

Place de l'épuration extrarénale au citrate

L. Velly, L. Giacomino, C. Vaisse, N. Bruder

Lionel VELLY

Service d'Anesthésie Réanimation I, CHU Timone Adultes, 264 rue St Pierre, 13005, Marseille, France.

Auteur correspondant : lionel.velly@ap-hm.fr

POINTS ESSENTIELS

- L'anticoagulation régionale (ARC) au citrate permet par rapport aux héparines une augmentation significative de la durée de vie des circuits tout en préservant les capacités hydrauliques des hémofilres, de limiter les complications hémorragiques et la survenue de thrombopénies.
- L'ensemble des 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 et en améliorer sa tolérance.
- Une ARC peut provoquer des complications métaboliques variées, telles qu'une acidose (accumulation de citrate non métabolisé) ou une alcalose (excès d'apport métabolisé), une hypernatrémie, une hypocalcémie et une hypomagnésémie.
- Les objectifs de l'ARC sont de maintenir le calcium ionisé en post-filtre entre 0,2 et 0,4 mmol.l⁻¹, et systémique dans la plage physiologique de 1,1-1,3 mmol.l⁻¹. La concentration en calcium ionisé du circuit est ajustée en faisant varier le taux de citrate en mmol.l⁻¹, tandis que le calcium ionisé patient est géré en ajustant le taux de substitution en chlorure de calcium.
- Les principales contre-indications sont liées aux situations altérant son métabolisme au niveau du cycle de Krebs : insuffisances hépatique sévères, grande dysoxie tissulaire

(insuffisance circulatoire...) et certaines intoxications médicamenteuses (metformine, trichloréthylène, paracétamol).

- La persistance d'une hypocalcémie ionisée après plusieurs augmentations de la substitution calcique doit faire systématiquement suspecter un syndrome d'accumulation et faire calculer le rapport calcémie totale/calcémie ionisée. Si ce rapport est supérieur à 2,5 ou que la calcémie totale est supérieure à 3 mmol.l⁻¹, ces éléments sont en faveur d'une accumulation de citrate. La survenue d'une acidose métabolique à trou anionique élevé et lactacidémie normale est plus tardive.

INTRODUCTION

La première description de l'utilisation d'une anticoagulation régionale au citrate (ARC) en épuration extrarénale (EER) remonte au début des années 90 pour les techniques continues utilisées en réanimation (1). Malgré ses avantages, l'ARC a eu du mal à se développer et il a fallu attendre l'intégration de pompes dédiées dans les dernières générations des moniteurs d'EER continue pour observer un réel regain d'intérêt de cette technique. Après avoir fait ses preuves chez les patients à haut risque hémorragiques, les dernières recommandations internationales KDIGO (2) en ont élargi les indications et suggèrent de privilégier cette anticoagulation pour tous les patients sous EER ne présentant pas de contre-indication au citrate et ne nécessitant pas d'anticoagulation systémique. Ces recommandations s'appuient sur plusieurs études randomisées ayant retrouvé une augmentation de la durée de vie des hémodéfibrillateurs et un risque hémorragique diminué avec le citrate. Cependant, l'ensemble des améliorations techniques, n'a 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 et en améliorer sa tolérance.

MÉCANISME D'ACTION DU CITRATE

Le citrate [C₃H₇O(COO)₃] est une petite molécule (191 Daltons), chargée négativement naturellement présente dans l'organisme où il joue un rôle de tampon. Le citrate exerce une

puissante activité anticoagulante en chélant le calcium. Quand le citrate entre dans le circuit d'épuration extrarénale, 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 ; **Figure 1**) 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 (**Figure 1**).

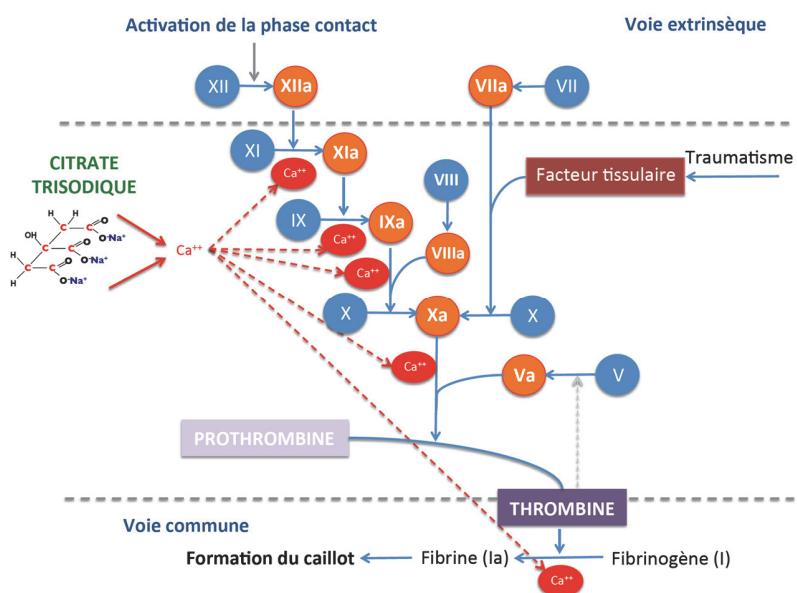


Figure 1.- Représentation schématique de la cascade de la coagulation. Les étapes impliquant l'action du calcium ionisé comme coenzyme sont mises en évidence en rouge.

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 thrombooses de filtres (3). L'inhibition maximale des voies intrinsèques et extrinsèques de la coagulation est observée pour des concentrations en calcium ionisé, après l'hémofiltre, inférieures à $0,35 \text{ mmol.l}^{-1}$ (4), soit généralement obtenue pour des concentrations en citrate avant l'hémofiltre comprises entre 3 et 5 mmol.l^{-1} . Au cours d'une épuration extrarénale, le citrate va être éliminé par deux mécanismes. Premièrement, au niveau de la membrane d'épuration extrarénale, une partie du citrate injecté va être rapidement éliminée dans l'effluent, du fait de son faible poids moléculaire qui lui confère 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 ») vont être éliminés 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 $1,7 \text{ mmol.l}^{-1}$ 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 (**Figure 2**) (5).

