

Echanges plasmatiques et anticoagulation

Mehran MONCHI

Médecine Intensive

Centre Hospitalier de Melun-Sénart

Melun, France

Conflit d'intérêt

- Pas de conflit d'intérêt

Stratégies possibles d'anticoagulation

Anticoagulation Systémique	Héparine
	Héparines de bas poids moléculaire, fondaparinux
	Prostacylines
	autres: nafamostat, danaparoid, argatroban...
Anticoagulation régionale	Citrate
	Association Héparine – protamine
Pas d'anticoagulation	Essais sur températures basses sur circuit

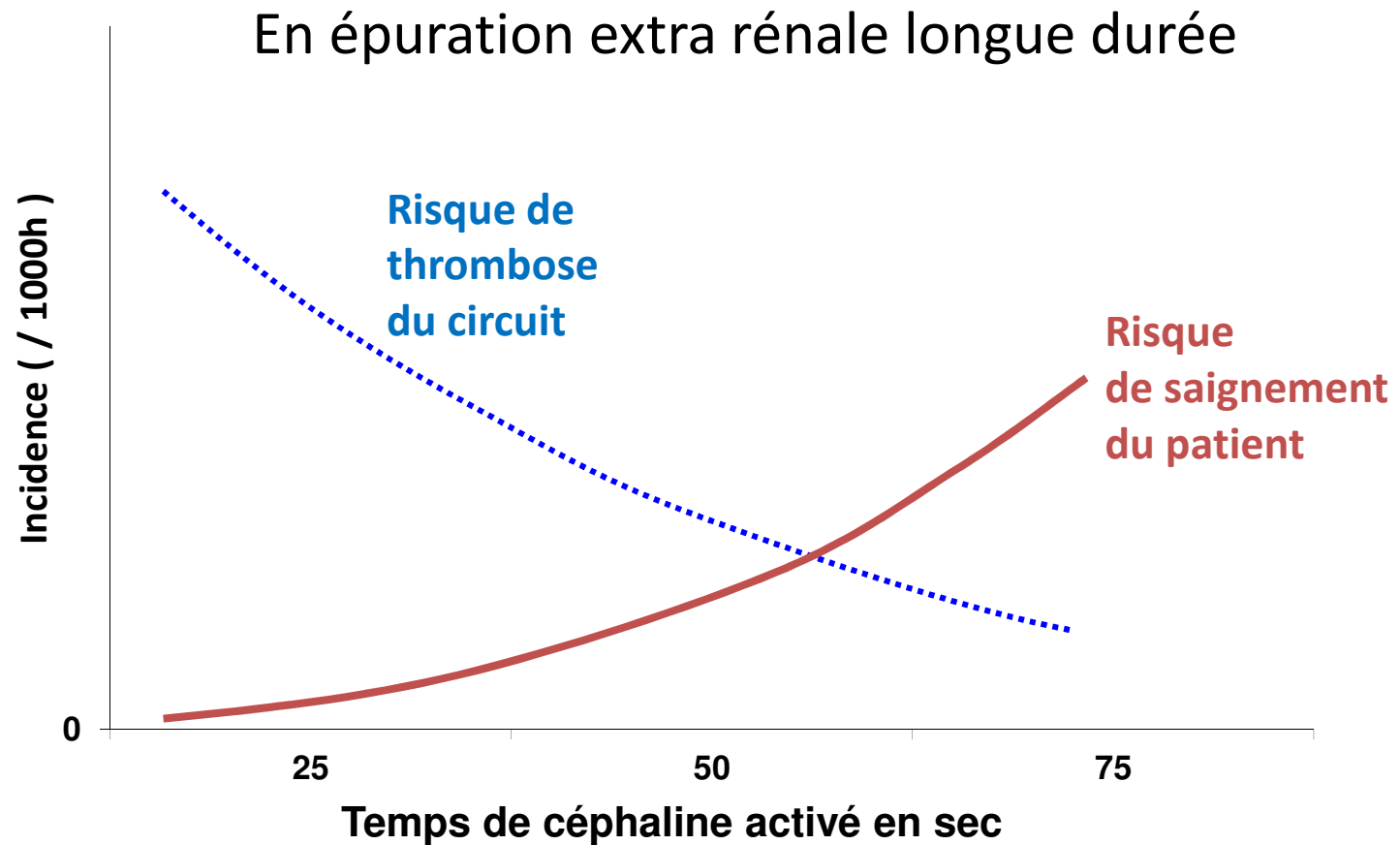
Doses d'HBPM en hémodialyse et coagulation

