



Quelles applications raisonnables pour l'anticoagulation régionale au citrate en épuration extrarénale ?

Rev Med Suisse 2012; 8: 452-6

S. Kissling*
P. Wilson*
C. Ridel
M. Burnier
B. Vogt

What reasonable applications for regional citrate anticoagulation in renal replacement therapy?

Regional citrate anticoagulation of the extracorporeal circuits (CRA) experienced considerable growth over the past decade. This development is partly explained by the significant progresses made in the field of bio-engineering. These allow a secure administration of citrate, while an increasing availability of ionized calcium measurement at the bedside allows reactivity in monitoring the treatment. An increasing severity of the medical condition of patients requiring blood purification treatment gives more contrast to the profile of patient who may benefit from a CRA. If some methods of renal replacement therapy are well suited to this mode of anticoagulation, others are, to date, only at the stage of development and are applied under close medical supervision.

* Ces deux auteurs ont contribué de façon égale à l'élaboration de cet article.

L'anticoagulation régionale des circuits extracorporels par le citrate a trouvé un essor considérable durant la dernière décennie. Ce développement s'explique par les progrès importants réalisés dans le domaine de la bio-ingénierie. Ceux-ci autorisent une administration sécurisée du citrate alors qu'une disponibilité croissante de la mesure du calcium ionisé au lit du patient permet une réactivité importante dans la surveillance. Une sévérité croissante de la condition médicale des patients nécessitant un traitement d'épuration donne un peu plus de relief au profil du patient susceptible de bénéficier d'une ARC (anticoagulation régionale au citrate). Si certaines méthodes d'épuration extrarénale se prêtent bien à ce mode d'anticoagulation, d'autres ne sont, à ce jour, qu'au stade de développement et sont appliquées sous condition d'une surveillance médicale rapprochée.

INTRODUCTION: ANTICOAGULATION DES CIRCUITS EXTRACORPORELS

Le contact du sang avec les biomatériaux des circuits extracorporels (CEC) engendre des réactions qui définissent le concept de bio-incompatibilité.^{1,2} Celles-ci comprennent une activation de la coagulation et une réaction inflammatoire à médiation cellulaire (activation des plaquettes et des leucocytes).^{3,4} Malgré d'importants progrès, une biocompatibilité idéale des CEC n'est pas observée. Une anticoagulation reste donc indiquée en épuration extrarénale (EER). Malheureusement, l'anticoagulation idéale n'existe pas (tableau 1).

L'intégration des risques hémorragique et thrombotique du patient est primordiale et doit permettre de définir la modalité d'anticoagulation la plus adéquate. Lorsqu'il existe un risque hémorragique élevé, un traitement peut être réalisé sans anticoagulant. En contrepartie, il faut considérer une réduction de la durée de vie du circuit, un risque de sous-dialysance en lien avec les interruptions répétées du traitement ainsi qu'une perte plus importante de sang dans les circuits coagulés.⁵ L'anticoagulation systémique par l'héparine est associée à un risque hémorragique significatif, notamment chez les patients chirurgicaux.^{6,7}

Anticoagulation régionale

Au cours d'une anticoagulation régionale, le sang est anticoagulé uniquement au sein du CEC. A son retour au patient, le sang retrouve ses propriétés hémostatiques par dilution ou par antagonisation spécifique de l'agent administré. Ainsi, le risque hémorragique dépend uniquement de la condition médicale du patient. A ce jour, l'ARC (anticoagulation régionale au citrate) en EER est indiquée lors de contre-indication à une anticoagulation systémique et lors de contre-indication et d'intolérance à l'héparine.

Bien que le citrate soit connu depuis 40 ans pour l'anticoagulation régionale des CEC,⁸ ce n'est qu'à partir de la dernière décennie que le développement de systèmes d'ingénierie a autorisé la commercialisation de moniteurs offrant cette modalité à large échelle.



Tableau 1. Caractéristiques de l'agent anticoagulant idéal en épuration extrarénale

CEC: circuit extracorporel; EER: épuration extrarénale.