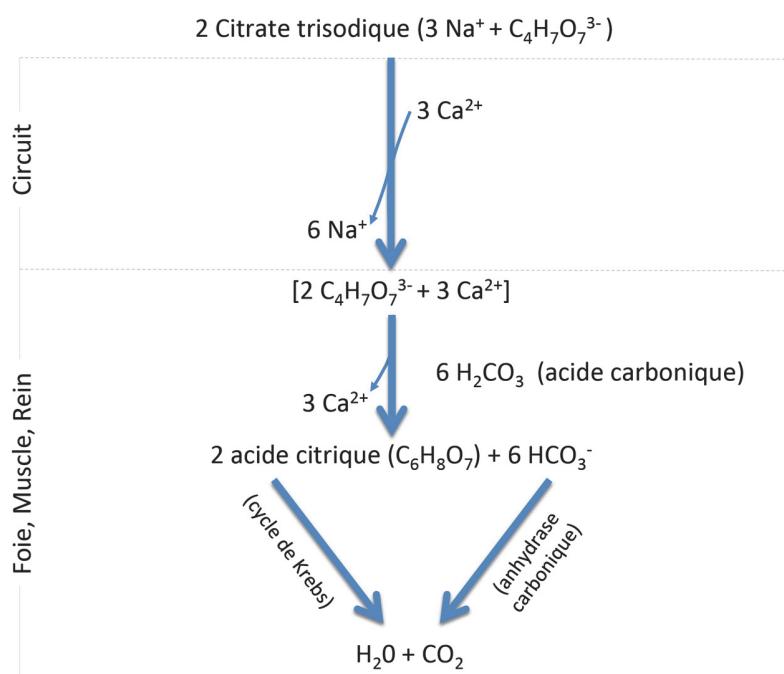


Figure 2. Représentation schématique de l'interaction du citrate trisodique exogène dans le circuit d'épuration extrarénale et de son métabolisme.

La métabolisation des complexes « citrate-calcium » par l'acide carbonique (H_2CO_3) s'accompagne d'un relargage du calcium chélaté et de la formation d'acide citrique. 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 un métabolisme neutre sur le plan acide-base avec la production d' H_2O et de CO_2 . Selon le concept de Stewart, c'est la libération de 3 moles de sodium par molécule de citrate trisodique (**Figure 3**) qui est directement responsable de l'alcalose métabolique par augmentation de la différence des ions forts ($DIF = (Na^+ + K^+ + Ca^{2+} + Mg^{2+}) - (Cl^- + lactate^-)$).

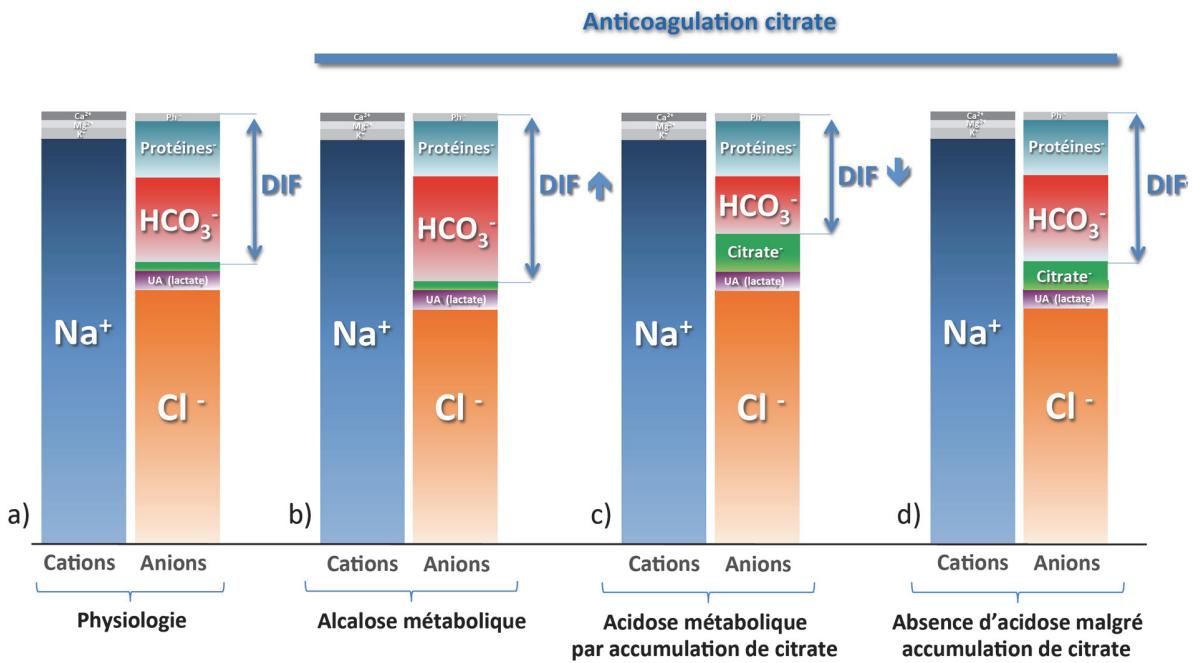


Figure 3.- Variation de la différence des ions forts (DIF) au cours d'une anticoagulation régionale au citrate. a) Condition physiologique. b) Alcalose métabolique par excès d'apport de citrate trisodique entraînant une augmentation de la DIF (apport sodé sans chlore, 1 mol de citrate trisodique donne 3 mol de Na⁺). c) Acidose métabolique par accumulation de citrate (non métabolisé) une diminution de la DIF. d) Syndrome d'accumulation de citrate chez un patient ayant au préalable une augmentation de la DIF.

PRINCIPES GÉNÉRAUX ET OBJECTIFS 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) (6, 7), l'hémodialyse veino-veineuse continue (CVVHD) (8-10), et l'hémodiafiltration veino-veineuse continue (CVVHDF) (11, 12). 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 prédilution, alors que d'autres utilisent une solution de citrate concentré administrée à part. Même si chaque protocole utilise différentes solutions de citrate, de dialysat ou de réinjection et a ses propres règles afin de prévenir les anomalies métaboliques ; les principes généraux sont communs (**Figure 4**).

