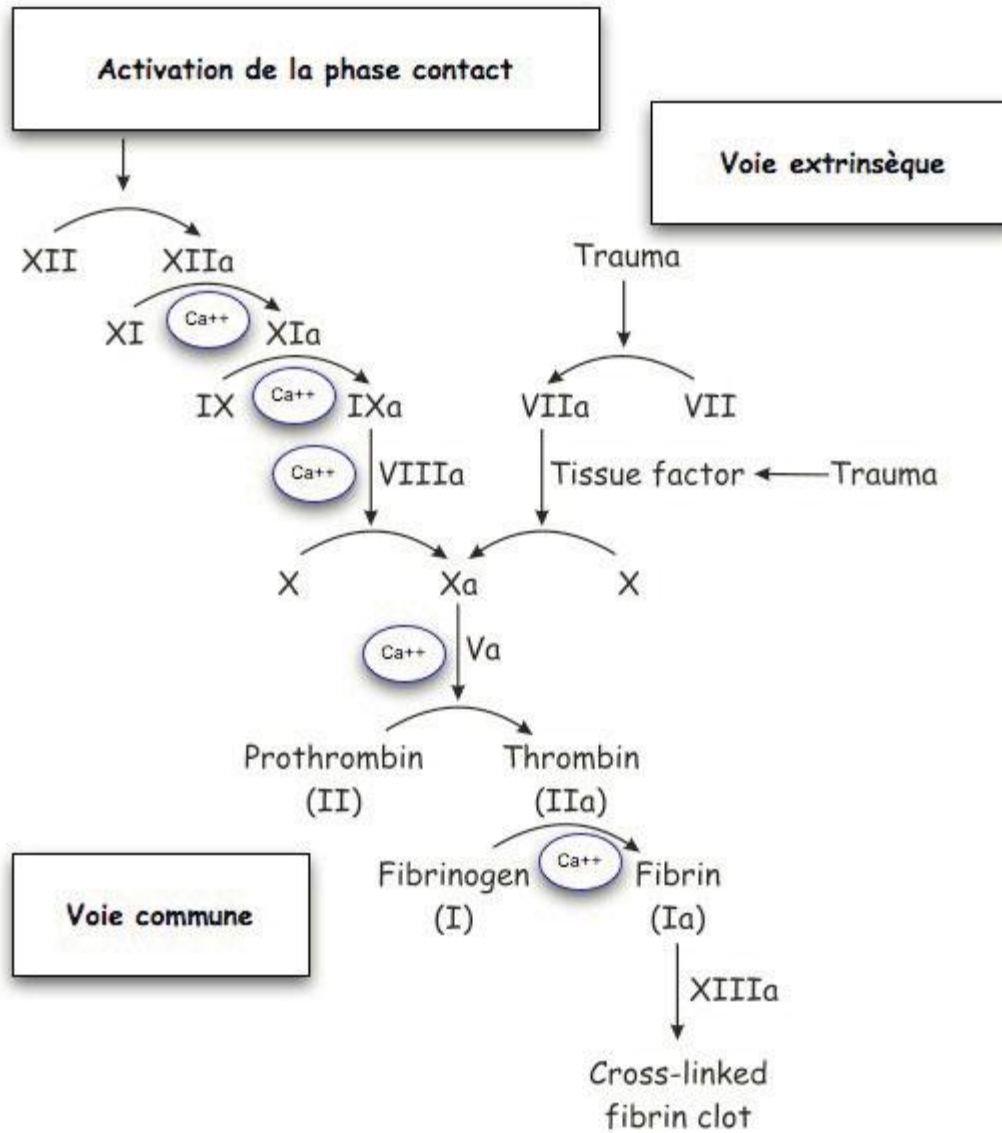


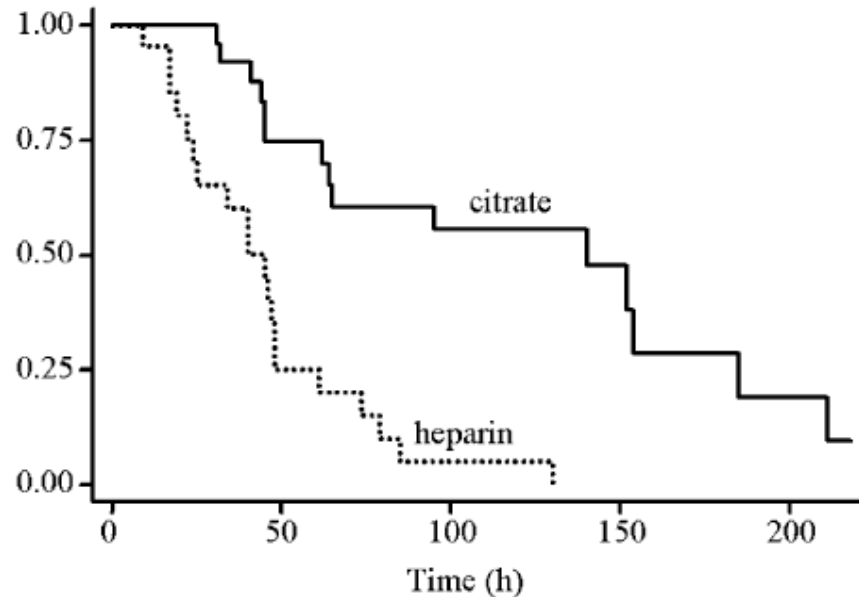
Epuration extrarénale au citrate



- Le **calcium** ionisé est un cofacteur essentiel dans la cascade de la coagulation et de l'activation des plaquettes.
- Le **citrate** a la propriété d'être un chélateur du calcium ionisé, c'est-à-dire qu'il crée des