L'agent anticoagulant idéal en EER

- Efficacité
- Rapidité d'action
- Effet limité au CEC
- Surveillance facile au lit du patient
- Possibilité d'antagonisation rapide
- Faible risque d'effets secondaires
- Simplicité d'emploi limitant le risque d'erreurs
- Coût modeste

PROPRIÉTÉS DU CITRATE

Le citrate est un acide organique faible de petit poids moléculaire (~200 Daltons). Il entre sous la forme d'acide citrique dans le cycle des acides tricarboxyliques. Son action anticoagulante repose sur la chélation du calcium ionisé plasmatique avec lequel il forme un complexe diffusible (figure 1). Une calcémie ionisée inférieure à 0,35 mmol/l correspond à une anticoagulation efficace. En outre, comme le calcium ionisé intervient dans les étapes d'activation des polymorphonucléaires,⁹ des plaquettes et de la cascade du complément, il semble que le citrate puisse offrir un avantage par rapport à l'héparine en matière de biocompatibilité.^{10,11} Dans ce sens, le citrate offre une efficacité au moins aussi bonne que l'HNF (héparine non fractionnée) en termes de maintien de la membrane.¹² Il est aussi admis que l'ARC est plus sûre que l'anticoagulation systémique par l'héparine chez les sujets dont le risque hémorragique est élevé.

Le métabolisme du citrate, principalement hépatique, génère du bicarbonate. En cas d'apport de citrate trisodique, l'anion organique exogène est administré avec l'ion Na⁺, sans l'ion H⁺. Une mole de citrate trisodique (CTS) apporte à l'organisme trois moles de sodium et trois moles de bicarbonate. Il existe donc un risque d'alcalose métabolique. Si de l'acide citrique est intégré dans la solution administrée, la dissociation de l'acide citrique en citrate +

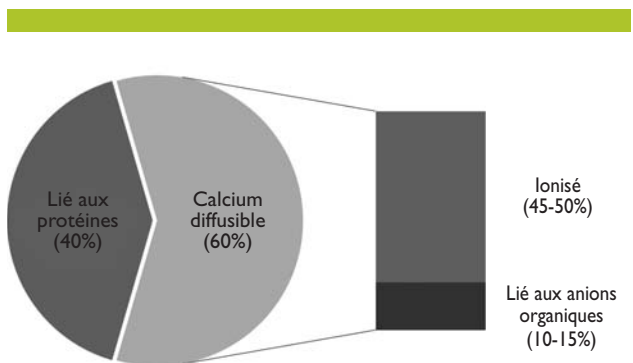


Figure 1. Répartition des différentes fractions du calcium dans le plasma

La chélation du calcium par le citrate concerne la fraction ionisée. Celle-ci est la fraction biologiquement active.

3H⁺ favorise dans un premier temps l'acidose métabolique. Dans un deuxième temps, le métabolisme du citrate autorise un bilan acidobasique neutre. Il existe différentes solutions de citrate contenant l'acide citrique à des concentrations diverses. Celles-ci sont susceptibles de limiter le risque d'alcalose métabolique lors d'EER.^{13,14}

DÉROULEMENT D'UNE ARC ET SURVEILLANCES

En EER, le citrate est administré en perfusion continue en amont du filtre, aussi proche que possible de l'accès vasculaire et proportionnellement au débit sanguin (figure 2). En cas d'hypercalcémie ou d'anémie, des posologies plus importantes peuvent être indiquées. Le citrate ne pénètre pas dans les érythrocytes, sa concentration plasmatique est en effet moins importante en cas d'anémie. La baisse de la calcémie ionisée induite dans le CEC donne lieu à une anticoagulation efficace. Au sein du patient, la calcémie ionisée s'élève par dilution et devient suffisante pour assurer la coagulation. Du calcium est administré sur la ligne de retour aussi distalement que possible ou sur un autre accès afin de substituer les pertes survenues au sein du filtre. Une restitution du calcium au niveau plasmatique est apparente dès la trentième minute et correspond au métabolisme du citrate.¹⁵

La surveillance d'une ARC inclut la vérification de son efficacité et la surveillance de la tolérance pour prévenir une toxicité chez le patient (tableau 2).