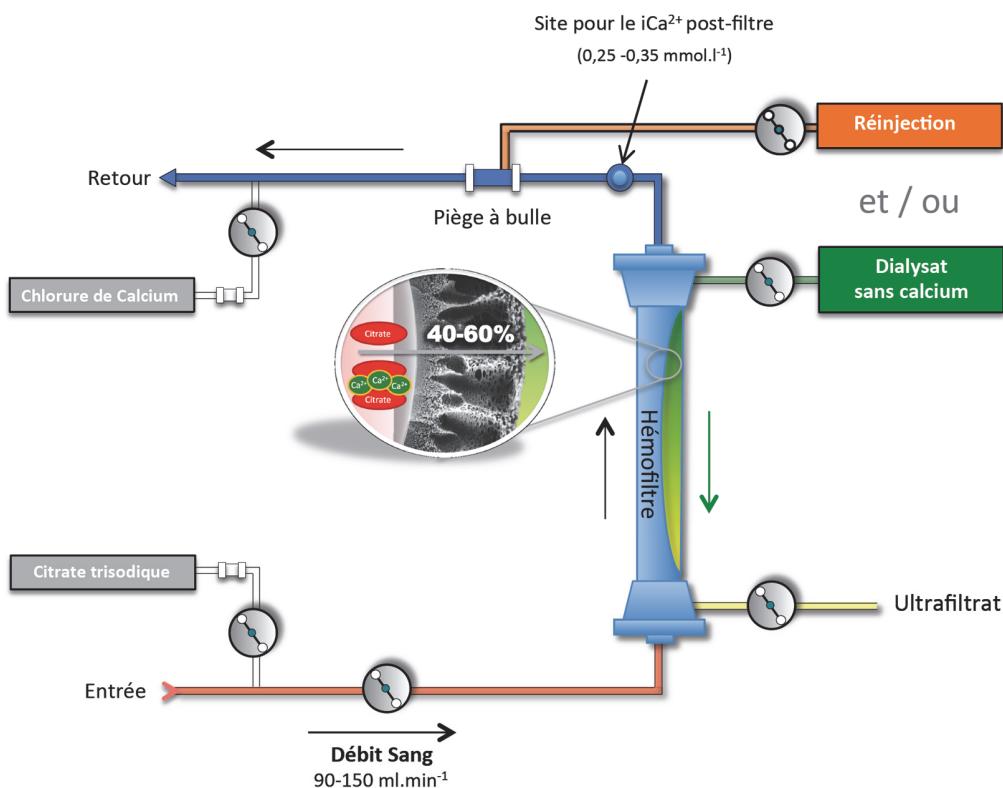


Figure 4.- Illustration des principes généraux utilisés au cours d'une anticoagulation régionale au citrate. Le citrate trisodique est administré au plus près du patient, le débit sang est fixé entre 90-150 ml/min afin de limiter l'apport en citrate. Au niveau de l'hémofiltre 40-60 % des complexes citrate-calcium sont éliminés. Afin de compenser la perte calcique, environ 40 % de la dose de citrate est délivrée en chlorure de calcium au plus près du patient. Si un dialysat est utilisé il doit être sans calcium, pauvre en sodium et riche en chlore afin de limiter les conséquences métaboliques du citrate.

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 (13). 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 d'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 choisi 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 prédilution (9, 11, 13). 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).

SOLUTIONS D'ANTICOAGULATION RÉGIONALES AU CITRATE DISPONIBLE SUR LE MARCHE FRANÇAIS

Trois moniteurs d'EER intégrant un asservissement citrate-calcium sont actuellement disponibles sur le marché français (Aquarius RCA, Nikkiso® ; Multifiltrate, Fresenius® ; Prismaflex, Gambro-Baxter®). Certains moniteurs se limitent au protocole établi par le fabricant (Multifiltrate, Fresenius®), d'autres, après paramétrage acceptent tout type de protocole citrate (Aquarius RCA, Nikkiso® ; Prismaflex, Gambro-Baxter®). Cependant, compte tenu de la faiblesse de l'offre actuelle en solutions de citrate ou 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 d'insuffisance rénale en réanimation disponibilité en France ainsi que les solutions de substitutions sans bicarbonates qu'ils requièrent.

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

- Une solution faiblement concentrée en citrate (0,5 %; **Figure 5**) composée d'un mélange de citrate trisodique (18 mmol.l⁻¹ de citrate et 140 mmol.l⁻¹ de sodium) dans une solution sans calcium (Prismocitrate 18/0, Gambro-Baxter®). L'emploi de ce type de solution faiblement concentrée est réalisé en prédilution lors d'une épuration en CVVH (7) ou CVVHDF (11). Cette stratégie a l'avantage théorique d'utiliser des solutions isotoniques, limitant ainsi les conséquences métaboliques du citrate et d'être une thérapie convective. Cette stratégie d'ARC a cependant l'inconvénient de lier l'anticoagulation au volume de prédilution et d'imposer une prédilution génératrice d'une possible perte de clairance.