complexes chimiques « citrate–calcium » stables, et neutralise ainsi le calcium de façon durable

Anticoagulation régionale

Citrate / Calcium: très grande efficacité



Plus grande durée de vie de la membrane

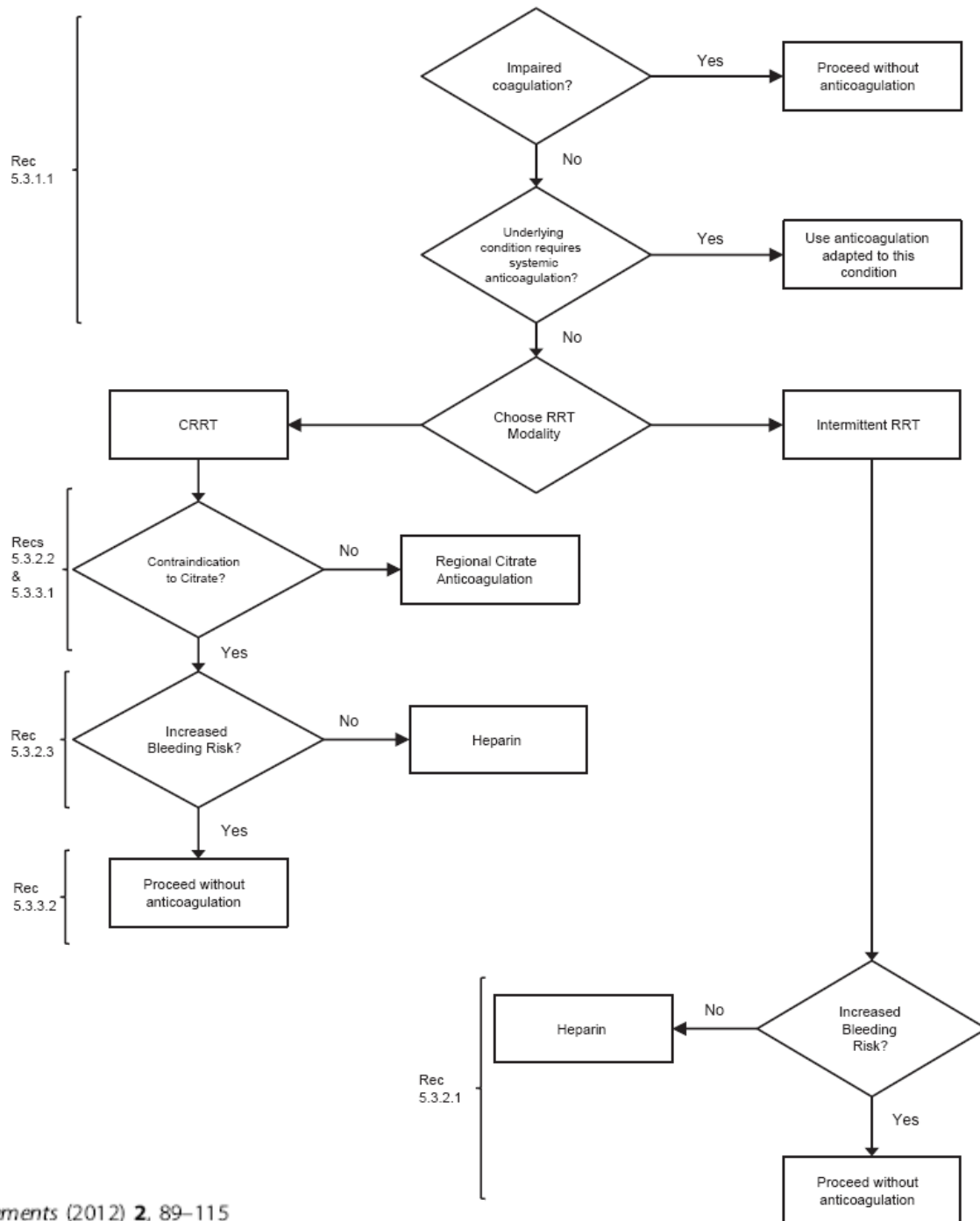
Tableau 3 Principales études comparant le citrate à une anticoagulation systémique.

