ionisée induit une augmentation proportionnelle de la partie du calcium lié au citrate, sans pour autant corriger la calcémie ionisée (Figure 1). Ainsi, la persistance d'une hypocalcémie ionisée après plusieurs augmentations de la substitution calcique doit faire systématiquement suspecter un syndrome d'accumulation de citrate et faire calculer le rapport calcémie totale/calcémie ionisée. Si ce rapport est $> 2,5$ ou que la calcémie totale est $> 3 \text{ mmol.l}^{-1}$, ces éléments sont en faveur d'une accumulation de citrate [17]. La normalisation à tout prix de la calcémie ionisée dans cette circonstance peut conduire à l'apparition secondaire d'une hypercalcémie iatrogène lorsque les complexes « citrate-calcium » qui se sont accumulés seront métabolisés [18]. Le meilleur traitement de l'accumulation de citrate est de réduire voire d'arrêter la perfusion de citrate.

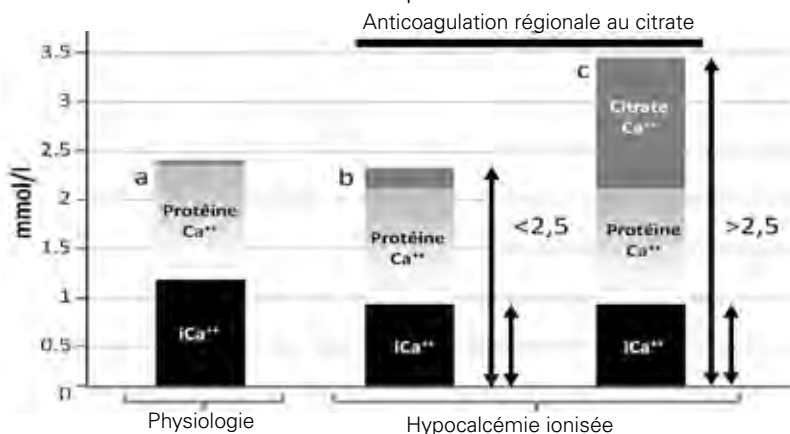


Figure 1 : variation de la calcémie totale et ionisée au cours d'une EER au citrate. a) Condition physiologique. b) Hypocalcémie ionisée par défaut de compensation. c) Hypocalcémie ionisée par syndrome d'accumulation de citrate.

4.2. MAGNÉSÉMIE

Le citrate est également un chélateur du magnésium. Son pouvoir chélateur à l'égard de cet autre cation divalent est néanmoins moindre que pour le calcium mais en l'absence de compensation une hypomagnésémie profonde est souvent

retrouvée. Un apport journalier d'environ 2 g de chlorure de magnésium est nécessaire afin de prévenir cet effet secondaire.

4.3. EQUILIBRE ACIDE-BASE ET NATRÉMIE

4.3.1. ALCALOSE MÉTABOLIQUE

Selon le concept de Stewart, ce n'est pas la transformation du citrate en bicarbonate qui est directement responsable de l'alcalose métabolique mais plutôt la libération de 3 moles de sodium par molécule de citrate trisodique métabolisée. Ainsi l'hypernatrémie induite est responsable d'une augmentation de la différence des ions forts (DIF).

$$\text{DIF} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}) - (\text{Cl}^- + \text{lactate}^-)$$

Cet effet secondaire est directement lié à la quantité de citrate trisodique administrée au patient. Cette quantité peut être réduite :

- Directement en diminuant la concentration cible de citrate.
- Indirectement en réduisant le débit de la pompe sang et ainsi la quantité de citrate nécessaire à maintenir la cible fixée.
- En augmentant l'épuration des complexes « citrate-calcium » au niveau de l'hémofiltre (augmentation de la dose de dialyse ou de filtration).
- En limitant l'augmentation de la DIF par l'utilisation d'un dialysat pauvre en sodium.
- Et/ou en veillant à apporter des quantités importantes de chlore.