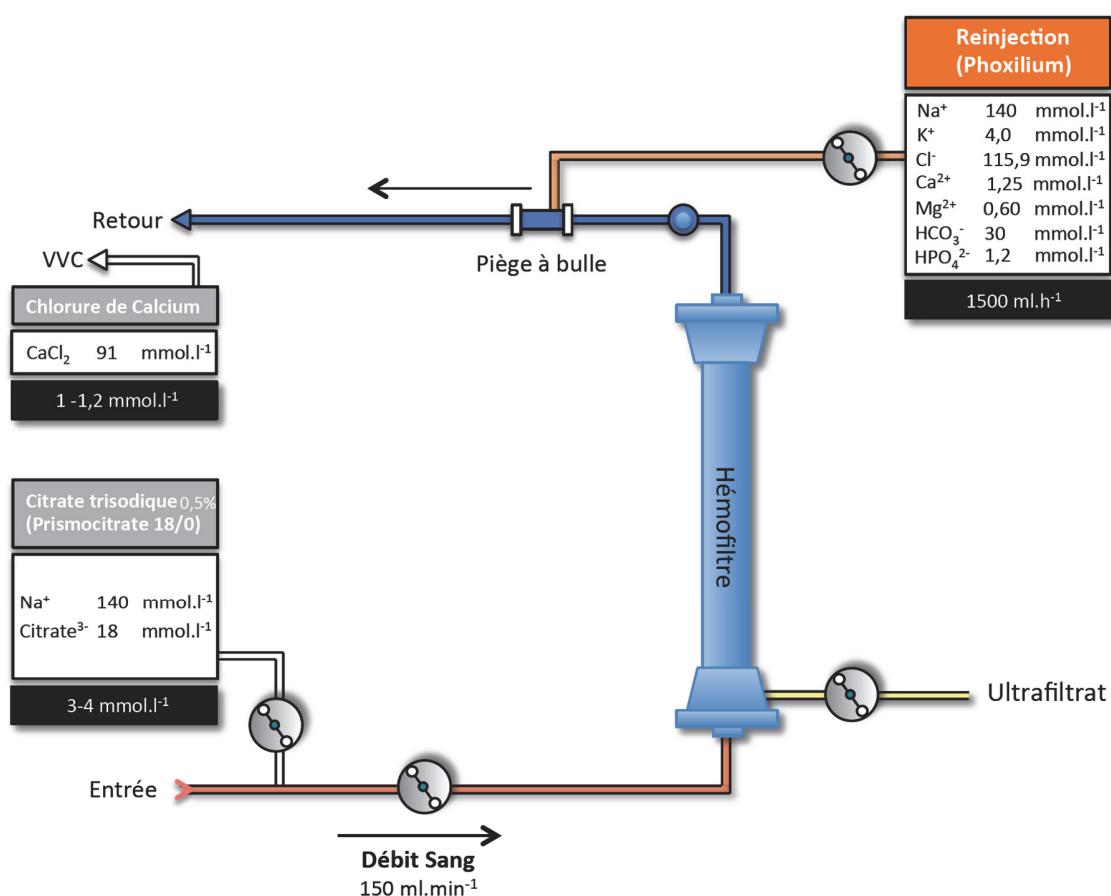


Figure 5.- Exemple d'utilisation en CVVH d'une solution de citrate trisodique à 0,5 % en prédilution avec une Prismaflex (Gambro-Baxter®).

- Une solution de citrate trisodique à 4 % hypertonique (**Figure 6**) contenant 140 mmol.l⁻¹ de citrate et 420 mmol.l⁻¹ de sodium (Fresenius®). Ce type de solutions concentrées est le plus souvent utilisés en CVVHD (8, 9) 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 ($80-120 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$) 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 d'hémofiltres à haut « cut-off ».

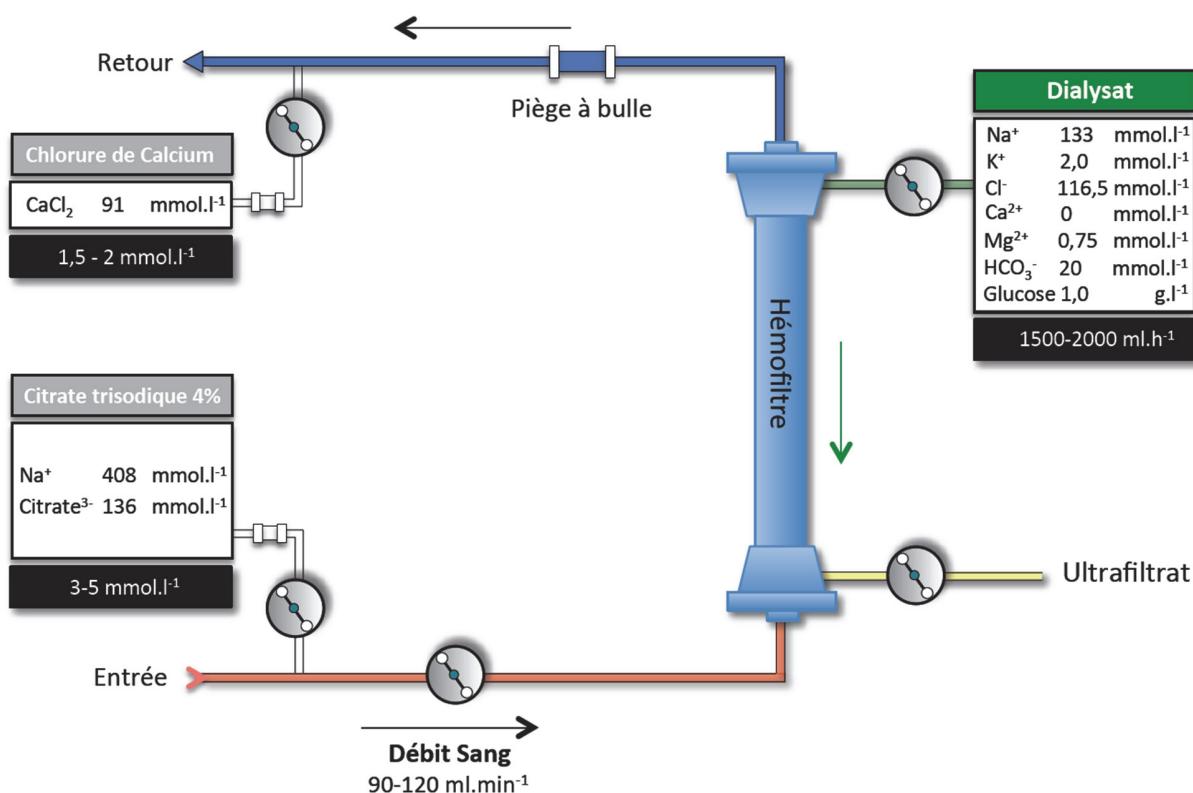


Figure 6.- Exemple d'utilisation en CVVHD d'une solution de citrate trisodique à 4 % avec une multiFiltrate (Fresenius®). D'après Morgera et al.(8, 9)

- 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 $74,8 \text{ mmol.l}^{-1}$ 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 à l'Insuffisance rénale en réanimation cours des séances d'aphérèses et de plasmaphérèse. Plusieurs protocoles ont également été décrits avec son utilisation dans le cadre d'une EER (6, 10, 12) de type convective (CVVH (5), CVVHDF (9) ,ou diffusive (CVVHD (11)). 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 (**Figure 7**), l'emploi d'un dialysat ou d'une solution de substitution faiblement concentrée en sodium et en bicarbonate n'est pas un prérequis obligatoire.