DOI: [10.1111/nep.13697](https://doi.org/10.1111/nep.13697)

- 90 patients en hémodialyse chronique
- Etude Observationnelle (259 hémodialyses de 4h)
- Relation entre dose d'HBPM et coagulation du circuit

Dose, IU/kg	Dosage Anti-Xa à 0.5 h (IU/mL), Médiane (extrêmes)	Coagulation du circuit, n (%)
<40	0.53 (0.41–0.67)	10 (48%)
40-69	0.84 (0.63–0.98)	14 (30%)
≥70	0.99 (0.89–1.14)	2 (9%)

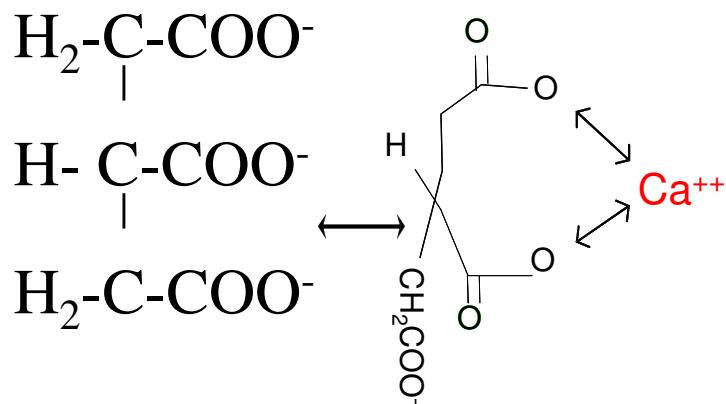
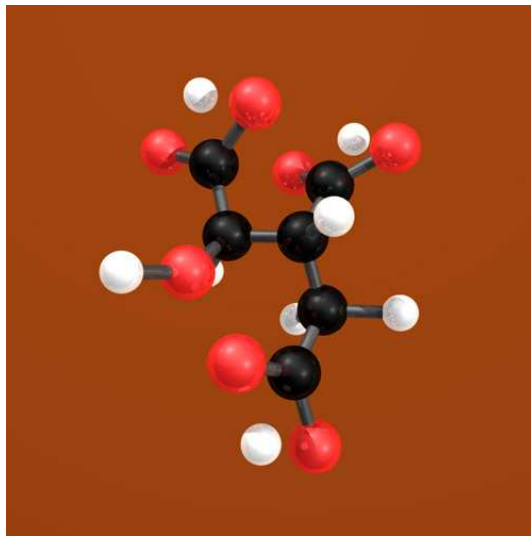
Anticoagulation systémique, risque de thrombose sur circuit et risque hémorragique