L'efficacité de l'ARC est vérifiée, au lit du patient (ionomètre, gazomètre), par la mesure de la calcémie ionisée dans le circuit avant ou après la membrane. L'intervalle thérapeutique est compris entre 0,25 et 0,35 mmol/l.¹⁶ Lors d'ARC, la calcémie ionisée évolue en miroir avec la citratémie. Le suivi de la première et son maintien à des valeurs supérieures à 0,8-0,9 mmol/l sont donc aussi utiles qu'indispensables. Le rapport calcium total sur calcium ionisé plasmatique (Ca_{tot}/Ca_i) a démontré sa valeur en soins intensifs pour la surveillance de l'ARC lors de CVVHD (hémodialyse continue) et en CVVH (hémofiltration continue).^{17,18}

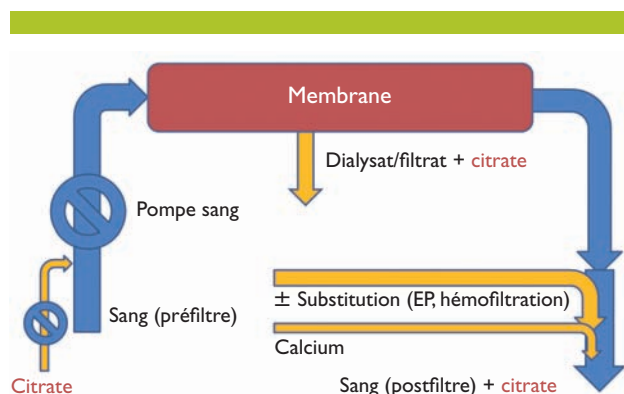


Figure 2. Schématisation d'un circuit extracorporel lors d'anticoagulation régionale au citrate

La proportion du citrate qui retourne au patient dépend de la modalité (diffusion ou filtration) de l'épuration. Du calcium est administré sur la ligne de retour ou sur un accès veineux distant. EP: échanges plasmatiques.



Tableau 2. Outils biologiques pour la surveillance d'un traitement d'EER (épuration extrarénale) avec ARC

Ca_i: calcémie ionisée; Ca_{tot}: calcémie totale patient; ECG: électrocardiogramme; ARC: anticoagulation régionale au citrate; TP: taux de prothrombine; PTT: partial thromboplastin time.

Examen	Information	Avantages/inconvénients
Evaluation de l'efficacité du traitement		
a. Ca _i circuit b. TP, PTT circuit	Intensité de l'ARC Intensité de l'ARC	Très bon indicateur Peu sensible/peu spécifique, délai avant résultat
Evaluation de la tolérance du traitement		
1. Estimation de la citratémie (n'informe pas sur risque d'alcalose)		
a. Citratémie patient b. Ca _i patient c. Ca _{tot} /Ca _i patient d. pH et anion gap	Mesure directe d'accumulation Reflet indirect d'accumulation Reflet indirect d'accumulation Reflet d'accumulation	Fastidieux Très bon indicateur Bon indicateur Indice supplément d'accumulation
2. Mesure des conséquences «métaboliques»		
a. pH, HCO ₃ b. Natrémie	Mesure accumulation de HCO ₃ Cave: hépatopathie Surtout pour solutions de citrate trisodique	Bon indicateur Peu sensible/peu spécifique
3. Autre		
a. ECG	Mesure l'impact de l'hypocalcémie	Outil de suivi important

Une valeur supérieure à 2,5 est observée lors de l'accumulation de citrate. Cette mesure est particulièrement utile lors d'atteinte hépatique puisqu'un déficit du métabolisme du citrate est révélé par une augmentation du ratio Ca_{tot}/Ca_i.

Comme le calcium ionisé est restitué avec le métabolisme du citrate, toute tentative de normaliser la calcémie ionisée durant le traitement sera sanctionnée par l'apparition d'une hypercalcémie après le traitement. Celle-ci se rencontre volontiers lors d'utilisation de posologies de citrate élevées ou en cas de déficit de son métabolisme, situations requérant une administration plus importante de calcium durant le traitement.