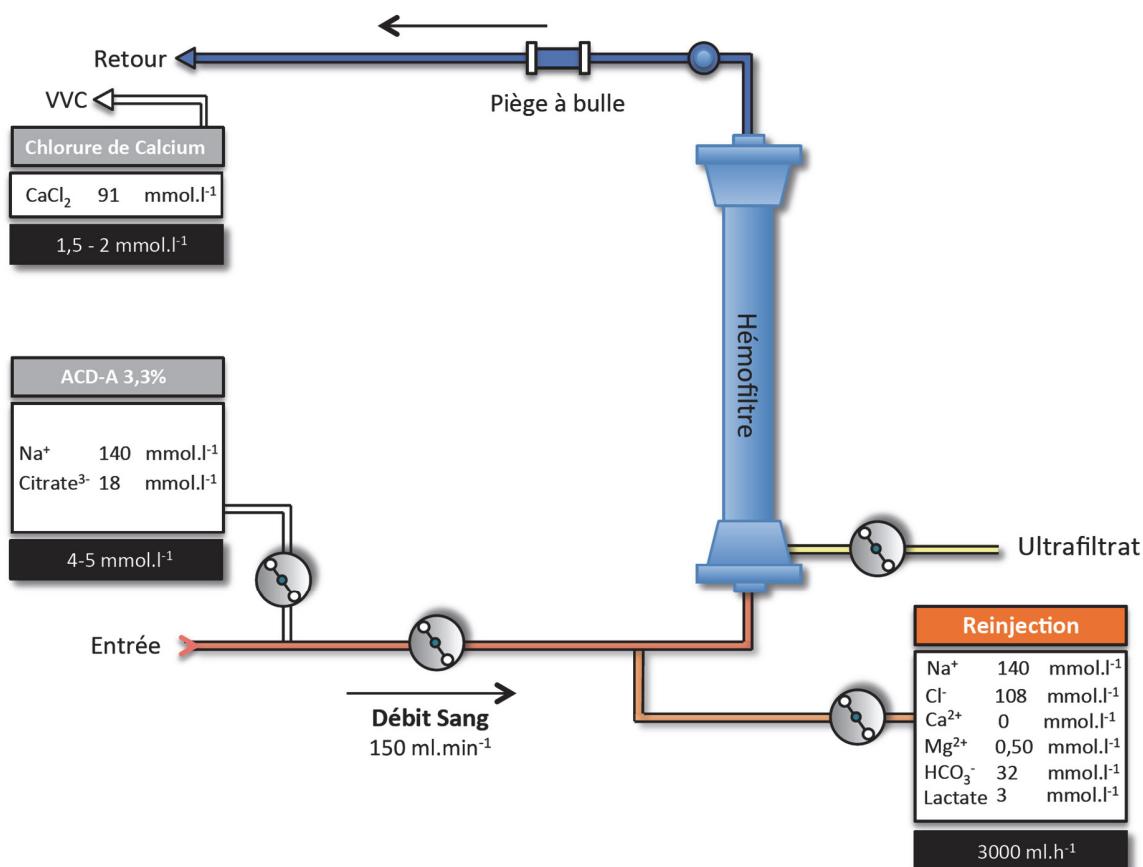


Figure 7.- exemple d'utilisation en CVVH d'une solution de citrate ACD-A 3,3 %. D'après Munjal et Ejaz (6)

AVANTAGES ET INDICATIONS DE L'ANTICOAGULATION RÉGIONALE PAR LE CITRATE

L'objectif de l'anticoagulation d'un circuit d'EER est de prévenir la formation de caillots pouvant être responsable de pertes sanguines (150 à 200 ml par circuit) liées à la séquestration du sang coagulé dans un circuit qui ne peut être restitué et la consommation de plaquettes sur l'hémofiltre. Le bénéfice de cette anticoagulation doit être mis en balance avec le risque hémorragique ou les conséquences métaboliques engendrés par celle-ci. Ainsi, la stratégie d'anticoagulation des circuits dépend principalement du risque hémorragique ou non du patient et de la nécessité ou non d'une anticoagulation systémique pour une autre pathologie.

Chez le patient à risque hémorragique

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 (14). 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^e heure) (15) sans pour autant augmenter la survenue de complications hémorragiques (7). Les trois études observationnelles réalisées chez des patients à haut risque hémorragique rapportent toutes une diminution significative des complications hémorragiques en faveur du citrate (16-18).

Chez le patient à faible risque hémorragique ne nécessitant pas d'anticoagulation systémique

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 (11, 13, 14, 16, 18-28). Lorsque l'ARC a été comparée dans cette population à une anticoagulation par HNF ou HBPM, elle permet tout en augmentant la durée de vie des circuits de diminuer la survenue d'épisodes hémorragiques (11, 13, 14, 16-18, 20, 21, 23-25, 27, 28) ainsi que le nombre de culots globulaires transfusés, et de limiter les épisodes de thrombopénie induits par consommation plaquettaire... (11, 14, 20, 24, 27) 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 (29). 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 (13, 25). Mais cet effet n'est pas retrouvé par toutes les études (14, 16), certains auteurs rapportant même une durée vie des circuits inférieure avec l'ARC par rapport à celle obtenue sous HBPM (15). 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).