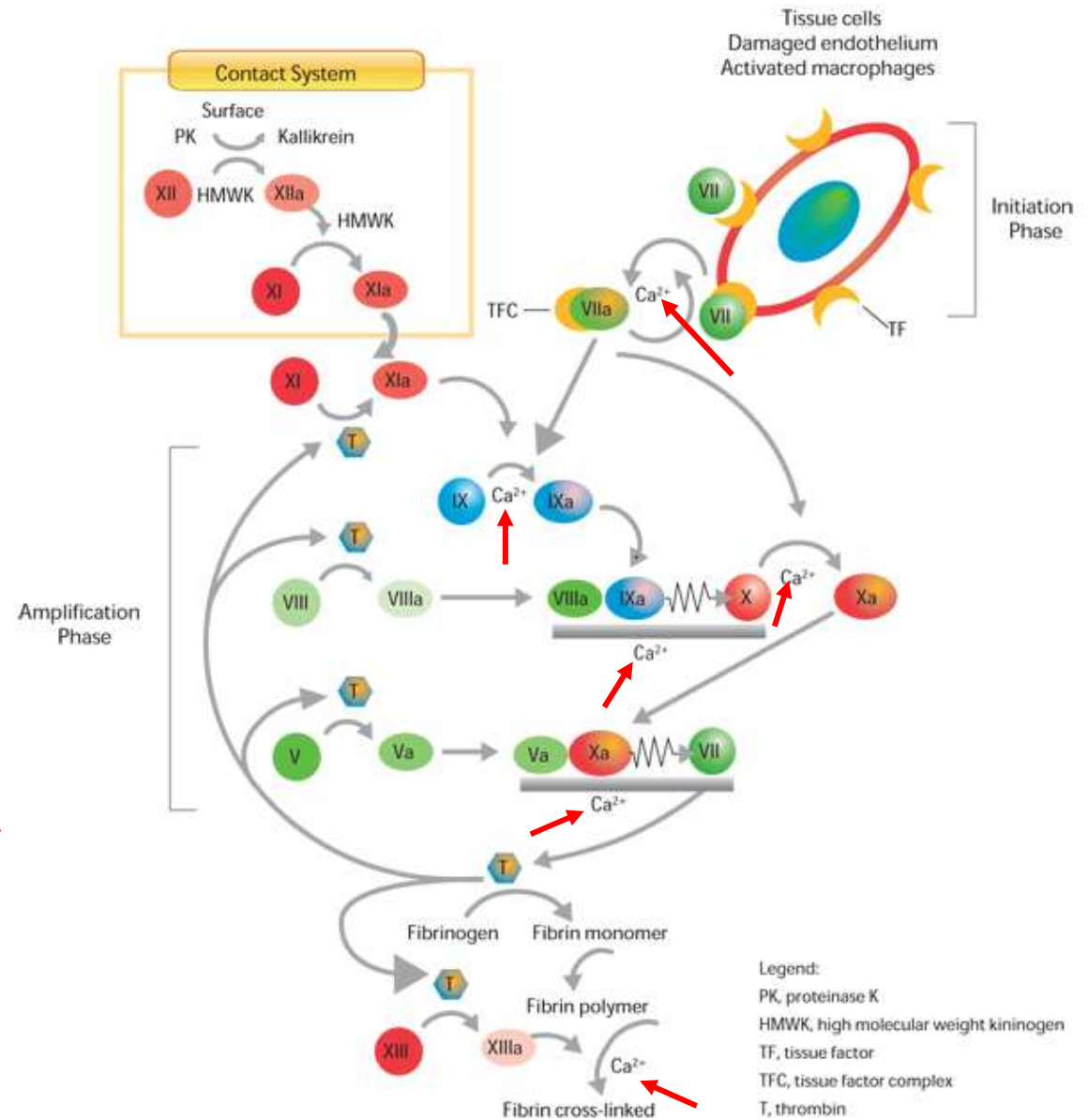
Anticoagulation par citrate

- Le calcium ionisé est indispensable pour:
 - la coagulation
 - l'activation des plaquettes
 - l'activation des leucocytes
 - L'activation de la voie alterne du complément.
- Citrate = chélateur du calcium ionisé (libre)
- Le citrate est métabolisé(1/2 vie \approx 30 minutes) :
 - cycles des acides Tricarboxyliques
 - Surtout au niveau du foie (\geq 50%)
 - mais aussi : muscles and cortex renal