Ainsi, la substitution calcique fera appel à du chlorure de calcium à la place du gluconate de calcium et on choisira le chlorure de magnésium à la place du sulfate de magnésium. L'incidence de cette alcalose métabolique peut être largement réduite par la mise en place de protocoles standardisés et avec l'expérience de l'équipe [19]. Ainsi, Morgera et al. retrouvent une réduction de l'incidence d'alcalose métabolique (pH > 7,45) de 56 % [18] à 34 % après deux ans d'expérience [20].

4.3.2. ACIDOSE MÉTABOLIQUE

Le citrate non métabolisé se comporte comme un acide faible. Ainsi, en cas de défaut de métabolisme ou d'excès d'apport, une accumulation de citrate entraîne une acidose métabolique normochlorémique à trou anionique augmenté. Cette constatation doit immédiatement faire pratiquer une détermination du rapport calcémie totale/calcémie ionisée systémique et un dosage des lactates artériels (normaux). Le syndrome d'accumulation de citrate reste rare (5 %) et s'observe essentiellement chez les patients en défaillance multiviscérale [20].

5. MODALITÉS DE L'ANTICOAGULATION RÉGIONALE AU CITRATE

Plus d'une cinquantaine de protocoles d'ARC ont été publiés. L'ARC a été décrite avec toutes les modalités d'EER, comme l'hémofiltration veino-veineuse continue (CVVH) [7, 21], l'hémodialyse veino-veineuse continue (CVVHD) [18, 20, 23], et l'hémodiafiltration veino-veineuse continue (CVVHDF) [19, 22]. Cette profusion de protocoles peut être déroutante pour le praticien voulant s'initier au citrate, d'autant qu'aucun protocole n'a fait la preuve de sa supériorité. La principale différence entre tous ces protocoles réside dans le fait que certains utilisent du citrate dissous dans une solution de substitution administrée en pré-dilution, alors que d'autres utilisent une solution de citrate concentré administrée à part.

5.1. PRINCIPES GÉNÉRAUX ET OBJECTIFS

Même si chaque protocole utilise différentes solutions de citrate, de dialysat ou de réinjection et ses propres règles afin de prévenir les anomalies métaboliques, les principes généraux sont communs.

L'administration de citrate doit toujours se faire sur la voie « artérielle » au plus proche du patient afin de limiter l'espace mort non anticoagulé. Un asservissement entre le citrate délivré et le débit de sang est préférable afin de maintenir une anticoagulation stable et de prescrire une concentration de citrate en mmol.l⁻¹ de sang traité (entre 3 et 5 mmol.l⁻¹). L'efficacité de l'ARC est jugée et la concentration de citrate ajustée sur la mesure de la calcémie ionisée post-filtre avec une cible comprise entre 0,25 et 0,35 mmol.l⁻¹ [10]. Le calcium perdu dans l'effluent doit être compensé par une administration continue de chlorure de calcium afin de maintenir une calcémie ionisée systémique normale (1,1 et 1,2 mmol.l⁻¹). Le calcium peut être injecté :

- Soit via une ligne dédiée sur la voie « veineuse » du circuit, après le piège à bulle, au plus proche du patient (limiter l'espace mort non anticoagulé).
- Soit sur une voie veineuse centrale avec un système fiable de détection de contre-pression et de débranchement.

Dans tous les cas, pour des raisons de sécurité, il est préférable d'utiliser des moniteurs d'EER intégrant des pompes dédiées et mutuellement asservies pour l'administration de citrate et de calcium. Le moniteur EER doit obligatoirement intégrer dans la balance des fluides les très significatifs volumes liquidiens (citrate et substitution calcique) apportés par l'ARC. Idéalement, la compensation calcique proposée par le moniteur d'EER choisit devra prendre en compte la quantité de citrate administrée, la quantité de citrate épuré (volumes d'échange) et la présence ou non de calcium dans la solution de réinjection.