Référence	Patients et type d'EER	Comparaison	Résultats
Flanigan MJ 1987 [32]	HDI, patients à haut risque hémorragique	Faibles doses d'héparine	18 % de saignement en cours de dialyse avec le citrate versus 50 % sous héparine
Hofbauer 1999 [33]	HDI, hémodialysés chroniques	Héparine et dalteparine	Score de coagulation sur la membrane diminué d'environ 85 % avec le citrate
Monchi 2004 [34]	CVVH, patients à faible risque hémorragique	Héparine	Augmentation de la durée de vie des circuits (70 heures vs 40 heures) avec le citrate et réduction de 80 % des transfusions érythrocytaires
Kutsogiannis 2005 [35]	CVVHD, patients à faible risque hémorragique	Héparine	Augmentation de la durée de vie des circuits avec le citrate (124 heures vs 38 heures) et réduction du risque de saignement (risque relatif ajusté = 0,14)
Balik 2005 [36]	CVVHD, patients à haut risque hémorragique	Faibles doses d'héparine + prostacycline	Réduction de la fréquence des thrombopénies et des instabilités hémodynamiques avec le citrate. Coût plus faible avec le citrate
Evenepoel 2007 [37]	HDI, patients à haut risque hémorragique	AN69ST rincé avec héparine. Pas d'héparine en cours de dialyse	Réduction des coagulations prématurées du circuit avec le citrate, plus grande dose de dialyse avec le citrate
Oudemans-van Straaten [38]	CVVH, patients à faible risque hémorragique	Nadroparine	Étude randomisée incluant 200 patients, mortalité à trois mois à 45 % dans le groupe citrate versus 62 % dans le groupe héparine ($p = 0,03$)

HDI : hémodialyse intermittente ; CVVH : *continuous venovenous hemofiltration* ; CVVHD : *continuous venovenous hemodiafiltration*.