COMPLICATIONS DE L'ARC

Alcalose métabolique

L'alcalose métabolique est la complication la plus fréquente lors d'ARC. Rarement sévère, elle apparaît alors avec un certain délai depuis l'introduction du traitement lors de méthodes d'EER continues et après plusieurs traitements en cas d'EER intermittente comme des échanges plasmatiques (EP). La décompensation d'une insuffisance respiratoire chronique doit être redoutée. En HDI (hémodialyse intermittente), le risque d'alcalose métabolique importante est limité puisque la diffusion permet d'éliminer une fraction importante du citrate et des bicarbonates produits.¹⁹ Notons qu'une alcalose métabolique peut s'associer à une hypocalcémie lors d'EER avec ARC. La première peut alors aggraver la seconde par déplacement du calcium ionisé sur les protéines. Une hypokaliémie doit être alors prévenue en raison du risque d'arythmies cardiaques.

Syndrome d'intoxication par le citrate

Le syndrome d'intoxication par le citrate est lié aux seules conséquences électrolytiques (hypocalcémie) et métaboliques (acidose métabolique) de son accumulation. Une posologie de citrate suffisante pour abaisser la calcémie ionisée du patient peut avoir des répercussions graves (tableaux 3

Tableau 3. Circonstances favorisant une toxicité immédiate du citrate en épuration extrarénale

Conditions associées au syndrome d'intoxication par le citrate	
Conditions	Exemples
Vitesse d'administration dépassant les capacités immédiates du métabolisme	Transfusions massives (plasma ++) Erreurs d'administration du citrate
Altération du métabolisme hépatique	Hépatopathie compensée/décompensée Altération de la perfusion splanchnique
Hypocalcémie préexistante	

Tableau 4. Symptômes et signes du syndrome d'intoxication par le citrate (par ordre croissant de sévérité)

- Fourmillements péri-buccaux et des extrémités
- Tétanie
- Hypotension artérielle
- Laryngospasme, insuffisance respiratoire
- Troubles du rythme et de la fonction cardiaque

et 4).²⁰ Une anticoagulation systémique est improbable puisqu'elle requiert une calcémie ionisée bien inférieure à celle responsable de ces troubles, voire d'un arrêt cardiaque, soit inférieure à 0,5 mmol/l. En cas d'intoxication aiguë par le citrate, du calcium doit être perfusé d'autant plus rapidement qu'il existe des troubles neuromusculaires, une prolongation de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, ou une pathologie cardiaque exposant à un risque d'arythmie.

Une hypernatrémie peut s'observer avec les solutions de citrate trisodique (CTS). Elle est moins fréquente avec les solutions mixtes de CTS et d'acide citrique. En EER continue, le risque est diminué par l'utilisation de solutions appauvries en sodium en postdilution ou en diminuant la concentration en sodium du dialysat lorsqu'une composante diffusible est apportée.

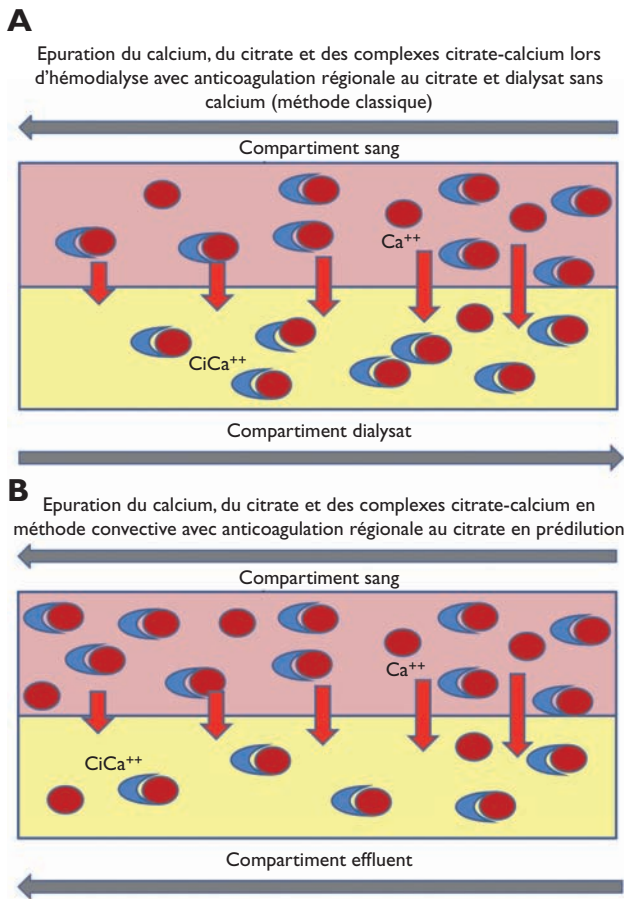


Figure 3. Schématisation des transferts de calcium ionisé et de citrate dans la membrane lors d'anticoagulation régionale au citrate