Chez le patient nécessitant une anticoagulation systémique

De nombreux patients atteints d'IRA en réanimation nécessitent déjà pour une pathologie sous-jacente (prothèse valvulaire cardiaque, syndrome coronarien aigu, fibrillation auriculaire...) d'une anticoagulation systémique. Dans cette situation, la balance bénéfice risque n'est pas en faveur de l'adjonction d'une anticoagulation régionale au citrate. Toutefois, cela pourra être réévalué au cas par cas. En particulier, en présence de thrombose répétée sous anticoagulation efficace et malgré les précautions de bon usage (débit sanguin suffisant, fraction de filtration $<20\%$, absence de dysfonctionnement du cathéter). Dans cette circonstance une thrombopénie induite à l'héparine devra également être évoquée. L'ARC constitue une alternative intéressante, en particulier en cas de thrombopénie induite à l'héparine. Elle est plus simple d'usage que la danaparoïde sodique, l'argatroban ou l'hirudine dont la maniabilité est faible et l'adaptation difficile.

CONTRE-INDICATIONS DE L'ANTICOAGULATION RÉGIONALE PAR LE CITRATE

Les principales contre-indications sont liées aux situations altérant son métabolisme au niveau

du cycle de Krebs comme une fonction hépatique sévèrement altérée (principal lieu d'élimination), un choc sévère avec dysoxie tissulaire et certaines intoxications médicamenteuses (metformine, trichloréthylène, paracétamol). Avec un strict respect de ces contre-indications, le syndrome d'accumulation de citrate reste rare (1 %). Dans les études observationnelles, il s'observe essentiellement chez les patients en défaillance multiviscérale ou lors de violations de protocole.(9) Le cycle de Krebs étant uniquement opérationnel en condition d'aérobiose, une réduction de la clairance plasmatique du citrate est observée au cours des états de choc par altération de la perfusion tissulaire (30). En cas d'insuffisance hépatique, on observe une réduction d'environ 50 % de la clairance plasmatique du citrate sans pour autant être prédictive par les tests biologiques usuels explorant la fonction hépatique (5) Néanmoins, dans la mesure où précisément les patients insuffisants hépatiques présentent des risques majeurs de saignement alors que leur production de facteur de la coagulation est réduite, de nombreuses équipes tentent de faire des « épreuves » d'EER au citrate. Ainsi, Meier-Kriesche et al. (31) observent que seulement un tiers des patients jugés en « insuffisance hépatique sévère » du fait d'une bilirubinémie supérieure à $120 \mu\text{mol.l}^{-1}$ présentait une élévation progressive du rapport Ca^{2+} total/ Ca^{2+} ionisé au cours du temps. Il doit être stipuler que ces « épreuves » d'EER au citrate étaient conduites par une équipe entraînée utilisant des doses réduites de citrate assorties de mesures répétées du rapport Ca^{2+} total/ Ca^{2+} ionisé afin de précocement détecter le moment où son interruption était requise.

Dans le cadre des intoxications à la metformine, l'une des principales mesures thérapeutiques repose sur un recours rapide à une EER continu (32). Cependant, la metformine est un inhibiteur du complexe 1 de la chaîne mitochondriale entraînant une réduction du rapport NAD^+/NADH (33). Ce blocage du cycle de Krebs induit par l'accumulation de ce biguanide expose à un risque très élevé d'accumulation du citrate et fait le fait classiquement contre indiquer dans cette situation.

AMÉLIORER LA TOLÉRANCE DE L'ANTICOAGULATION RÉGIONALE AU CITRATE

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 permettent 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 ($80\text{-}120 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ en diffusion, $140\text{-}160 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ 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 prédictive par les tests biologiques usuels explorant la fonction hépatique (5). 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 (30).

Calcémie

L'hypocalcémie ionisée systémique 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 (34, 35). Dans la littérature, avec des machines sans asservissement citrate-calcium, la survenue d'une hypocalcémie profonde ($< 0,7 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$) est rapportée chez 2 à 3 % des patients sous ARC (36, 37). Ce risque est maximal au cours des 8 à 10 premières heures suivant l'initiation de l'ARC (38). Il est d'autant plus important que le patient est déjà (avant l'initiation de l'ARC) hypocalcémique, ce qui n'est pas si rare en réanimation. Oudemans-van Straaten et al. (14) sur un collectif de 200 patients randomisés ARC *versus* héparine rapportent que près de 10 % des patients présentent une hypocalcémie ($\text{iCa}^{2+} < 0,9 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$) avant l'initiation de l'EER et cela quelque soit le groupe. Afin de limiter ce risque, il est indispensable de réaliser un dosage du

calcium ionisé afin de le corriger avant le branchement de l'EER. De plus un recours systématique 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 prérequis incontournable. L'incidence de ces hypocalcémies ionisées peut être largement réduite par la mise en place de protocoles standardisés et par l'expérience de l'équipe (11). 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 (Figure 8), la détermination du rapport calcémie totale/calcémie ionisée systémique est indispensable.