Contre indication

- Insuffisance hépatocellulaire ou cirrhose décompensée (TP ou Facteur V < 50 %)
- Etats de choc sévères avec défaut de perfusion musculaire(foie et muscles métabolisent C.)
 - rhabdomyolyse aiguë sévère,
 - hyperkaliémie aiguë menaçante
 - Hypocalcémie sévère



Risques

Tableau 4 Effets secondaires possibles en cas d'utilisation du citrate.

Risque	Comment éviter le risque
Hypernatrémie en cas d'utilisation de solutés concentrés (hyperosmolaires) de citrate trisodique	Diminution de la concentration en sodium du liquide de dialyse (d'hémofiltration) ou Utilisation de solutés iso-osmolaires de citrate (dont le volume représente 200 à 1000 ml/h)
Alcalose métabolique (la métabolisation du citrate engendre la production de trois molécules de bicarbonate par molécule de citrate)	Diminution (parfois jusqu'à zéro) de la concentration en bicarbonate du liquide de dialyse (d'hémofiltration) + maintient d'une dose d'épuration suffisante pour éliminer l'excès de bicarbonate (> 30 ml/kg par heure) ou Apports de citrate sous forme de mélange citrate – acide citrique pour ne pas générer un excès de bicarbonate
Hypomagnésémie (le citrate est également un chélateur du magnésium)	Augmenter les apports de magnésium IV ou son taux dans le liquide de dialyse (de 0,5 à 1 mmol/l)
Hypocalcémie ou hypercalcémie (en cas d'apports inappropriés de calcium)	Surveillance du taux de calcium ionisé chez le patient pour ajuster les apports de calcium
Accumulation de citrate en cas d'insuffisance hépatique (ou cirrhose même compensée)	En cas de dysfonction hépatique, commencer par de faibles débits sanguins et de faibles doses de citrate et augmenter lentement (objectifs : Ca ionisé $\leq 0,5$ mmol/l au contact de la membrane) Augmenter la clairance extracorporelle du citrate (débit dialysat $\geq 2,5$ fois le débit sanguin) Bien ajuster (augmenter) les apports de bicarbonate Surveillance très rapprochée du pH, du Ca ionisé du patient et du rapport calcium sanguin total / calcium ionisé (ex : toutes les deux heures initialement). L'augmentation du rapport Ca total / Ca ionisé reflète l'accumulation du citrate non métabolisé

Hypocalcémie.

- risque majeur
- administration de Ca directement au niveau du circuit d'épuration, en postfiltre, juste avant le retour au patient (voie veineuse efférente).
- L'équilibre doit toujours être recherché pour obtenir une anticoagulation efficace et une calcémie normale
- appareil d'EER qui contrôle lui-même cette administration
- contrôle simultané des débits de calcium et de citrate permet une adaptation rigoureuse et continue des apports de calcium aux besoins réels.

Intoxication au citrate

- Une vraie intoxication au citrate (et non un excès de sodium)
- en particulier chez les patients insuffisants hépatiques sévères (quand le taux de prothrombine ou le taux de facteur V baisse en dessous de 50 %)
- Le tableau d'acidose (par défaut de métabolisation et accumulation de citrate dans le sang).
- Le dosage combiné du calcium total et du calcium ionisé systémique permet de calculer le **ratio Ca/Ca⁺⁺**. Ce ratio doit rester **inférieur à 2,3**. Au-delà, il est recommandé de cesser l'apport de citrate (et de calcium) puis de cesser l'EER aux premiers signes de thrombose du circuit au profit d'une technique à anticoagulation traditionnelle

Alcalose métabolique

- l'apport de citrate sous forme trisodique où 3 ions sodium sont associés à un anion rapidement métabolisé (le citrate) accroît la différence des ions forts et entraîne une alcalose métabolique.

Hypernatrémie

- apports importants de sodium associés au citrate sous la forme du citrate trisodique (alors que des volumes hydriques normaux ou restreints sont administrés)
- peut être en partie évitée par l'utilisation de moniteurs d'EER dotés d'un logiciel spécialement dédié à l'anticoagulation au citrate–calcium.
- veiller à apporter des quantités importantes de chlorure. Les solutés de substitution destinés à la technique citrate–calcium sont déjà enrichis en chlorure par rapport aux solutés habituels d'EER
- En outre, le calcium est administré sous forme de **chlorure de calcium** (et pas de gluconate de calcium), et le magnésium sous forme de **chlorure de magnésium** (et pas de sulfate de magnésium).