Calcium , Citrate, coagulation

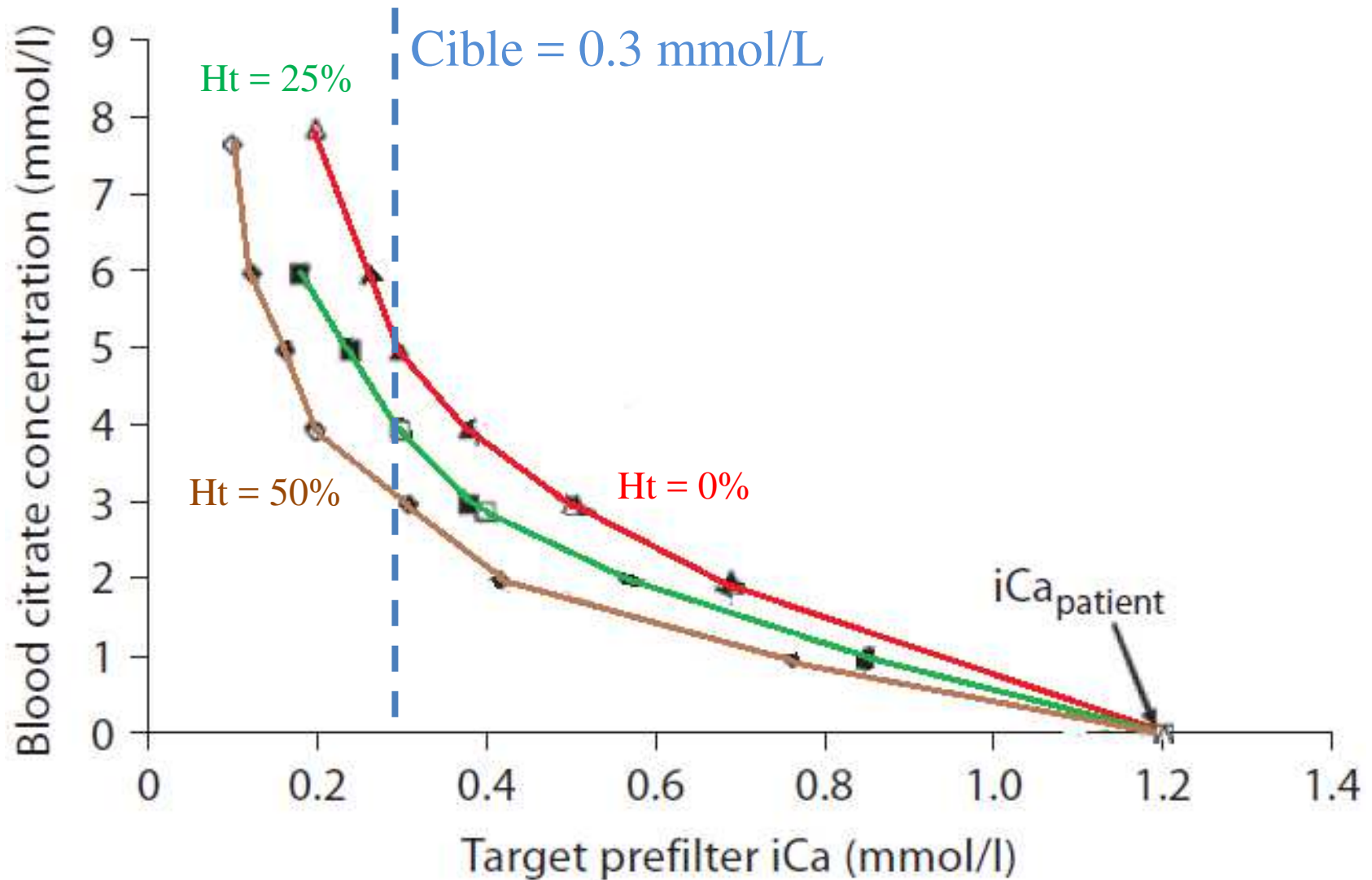


Citrate

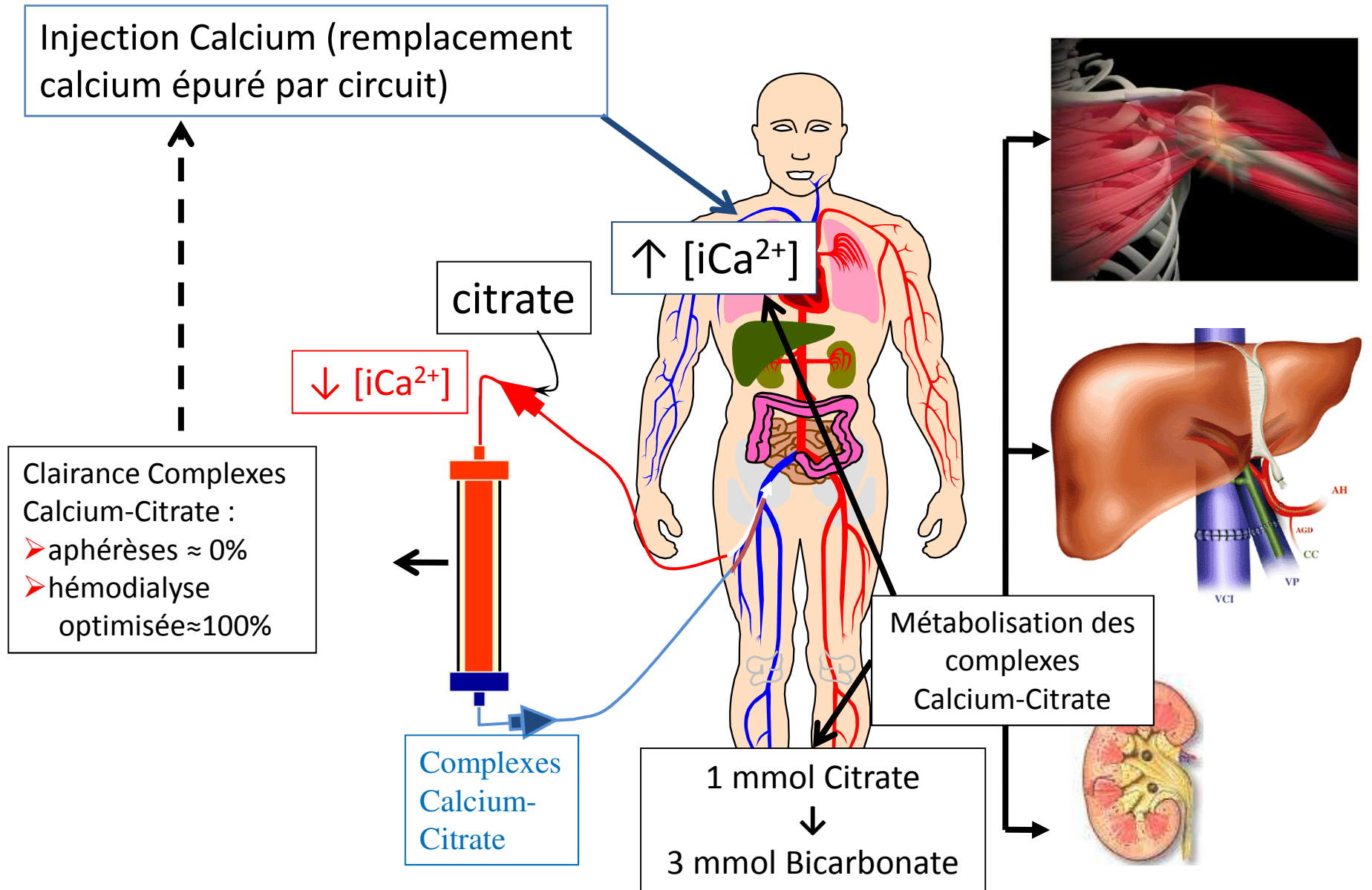


Dose de citrate nécessaire selon hématoците

(Blood Purif 2012;33:7–20)



Citrate



Effets indésirables potentiels de l'injection de citrate

- Citrate (tri sodique) ➡ sodium
- 1 citrate ➡ 3 bicarbonates ➡ risque alcalose
- Citrate = chélateur magnésium ➡ risque hypo Mg
- Apports calcium inadéquats ➡ hypo ou hyper Ca

Métabolisation du Citrate et cirrhose

Crit Care Med 2003;31:2450-5

- 16 patients cirrhotiques et 16 patients non-cirrhotiques.
- Perfusion IV de 0.5 mmol/kg/h de citrate pendant 120 minutes.

	Pas de Cirrhose	Cirrhose	p
Concentration max Citrate (mmol/L)	1.01 ± 0.39	1.60 ± 0.50	0.007
Demi-vie Citrate Plasmatique (min)	36 ± 18	69 ± 33	0.001
Clairance citrate Plasma (mL/min)	710 ± 397	340 ± 185	0.002

- Pas de corrélation entre tests hépatiques (transaminases, bilirubine, hémostase) et clairance plasmatique du citrate

Clairance Citrate et insuffisance rénale

(Am J Kidney Dis 2005;46:903-7).