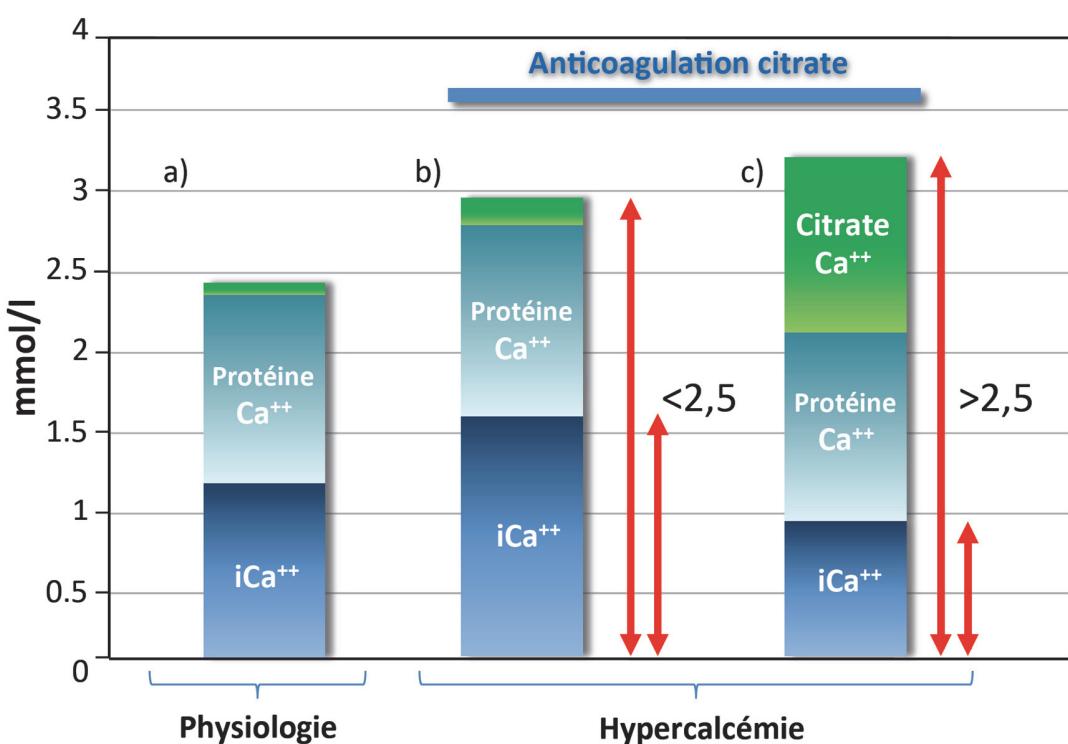


Figure 8.- Variation de la calcémie totale et ionisée au cours d'une EER au citrate. a) Condition physiologique. b) Hypocalcémie ionisée par défaut de compensation. c) Hypocalcémie ionisée par syndrome d'accumulation de citrate.

Dans le cas d'une substitution calcique insuffisante, ce rapport est < à 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 liée au citrate, sans pour autant corriger la calcémie ionisée. 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 ([Figure 9](#)). Si ce rapport est > 2,5 ou que la calcémie totale est > 3 mmol.l⁻¹, ces éléments sont en faveur d'une accumulation de citrate (31). 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 (8). Le meilleur traitement de l'accumulation de citrate est de réduire voire d'arrêter la perfusion de citrate tout en continuant l'épuration pour favoriser son élimination.

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.

Équilibre acide-base et natrémie

ALCALOSE MÉTABOLIQUE

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 ($\text{pH} > 7,45$) de 56 % (8) à 34 % après deux ans d'expérience (9).

ACIDOSE MÉTABOLIQUE

Le citrate non métabolisé entraîne une diminution de la DIF ($(\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}) - (\text{Cl}^- + \text{lactate}^- + \text{citrate}^-)$). Ainsi, en cas de défaut de métabolisme ou d'excès d'apport, une accumulation de citrate entraîne une acidose métabolique normochlorémique normolactatémique 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 ou lors de violations de protocole (ex : débit sang trop élevé) (9).

SURVEILLANCE

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

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.

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.

Équilibre acide-base

Le monitorage 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 normochlorémique 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.

Ionogramme sanguin

Un ionogramme sanguin (Na^+ , Cl^- , Mg^{2+} , Ca^{2+}) devra être réalisé une fois par jour. En cas de valeur anormale, cet examen devra être réalisé au minimum de façon 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 chélatisé 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).

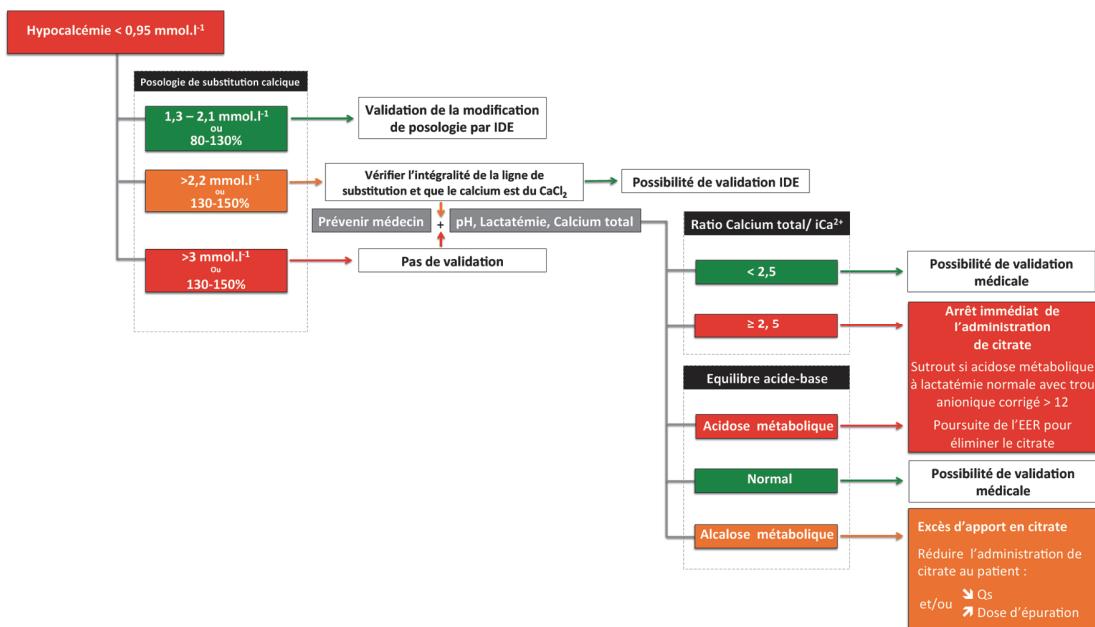


Figure 9.- Exemple d'algorithme pouvant être appliqué devant une hypocalcémie survenant lors d'une anticoagulation régionale au citrate en épuration extrarénal.

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 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, mieux tolérée, permettant d'élargir ses indications aux patients à faible ou sans risque hémorragique.