Hypomagnésémie

- 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.
- en apporter en compensation dans les perfusions quotidiennes de façon dirigée par un **dosage au moins quotidien**.

En pratique

- Cette technique nécessite une surveillance infirmière et médicale accrue du patient
- organisation interne et rangement scrupuleux du matériel pour éviter les confusions entre les différentes techniques proposées dont le matériel se ressemble

Paramètres initiaux CVVHF

Poids patient	70-100 kg
Dose citrate	3 mmol/l
Débit sang	150 ml/min
Débit citrate (Prismocitrate® 18/0)	1 500 ml/h
Débit réinjection (Phoxilium ®)	1 500 ml/h
Compensation calcium	100%

Ajouter hématocrite

Post dilution 100%

Prélèvement

A ajuster pour les patients <70 kg ou >100 kg

Poids (kg)	Débit sang (ml/min)	Dose citrate (mmol/l)	Réinjection post-dilution (ml/h)	Dose de traitement prescrite
50	100	3,6	650	37 ml/kg/h
55	100	3,6	650	34 ml/kg/h
60	100	3,6	900	35 ml/kg/h
65	100	3,6	900	32 ml/kg/h
70	150	3,0	1500	43 ml/kg/h
75	150	3,0	1500	40 ml/kg/h
80	150	3,0	1500	38 ml/kg/h
85	150	3,0	1500	35 ml/kg/h
90	150	3,0	1500	33 ml/kg/h
95	150	3,0	1500	32 ml/kg/h
100	150	3,0	1500	30 ml/kg/h
105	200	2,5	2000	35 ml/kg/h
110	200	2,5	2000	33 ml/kg/h
1150	200	2,5	2000	32 ml/kg/h
120	200	2,5	2000	30 ml/kg/h

Solution d'anticoagulation par citrate: PRISMOCITRATE ®

Prismocitrate 18/0 ® 5000 ml	
Citrate	18 mmol/l
Sodium	140 mmol/l
Chloride	86 mmol/l
Ca⁺⁺ , HCO₃, Na , K , Mg , PO4	0 mmol/l
Débit pompe sang standard	150 ml/min
Citrate concentration cible patient	3,0 mmol/l
Débit citrate Prismocitrate (70-100 kg)	1500 ml/h

Solution de Reinjection: PHOXILIUM ®

PHOXILIUM ® 5000 ml	mmol/l
<i>HCO₃</i>	<i>30 mmol/l</i>
<i>Sodium</i>	<i>140 mmol/l</i>
<i>Chloride</i>	<i>116 mmol/l</i>
<i>Ca⁺⁺</i>	<i>1,25mmol/l</i>
<i>K⁺</i>	<i>4 mmol/l</i>
<i>Mg⁺⁺</i>	<i>0,6 mmol/l</i>
<i>PO₄</i>	<i>1,2 mmol/l</i>

Surveillance du calcium ionisé

Ca²⁺ post-filtre (prélevé sur le site bleu post-filtre) et Ca²⁺ patient (prélevé sur la ligne artérielle) :

- 15-30 et 60 minutes après l'initiation de l'EERC
- 1 heure après la modification de la dose de citrate ou de la compensation de calcium
- Toutes les 4 heures pendant les premières 24 heures, puis toutes les 6 heures

Réglages

- Cible Ca^{2+} post-filtre : 0,25-0,35 mmol/l

Ca^{2+} post-filtre	<0,25 mmol/l	0,25-0,35 mmol/l	>0,35 mmol/l
Dose citrate	Diminuer la dose de 0,5 mmol/l	Aucun changement	Augmenter la dose de 0,5 mmol/l