- Patients traités par immunoadsorption
- Dose Citrate = 6 mmol/L de sang (0.33 mmol/kg/h)
- Débit sang extra corporel \approx 50 ml/min
- Clairance citrate par le circuit \approx 0.

	Patients avec insuffisance rénale (n=7)	Patients sans insuffisance rénale (n=11)	p
Citrate début (mmol/L)	0.09 \pm 0.03	0.12 \pm 0.03	0.06
Délai jusqu'au pic citrate (min)	212 \pm 18	196 \pm 31	0.25
Citrate Maximal plasma (mmol/L)	1.24 \pm 0.42	1.19 \pm 0.33	0.78
Demi-vie Citrate plasma (min)	49 \pm 14	59 \pm 14	0.12

Anticoagulation Citrate en hémodialyse

Kidney International 1999; 56 : 1578-1583

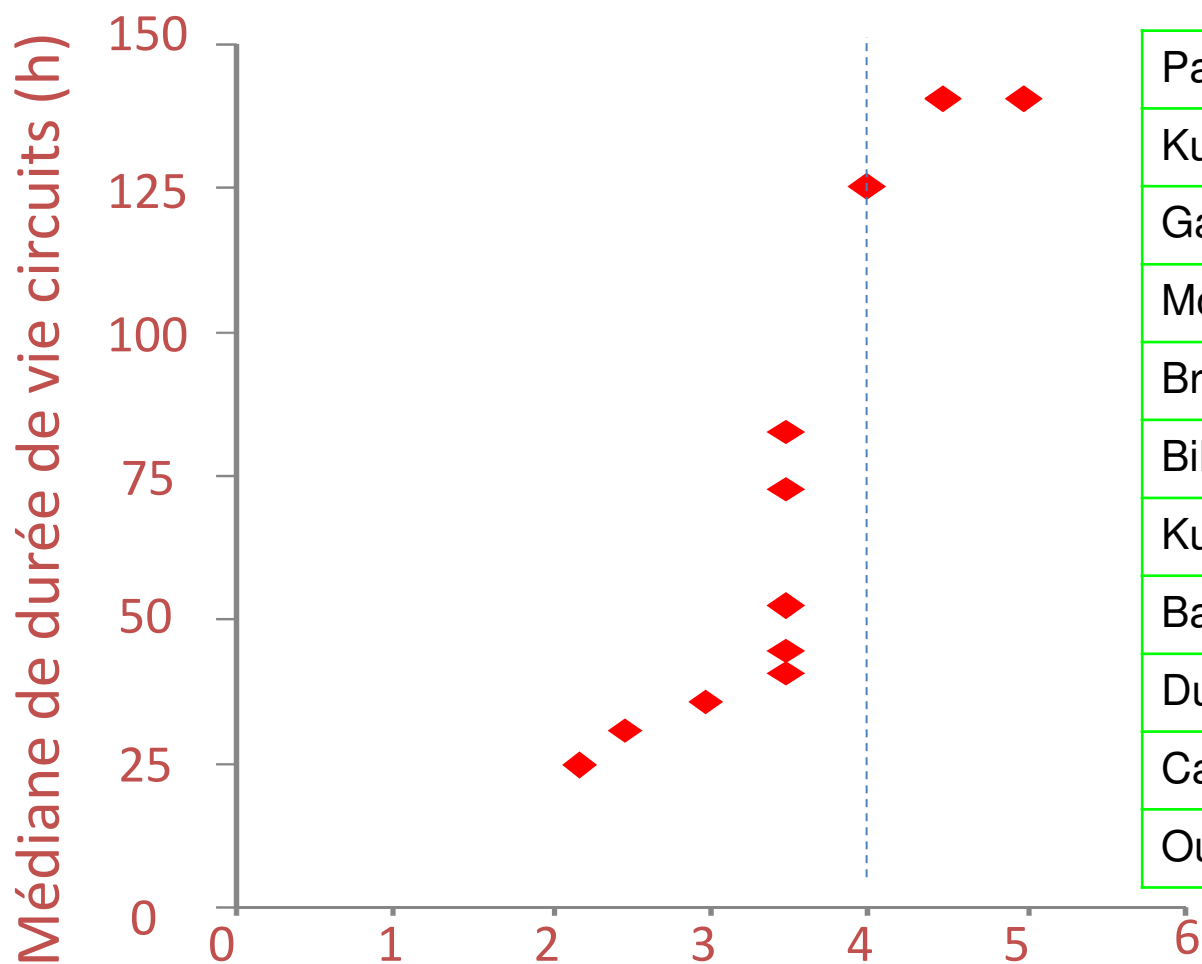
- 15 patients en hémodialyse chronique (4 h)
- Randomisation en 3 groups (5 patients/groupe):
 - Citrate
 - Héparine
 - HBPM
- Score de coagulation sur Membrane évalué par microscope électronique (maximum = 20)