RÉFÉRENCES

1. Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, Ward DM. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int.* 1990;38:976-81.
2. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.
3. Gritters M, Grooteman MP, Schoorl M, Bartels PC, Scheffer PG, Teerlink T, et al. Citrate anticoagulation abolishes degranulation of polymorphonuclear cells and platelets and reduces oxidative stress during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:153-9.
4. Calatzis A, Toepfer M, Schramm W, Spannagl M, Schiff H. Citrate anticoagulation for extracorporeal circuits: effects on whole blood coagulation activation and clot formation. *Nephron.* 2001;89:233-6.
5. Kramer L, Bauer E, Joukhadar C, Strobl W, Gendo A, Madl C, et al. Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. *Crit Care Med.* 2003;31:2450-5.
6. Munjal S, Ejaz AA. Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous haemofiltration using commercial preparations. *Nephrology (Carlton).* 2006;11:405-9.
7. Nurmohamed SA, Vervloet MG, Girbes AR, Ter Wee PM, Groeneveld AB. Continuous venovenous hemofiltration with or without predilution regional citrate anticoagulation: a prospective study. *Blood Purif.* 2007;25:316-23.
8. Morgera S, Haase M, Ruckert M, Krieg H, Kastrup M, Krausch D, et al. Regional citrate anticoagulation in continuous hemodialysis--acid-base and electrolyte balance at an increased dose of dialysis. *Nephron Clin Pract.* 2005;101:c211-9.
9. Morgera S, Schneider M, Slowinski T, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Peters H, et al. A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status. *Crit Care Med.* 2009;37:2018-24.
10. Bunchman TE, Maxvold NJ, Barnett J, Hutchings A, Benfield MR. Pediatric hemofiltration: Normocarb dialysate solution with citrate anticoagulation. *Pediatr Nephrol.* 2002;17:150-4.
11. Gabutti L, Marone C, Colucci G, Duchini F, Schonholzer C. Citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration: a metabolic challenge. *Intensive Care Med.* 2002;28:1419-25.
12. Cointault O, Kamar N, Bories P, Lavayssiere L, Angles O, Rostaing L, et al. Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous haemodiafiltration using commercial solutions. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:171-8.
13. 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;30:260-5.
14. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, van der Voort PH, Wester JP, van der Spoel JI, et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med.* 2009;37:545-52.

15. Hofmann RM, Maloney C, Ward DM, Becker BN. A novel method for regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration (CVVHF). *Renal failure*. 2002;24:325-35.
16. Van der Voort PH, 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. *The International journal of artificial organs*. 2006;29:559-63.
17. Thoenen M, Schmid ER, Binswanger U, Schuepbach R, Aerne D, Schmidlin D. Regional citrate anticoagulation using a citrate-based substitution solution for continuous venovenous hemofiltration in cardiac surgery patients. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2002;114:108-14.
18. Mariano F, Tedeschi L, Morselli M, Stella M, Triolo G. Normal citratemia and metabolic tolerance of citrate anticoagulation for hemodiafiltration in severe septic shock burn patients. *Intensive Care Med*. 2010;36:1735-43.
19. Bagshaw SM, Laupland KB, Boiteau PJ, Godinez-Luna T. Is regional citrate superior to systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy? A prospective observational study in an adult regional critical care system. *J Crit Care*. 2005;20:155-61.
20. Balik M, Waldauf P, Plasil P, Pachl J. Prostacyclin versus citrate in continuous haemodiafiltration: an observational study in patients with high risk of bleeding. *Blood Purif*. 2005;23:325-9.
21. Betjes MG, van Oosterom D, van Agteren M, van de Wetering J. Regional citrate versus heparin anticoagulation during venovenous hemofiltration in patients at low risk for bleeding: similar hemofilter survival but significantly less bleeding. *J Nephrol* 2007;20:602-8.
22. Brophy PD, Somers MJ, Baum MA, Symons JM, McAfee N, Fortenberry JD, et al. Multi-centre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1416-21.
23. Fealy N, Baldwin I, Johnstone M, Egi M, Bellomo R. A pilot randomized controlled crossover study comparing regional heparinization to regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *The International journal of artificial organs*. 2007;30:301-7.
24. Hetzel GR, Schmitz M, Wissing H, Ries W, Schott G, Heering PJ, et al. Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:232-9.
25. 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;67:2361-7.
26. Morabito S, Pistolesi V, Tritapepe L, Zeppilli L, Polistena F, Strampelli E, et al. Regional citrate anticoagulation in cardiac surgery patients at high risk of bleeding: a continuous veno-venous hemofiltration protocol with a low concentration citrate solution. *Crit Care*. 2012;16:R111.
27. Wu MY, Hsu YH, Bai CH, Lin YF, Wu CH, Tam KW. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2012;59:810-8.

28. Zhang Z, Hongying N. Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 2012;38:20-8.
29. Hofbauer R, Moser D, Frass M, Oberbauer R, Kaye AD, Wagner O, et al. Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis. *Kidney Int.* 1999;56:1578-83.
30. 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 Plus.* 2009;2:439-47.
31. Meier-Kriesche HU, Gitomer J, Finkel K, DuBose T. Increased total to ionized calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Crit Care Med.* 2001;29:748-52.
32. Barrueto F, Meggs WJ, Barchman MJ. Clearance of metformin by hemofiltration in overdose. *Journal of toxicology Clinical toxicology.* 2002;40:177-80.
33. El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, Averet N, Rigoulet M, Leverve X. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *The Journal of biological chemistry.* 2000 ;275:223-8.
34. Fukuda T, Toyoshima S, Nakashima Y, Koshitani O, Kawaguchi Y, Momii A. Tolerable infusion rate of citrate based on clinical signs and the electrocardiogram in conscious dogs. *Clin Nutr.* 2006;25:984-93.
35. Toyoshima S, Fukuda T, Masumi S, Nakashima Y, Kawaguchi Y, Nakayama M. Maximum acceptable infusion rate of citrate: relationship between blood ionized calcium levels and cardiovascular effects in anesthetized rats. *Clin Nutr.* 2006;25:653-60.
36. Tolwani AJ, Campbell RC, Schenk MB, Allon M, Warnock DG. Simplified citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Kidney Int.* 2001;60:370-4.
37. Durao MS, Monte JC, Batista MC, Oliveira M, Iizuka IJ, Santos BF, et al. The use of regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemodiafiltration in acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008;36:3024-9.
38. Aman J, Nurmohamed SA, Vervloet MG, Groeneveld AB. Metabolic effects of citrate- vs bicarbonate-based substitution fluid in continuous venovenous hemofiltration: a prospective sequential cohort study. *J Crit Care.* 2010;25:120-7.