- Cible Ca^{2+} patient : 1-1,2 mmol/l

Ca^{2+} patient	<1,0 mmol/l	1-1,2 mmol/l	>1,2 mmol/l
Compensation calcium	Augmenter de 10%	Aucun changement	Diminuer de 10%

Correction de l'équilibre acide-base

- En cas d'**acidose métabolique** initiale grave (pH<7,20 et/ou bicarbonate <20 mmol/l), ajouter 50 à 150 ml de bicarbonate de sodium à 8,4% (ex. : 10 à 30 mmol/l) dans chaque poche de solution de réinjection jusqu'à ce que la valeur du bicarbonate chez le patient se situe à nouveau entre 20 et 25 mmol/l.
- En cas d'**alcalose métabolique** grave, diminuer la dose de citrate de 0,5 mmol/l en restant avec un Ca^{2+} post-filtre <0,5 mmol/l.

Quelle surveillance infirmière
spécifique ?

Surveillance clinique

- syndrome hémorragique

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

Dosage du calcium ionisé

- **Quand ?**
- 15-30 min et 1h après le branchement du patient pour s'assurer qu'il n'y a pas d'erreur grossière de composition des fluides ou de montage du circuit.
- Puis toutes les 4 h les 1^o 24 h puis toutes les 6 h.
- 1h après la modification de la dose de citrate.
- Ce dosage permet des réajustements d'autant plus faibles qu'ils sont fréquents, permettant de rendre la technique parfaitement sûre.
- **Comment ?**
- Sur la machine en postfiltre (mais avant la restitution de calcium) au niveau du site de prélèvement prévu sur la ligne bleue : reflet de la quantité de citrate nécessaire pour un bon effet « anticoagulant ». Le calcium ionisé « machine » doit être compris entre 0,25 et 0,35 mmol/l.
- Chez le patient (ligne artérielle) : reflet de la quantité nécessaire de calcium à réinjecter au patient sur la voie efférente. Le calcium ionisé « systémique » doit être compris entre 1,00 et 1,20 mmol/l. Le prélèvement sanguin régulier du patient réclame un bon abord vasculaire tel qu'un cathéter artériel fonctionnel.
- Les débits de citrate et de calcium sont à adapter après chaque résultat en suivant le protocole en usage dans le service

Calcium total

- l'apport continu de citrate pendant plusieurs jours risque d'entraîner une hypercalcémie totale.
- La calcémie totale est la somme des concentrations des calcémies ionisées, liée aux diverses protéines et liée au citrate.
- On peut donc avoir une calcémie ionisée systémique normale et une hypercalcémie totale.
- On estime qu'un rapport calcémie totale/calcémie ionisée supérieur à **2,3** est le reflet d'une accumulation trop importante de citrate

Ionogramme sanguin

- toutes les 6 à 12 h
- **Potassium** : risque d'hypokaliémie en cas d'apports (par substitution ou par dialyse) inférieurs aux pertes. Le traitement est préventif : reconstitution de poches de substitution ou de dialyse contenant la concentration exacte de potassium souhaitée, en général autour de 4 mmol/l. Il convient de faire attention à la valeur de départ des poches : certaines sont à 0, d'autres à des valeurs supérieures.
- **Phosphore** : la déplétion phosphorée est également la règle en EER mais les pertes sont en général moindres qu'avec le potassium. On peut au choix supplémenter dans la base quotidienne liquidienne que reçoit le patient ou dans chaque poche.

- **Magnésium** : doit être dosé toutes les 24 h afin d'en adapter les apports. En effet, le magnésium est également éliminé par chélation par le citrate.
- **pH et sodium** : la mesure du pH et du sodium est en général réalisée toutes les 4 à 6 h en même temps que le calcium ionisé. Sa valeur permet de déceler rapidement le développement d'une alcalose, en règle hypernatrémique, ou d'une acidose par accumulation de citrate.
- **Chlore** : garantie contre la survenue d'une alcalose métabolique induite par les apports sodés. une à deux fois par jour
- **Bilan hépatique** : toutes les 48 h au minimum.