Dans tous les cas, des solutions sans calcium sont nécessaires pour le dialysat (CVVHD et CVVHDF) et pour la solution de substitution (CVVH et CVVHDF) si cette dernière est réalisée en pré-dilution [10, 19-20]. En effet, tout apport de calcium avant ou au niveau de la membrane peut réactiver la coagulation et impose si l'on veut contrecarrer ce phénomène de majorer les doses de citrate (ce qui n'est pas souhaitable). Concernant, les solutions de substitution utilisées en post-dilution lors d'une CVVH ou d'une CVVHDF, elles peuvent contenir du calcium, mais la recalcification partielle du circuit qu'elles entraînent (au niveau du piège à bulle) est responsable d'un risque accru de thrombose du circuit [7].

5.2. LES SOLUTIONS D'ANTICOAGULATION RÉGIONALES AU CITRATE

Trois moniteurs d'EER intégrant un asservissement citrate-calcium sont actuellement disponibles sur le marché Français (Aquarius RCA, Baxter® ; Multifiltrate, Fresenius® ; Prismaflex, Gambro®). Certains moniteurs se limitent au protocole établi par le fabricant (Multifiltrate, Fresenius®), d'autres, après paramétrage acceptent tout type de protocole citrate (Aquarius RCA, Baxter® ; Prismaflex, Gambro®). Cependant, compte tenu de la faiblesse de l'offre actuelle en solutions de citrate ou de solutions de substitution adaptées à l'ARC sur le marché français, bon nombre de protocoles décrits dans la littérature ne peuvent être réalisés avec ces machines dites « ouvertes ». En particulier, tous les protocoles ayant recours à des solutions molaires (30 %) ou semi-molaires (15 %) de citrate trisodique ne peuvent être reproduits par leur absence de

disponibilité en France ainsi que les solutions de substitutions sans bicarbonates qu'ils requièrent (Figure 2).

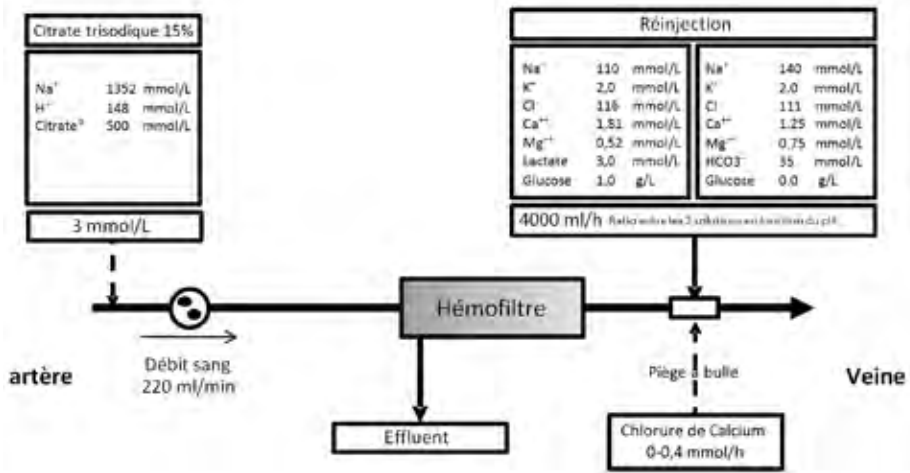


Figure 2 : exemple d'utilisation en CVVH (postdilution) d'une solution de citrate trisodique semi-molaire (15 %). D'après Oudemans-van Strateen et al. [12].

En France, seulement trois types de solutions citrate sont actuellement commercialisés :