A. En méthode diffusive (hémodialyse) : une proportion importante (80-85%) du citrate administré est éliminée dans le compartiment dialysat.
B. En méthode convective (hémodilution, échange plasmatique) : une faible proportion seulement (25-35%) du citrate administré est éliminée dans le compartiment effluent.

La prudence est de rigueur en cas de maladie hépatique et, a fortiori, s'il existe une altération de la perfusion hépatique ou une hypothermie, deux situations qui conduisent à une diminution du métabolisme du citrate.¹⁵

PARTICULARITÉS ET LIMITATIONS DE L'ARC DANS LES DIFFÉRENTES MODALITÉS D'ÉPURATION EXTRARÉNALE

Si l'ARC trouve facilement sa place dans les méthodes d'épuration continues telles que l'hémodilution, l'hémodilution et l'hémodialyse veino-veineuses continues (CVVH, CVVHDF et CVVHD respectivement), elle est d'application bien plus fastidieuse dans les méthodes à haute efficacité instantanée telles que l'hémodialyse intermittente (HDI), l'hémodilution intermittente (HDFI), ainsi que lors d'EP. Le recours à un bain de dialyse sans calcium en est la cause principale pour l'HDI et l'HDFI, alors que l'importance de la charge en citrate en est la cause lors d'EP, à plus forte raison si les solutions de substitution du plasma

comprennent du plasma frais (qui contient du citrate). Pour preuve, aucun système biomédical n'est, à l'heure actuelle, en mesure d'assurer une efficacité et une sécurité acceptables pour autoriser l'application à large échelle d'une ARC dans chacun de ces trois modes de traitement.

De façon générale, il faut considérer que les méthodes purement convectives (CVVH, EP) représentent une faiblesse pour l'application d'une ARC. En effet, l'élimination du citrate dans la membrane y est faible en comparaison aux méthodes incluant de la diffusion (figures 3A et B). Si cet écueil peut être amoindri en CVVH grâce à un plus petit débit sanguin et par l'administration de grands volumes d'une solution faiblement citratée en prédilution, il n'en va pas de même en EP.

CONCLUSION

La pratique de l'ARC en EER impose une maîtrise de la physiologie ainsi qu'une sécurisation de la méthode choisie sur un plan technique et clinique. En finalité, le succès d'une ARC dépend d'une calcémie ionisée circuit adéquate (<0,3-0,35 mmol/l) et il est nécessaire d'éviter des fenêtres infrathérapeutiques même brèves.

Enfin, si le coût des solutions de citrate a baissé, il reste supérieur au prix des solutions standards. Néanmoins, les coûts indirects d'une ARC pourraient être moindres que ceux de l'héparine dans certaines indications.

A l'avenir, l'intégration des progrès technologiques biomédicaux aux avantages (sélectivité, biocompatibilité) offerts par l'ARC conduira possiblement à appliquer une ARC à toutes les modalités de traitement d'EER. De cette évolution, il n'est alors pas déraisonnable d'espérer une amélioration de la prise en charge et du pronostic de certains patients. Celle-ci pourrait être immédiatement appréciable en améliorant la qualité de l'épuration du patient aigu (gain lié à l'effet anticoagulant). Elle pourrait aussi être retardée dans le temps en cas d'application aux patients en hémodialyse chronique, chez lesquels un bénéfice en termes de biocompatibilité est supposé pouvoir être apporté par le citrate. ■

Implications pratiques

- L'anticoagulation régionale des circuits extracorporels par le citrate (ARC) permet de limiter, voire de contourner l'écueil que représente un risque hémorragique élevé
- Même si l'ARC prend un essor très important, elle ne peut être appliquée en routine qu'au cours des méthodes d'épuration continues et sous surveillance médico-infirmière étroite
- Le médecin et l'infirmier(ère) responsables d'un traitement d'ARC doivent en maîtriser les aspects techniques et pouvoir reconnaître les symptômes et signes d'une intoxication par le citrate