- Une solution de citrate trisodique à 4 % hypertonique contenant 140 mmol.l⁻¹ de citrate et 420 mmol.l⁻¹ de sodium (Fresenius®). Ces types de solutions hautement concentrées sont le plus souvent utilisés en CVVHD [18, 20] (Figure 3) avec un dialysat sans calcium faiblement concentré en sodium (133 mmol.l⁻¹) et en bicarbonate (20 mmol.l⁻¹) (dialysat Ci-Ca ; Fresenius®). Cette stratégie, par la possibilité qu'elle offre d'utiliser des débits de pompe à sang moindres (80-120 ml.min⁻¹) par rapport aux techniques convectives permet de limiter l'apport en citrate. Avec ce type de dialysat, la survenue d'une alcalose métabolique pourra être compensée en augmentant le débit du dialysat (20 %) et inversement en cas d'acidose. On peut également, en cas d'alcalose, réduire le débit de la pompe à sang (20 %) et, par conséquent, le débit de citrate de sorte que la quantité de citrate qui retourne au patient et qui est métabolisée en bicarbonate est réduite. Cette stratégie exclusivement diffusive a l'inconvénient d'être peu efficace sur l'épuration des moyennes molécules. Cet inconvénient peut partiellement être contrecarré par l'utilisation de nouveaux hémofiltres à haut « cut-off ».
- Une solution faiblement concentrée en citrate (0,4 %) composée d'un mélange de citrate trisodique (10 mmol.l⁻¹ de citrate et 136 mmol.l⁻¹ de sodium) et d'acide citrique (2 mmol.l⁻¹) dans une solution sans calcium (Prismocitrate 10/2, Gambro®). L'emploi de ce type de solution faiblement concentrée est réalisé en prédilution lors d'une épuration en CVVH [7] ou CVVHDF [19]. Cette stratégie a l'avantage théorique d'utiliser des solutions isotoniques, limitant ainsi les conséquences métaboliques du citrate. L'ajout d'un processus diffusif (CVVHDF ; Figure 4) avec un dialysat sans calcium (prism0cal, Gambro®) permet d'accroître l'élimination des complexes citrate-calcium et ainsi de limiter la quantité de citrate retournant au patient. Cette stratégie d'ARC a cependant

l'inconvénient de lier l'anticoagulation au volume de prédilution et d'imposer une forte prédilution génératrice d'une perte de clairance et d'un surcoût. Pour exemple, afin de maintenir une concentration en citrate de 4 mmol.l⁻¹, lorsque le débit de la pompe à sang est de 130 ml.min⁻¹, la prédilution nécessaire sera de 2600 ml.h⁻¹.

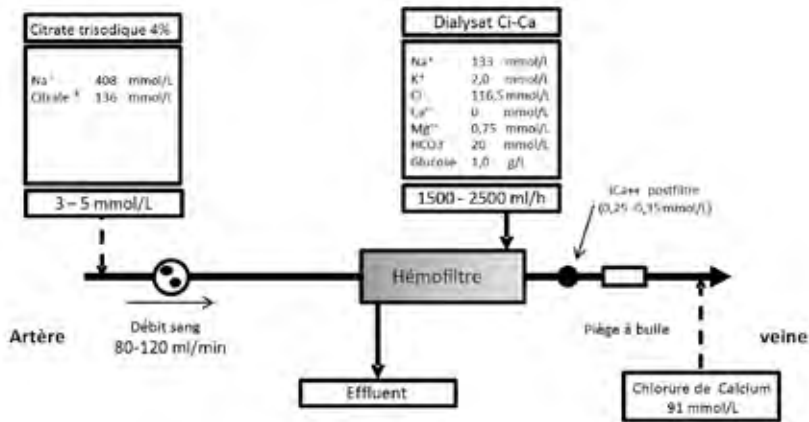


Figure 3 : exemple d'utilisation en CVVHD d'une solution de citrate trisodique à 4 % avec une multiFiltrate (Fresenius). D'après Morgera et al. [18, 20].

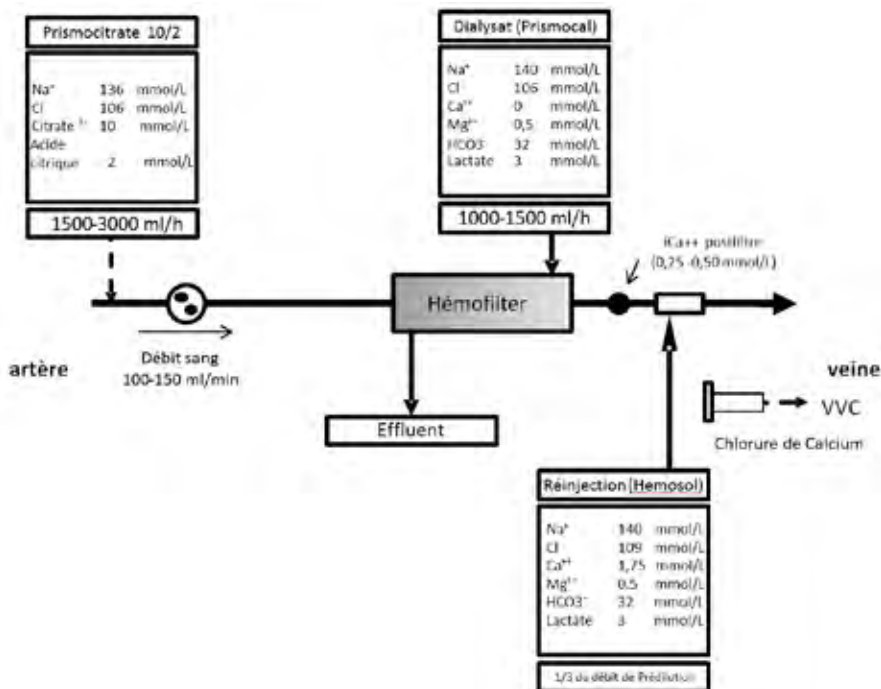


Figure 4 : exemple d'utilisation en CVVHDF d'une solution de citrate trisodique à 0,4 % en prédilution avec une Prismaflex (Gambro).

- Enfin, une solution associant du dextrose (124 mmol.l⁻¹) et un mélange de citrate trisodique 2,2 % (224 mmol.l⁻¹ de sodium et 74,8 mmol.l⁻¹ de citrate) avec 1,1 % d'acide citrique (38 mmol.l⁻¹) est également disponible (ACD-A 3,3 %, Baxter®). L'ACD-A est largement utilisée pour l'anticoagulation des circuits de CEC au

cours des séances d'aphérèses et de plasmaphérèse. Plusieurs protocoles ont également été décrits avec son utilisation dans le cadre d'une EER [21-23] de type convective (CVVH [21], CVVHDF [22]) ou diffusive (CVVHD [23]). En substituant 30 % du sodium par de l'hydrogène (acide citrique), ce type de solution permet, par rapport aux solutions de citrate trisodique, de réduire les doses de sodium administrées. Ainsi, avec l'utilisation d'ACD-A comme solution de citrate, l'emploi d'un dialysat ou d'une solution de substitution faiblement concentrée en sodium et en bicarbonate n'est pas un prérequis obligatoire (Figure 5).

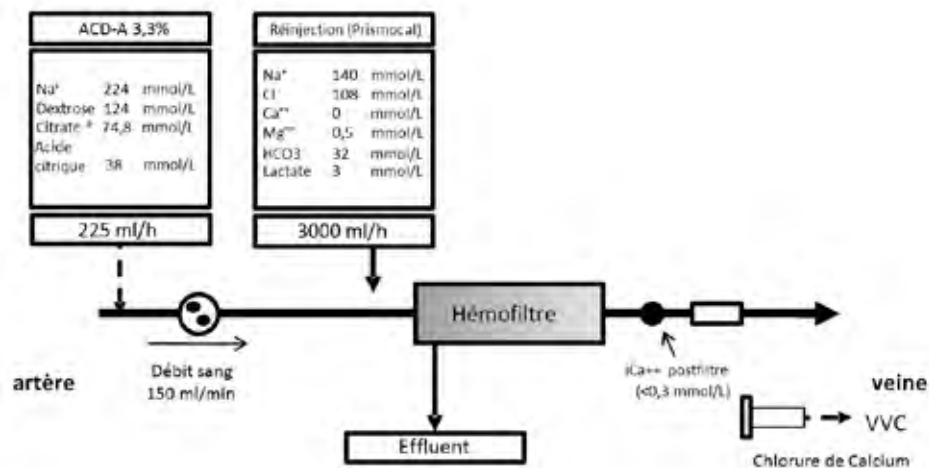


Figure 5 : exemple d'utilisation en CVVH d'une solution de citrate ACD-A 3,3 %. D'après Munjal et Ejaz [21].

6. SURVEILLANCE

Afin de proposer un traitement sécurisé cette technique nécessite une surveillance biologique stricte devant être établie par un protocole.