Adresses

Drs Sébastien Kissling, Patrick Wilson, Michel Burnier et Bruno Vogt

Service de néphrologie et hypertension
Département de médecine interne
CHUV, 1011 Lausanne
sebastien.kissling@chuv.ch
patrick.wilson@chuv.ch
michel.burnier@chuv.ch
bruno.vogt@chuv.ch

Dr Christophe Ridel
Service des urgences néphrologiques
et transplantation rénale
Hôpital Tenon
4 rue de la Chine, 75020 Paris
christophe.ridel@tnn.aphp.fr

Bibliographie

- 1 Courtney JM, Forbes CD. Thrombosis on foreign surfaces. *Br Med Bull* 1994;50:966-81.
- 2 Notohamiprodjo M. Dialysis membranes and coagulation system. *Blood Purif* 1986;4:130-41.
- 3 Frank R, Weber J, Dresbach H, et al. Role of contact system activation in hemodialyzer-induced thrombogenicity. *Kidney Int* 2001;60:1272-81.
- 4 Cheung A, Faezi-Jenkidin B, Leypoldt J. Effect of thrombosis on complement activation and neutrophil degranulation during in vitro hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:110-5.
- 5 Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, et al. Citrate vs heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: A prospective randomized study. *Int Care Med* 2004;30:260-5.
- 6 Ward D, Mehta R. Extracorporeal management of acute renal failure patients at high risk of bleeding. *Kidney Int* 1993;41(Suppl.)S237-44.
- 7 van de Wetering J, Westendorp R, van der Hoeven J, et al. Heparin use in continuous renal replacement procedures: The struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:145-50.
- 8 Morita Y, et al. Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate. *Am J Med* 1961;24:32-42.
- 9 Dhondt A, Vanholder R, Tielemans C, et al. Effect of regional citrate anticoagulation on leukopenia, complement activation, and expression of leukocyte surface molecules during hemodialysis with unmodified cellulose membranes. *Nephron* 2000;85:334-42.
- 10 Pinnick R, Wiegmann T, Diederich D. Regional citrate anticoagulation for hemodialysis in the patient at high risk for bleeding. *N Engl J Med* 1983;308:258-61.
- 11 Gabutti L, Bianchi G, Soldini D, Marone C, Burnier M. Haemodynamic consequences of changing bicarbonate and calcium concentrations in haemodialysis fluids. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:973-81.
- 12 Hofbauer R, Moser D, Frass M et al. Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis. *Kidney Int* 1999;56:1578-83.
- 13 Silverstein F, Oster J, Perez G, et al. Metabolic alkalosis induced by regional citrate hemodialysis. *ASAIO Trans* 1989;35:22-5.
- 14 Flanigan M, Pillsbury L, Sadewasser G, Lim V. Regional hemodialysis anticoagulation: Hypertonic tri-sodium citrate or anticoagulant citrate dextrose-A. *Am J Kidney Dis* 1996;27:519-24.
- 15 Apsner R, Schwarzenhofer M, Derfler K, et al. Impairment of citrate metabolism in acute hepatic failure. *Wien Klin Wochenschr* 1997;109:123-7.
- 16 Kutsogiannis D, Mayers I, Chin W, Gibney R. Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis* 2000;35:802-11.
- 17 * 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.
- 18 Bakker AJ, Boerma EC, Keidel H, Kingma P, van der Voort PH. Detection of citrate overdose in critically ill patients on citrate-anticoagulated venovenous haemofiltration: Use of ionised and total/ionised calcium. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:962-6.
- 19 Kozik-Jaromin J, Nier V, Heemann U, Kreymann B, Bohler J. Citrate pharmacokinetics and calcium levels during high-flux dialysis with regional citrate anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2244-51.
- 20 Charney DI, Salmond R. Cardiac arrest after hypertonic citrate anticoagulation for chronic hemodialysis. *ASAIO Trans* 1990;36:M217-9.

* à lire

** à lire absolument