6.1. CALCÉMIE IONISÉE MACHINE

Afin de s'assurer de l'efficacité de l'ARC, la calcémie ionisée machine doit être mesurée au niveau du site de prélèvement situé après l'hémofiltre. Elle doit être maintenue entre 0,25 et 0,35 mmol.l⁻¹. La mesure doit être réalisée 15 minutes après le branchement et sera répétée 15 minutes après chaque modification de la concentration de citrate ou de la dose d'épuration. Une fois la cible atteinte, cet examen doit être répété initialement toutes les heures puis, en cas de stabilité, toutes les 4 à 6 heures. La concentration de citrate sera à adapter après chaque résultat en suivant le protocole en usage dans le service.

6.2. CALCÉMIE IONISÉE SYSTÉMIQUE

Afin de déceler toute hypocalcémie préexistante devant être corrigée, la détermination de la calcémie ionisée systémique (1,1 et 1,20 mmol.l⁻¹) est souhaitable avant le branchement. Elle sera ensuite mesurée quelques minutes après le branchement afin de s'assurer qu'il n'y a pas d'erreur grossière dans la composition des fluides ou le montage du circuit (inversion calcium/citrate).

Cet examen doit ensuite être répété toutes les heures puis, une fois l'obtention d'une certaine stabilité, toutes les 4 à 6 heures. Enfin, une calcémie ionisée systémique doit impérativement être réalisée devant tout collapsus inexpliqué. La compensation calcique sera à adapter après chaque résultat (en % de compensation théorique avec la Prismaflex, en mmol.l⁻¹ avec l'Aquarius RCA et la multiFiltrate) en suivant le protocole en usage dans le service.

6.3. EQUILIBRE ACIDE-BASE

Le monitoring biologique doit également inclure, toutes les 4 à 6 heures (en même temps que la calcémie ionisée systémique), des mesures de pH artériel et du Base Exces. Leurs valeurs permettront de rapidement déceler une complication métabolique nécessitant une adaptation de l'ARC (modification de la dose d'épuration ou de la vitesse de pompe à sang). Toute acidose normo-chlorémique à trou anionique augmenté devra faire pratiquer un dosage artériel des lactates. En cas de normalité, il sera indispensable de déterminer le rapport calcémie totale/calcémie ionisée systémique afin de rechercher un syndrome d'accumulation du citrate.

6.4. IONOGRAMME SANGUIN

Un ionogramme sanguin (Na⁺, Cl⁻, Mg²⁺, Ca²⁺) devra être réalisé une fois par jour. En cas de valeur anormale, cet examen devra être réalisé de façon au moins biquotidienne. Le taux de chlore plasmatique devra être surveillé car il s'oppose à la survenue d'une alcalose métabolique induite par l'apport sodé. Le taux de magnésium (autre cation divalent chélaté par le citrate) permet d'en adapter les apports. La calcémie totale permet d'établir le rapport calcémie totale/calcémie ionisée systémique (normale < 2,5).

CONCLUSION

L'anticoagulation au citrate (ARC) représente la seule modalité d'anticoagulation régionale permettant de séparer l'anticoagulation du circuit d'EER et celle du patient. Comparée à d'autres méthodes d'anticoagulants, l'ARC semble prolonger la durée de vie des filtres et diminuer le risque hémorragique ainsi que le nombre de culots globulaires transfusés. Cependant, le citrate peut s'accumuler et induire de nombreux désordres métaboliques. L'hypocalcémie ionisée est un signe fréquent d'accumulation de citrate associée à une alcalose métabolique en cas d'excès d'apport de citrate ou à une acidose métabolique quand le métabolisme du citrate est altéré. Avec l'aide des derniers progrès technologiques, l'ARC devient plus sûre et constitue la technique d'anticoagulation de choix chez les patients à haut risque hémorragique. Son rapport bénéfice-risque reste encore à préciser chez les patients à faible ou sans risque hémorragique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Morita Y, Johnson RW, Dorn RE, Hall DS: Regional anticoagulation during hemodiafiltration using citrate. *Am J Med Sci* 1961;242:32-42
- [2] Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, Ward DM: Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int* 1990;38:976-981
- [3] Ricci Z, Ronco C, D'Amico G, De Felice F, Rossi S, Bolgan I, Bonello M, Zamperetti N, Petras D, Salvatori G, Dan M, Piccinni P: Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patients: an international survey. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:690-696

- [4] Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-van Straaten H, Ronco C, Kellum J: Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) Investigators. *Intensive Care Med* 2007;33:1563-1570
- [5] Oudemans-van Straaten M, Wester JPJ, De Pont ACJM, Schetz MRC: Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based? *Intensive Care Med* 2006;134:188-202
- [6] Hofmann RM, Maloney C, Ward DM, Becker BN: A novel method for regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration (CVVHF). *Renal Failure* 2002;24:325-335
- [7] Nurmohamed SA, Vervloet MG, Girbes ARJ, Ter Wee PM, Groeneveld ABJ: Continuous venovenous hemofiltration with or without predilution regional citrate anticoagulation: a prospective study. *Blood Purif* 2007;25:316-323
- [8] Kutsogiannis DJ, Gibney RT, Stollery D, Gao J: Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. *Kidney Int* 2005;67:2361-2367
- [9] Betjes MGH, van Oosterom D, van Agteren M, vende Wetering J: Regional citrate versus heparin anticoagulation during venovenous hemofiltration in patients at low risk of bleeding: similar hemofilter survival but significantly less bleeding. *J Nephrol* 2007;20:602-608
- [10] Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet JL, Dubois B, Damas P: Citrate vs heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 2004;30:260-265
- [11] Hofbauer R, Moser D, Frass M, Ofbauer R, Kaye AD, Wagner O, Kapiotis S, Druml W: Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis. *Kidney Int* 1999;56:1578-1583
- [12] Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, van der Voort PHJ, Wester JPG, van der Spoel JI, Dijkstra LM, Zandstra DF: Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 2009;37:545-552
- [13] Van Der Voort PHJ, Postma SR, Kingma WP, Boerma EC, Van Roon EN: Safety of citrate based hemofiltration in critically ill patients at high risk for bleeding: a comparison with nadroparin. *Int J Artif Org* 2006;29:559-563
- [14] Gritters M, Grooteman MPC, Schoorl M, Schoorl M, Bartels PCM, Scheffer PG, Teerlink T, Schalkwijk CG, Speeuwenberg M, Nube MJ: Citrate anticoagulation abolishes degranulation of polymorphonuclear cells and platelets and reduces oxidative stress during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:153-159
- [15] Kramer L, Bauer E, Joukhadar C, Strobl W, Gendo A, Madl C, Gangl A: Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. *Crit Care Med* 2003;31:2450-2455
- [16] Davenport A, Tolwani A: Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2009, 2:439-447
- [17] Meier-Kriesche HU, Gitomer J, Kinkel K, Dubose T: Increased total to ionized calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Crit Care Med* 2001, 29:748-752
- [18] Morgera S, Haase M, Rückert M, Krieg H, Kastrup M, Krausch D, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Peters H, Pohlmeier R: Regional citrate anticoagulation in continuous hemodialysis - Acid base and electrolyte balance at an increased dose of dialysis. *Nephron Clin Pract* 2005;101:c211-c219
- [19] Gabutti L, Maroen C, Colucci G, Duchini F, Schönholzer C: Citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration: a metabolic challenge. *Intensive Care Med* 2002;28:1419-1425
- [20] Morgera S, Schneider M, Slowinski T, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Peters H, Kinden-Milles D, Neumayer HH: A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status. *Crit Care Med* 2009;37:2018-2024
- [21] Munjal S, Ejaz AA: Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous haemofiltration using commercial preparations. *Nephrology* 2006;11:405-409
- [22] Cointault O, Kamar N, Borjes P, Lavayssiere L, Angles O, Rostaing L, Genestal M, Durand D: Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous haemodiafiltration using commercial solutions. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:171-178
- [23] Bunchman TE, Maxwold NJ, Barnett J, Hutchings A, Benfield MR: Pediatric hemofiltration: normocarb dialysate solution with citrate anticoagulation. *Pediatr Nephrol* 2002;17:150-154