Héparine	HBPM	Citrate
11.5 ± 1.3	10.4 ± 1.2	1.6 ± 0.6*

*P < 0.05

vs autres groupes

Relation entre dose de citrate et durée de vie des circuits (temps jusqu'à coagulation des circuits)

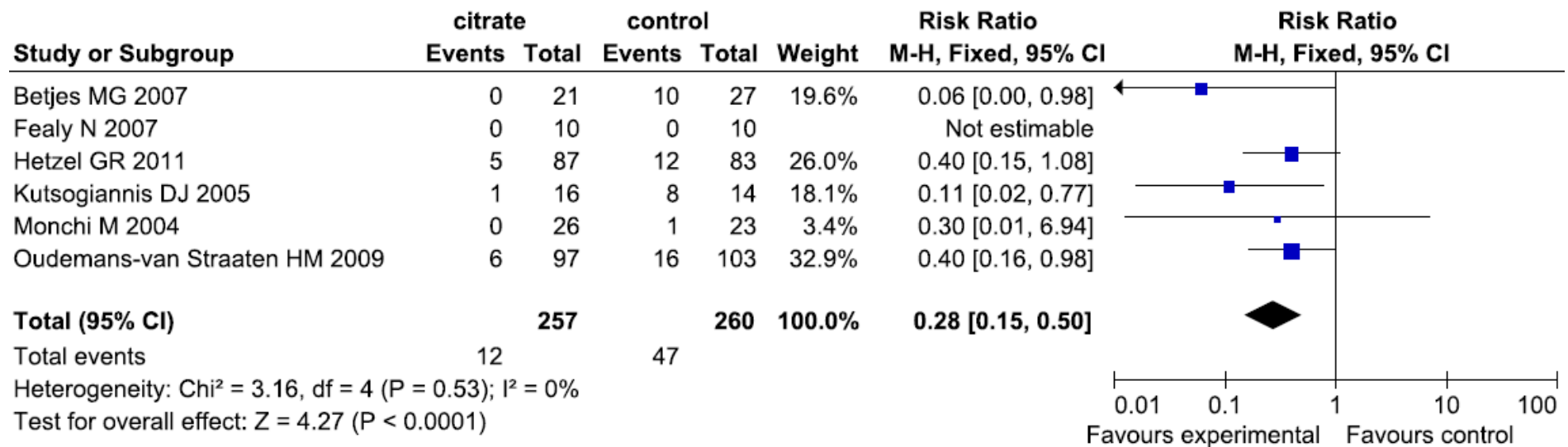


Palson R	KI	1999
Kutsogiannis D	AJKD	2000
Gabutti L	ICM	2002
Monchi M	ICM	2004
Brophy PD	NDT	2005
Bihorac A	AJKD	2005
Kutsogiannis D	KI	2005
Bagshaw SM	JCC	2005
Durao MS	CCM	2008
Cassina T	IJAO	2008
Oudemans	CCM	2009

Dose citrate (mmol/L de sang passant dans circuit)

Risque de saignement en épuration extra rénale. Méta analyse héparine vs Citrate

Intensive Care Med. 2012 Jan;38(1): 20-8

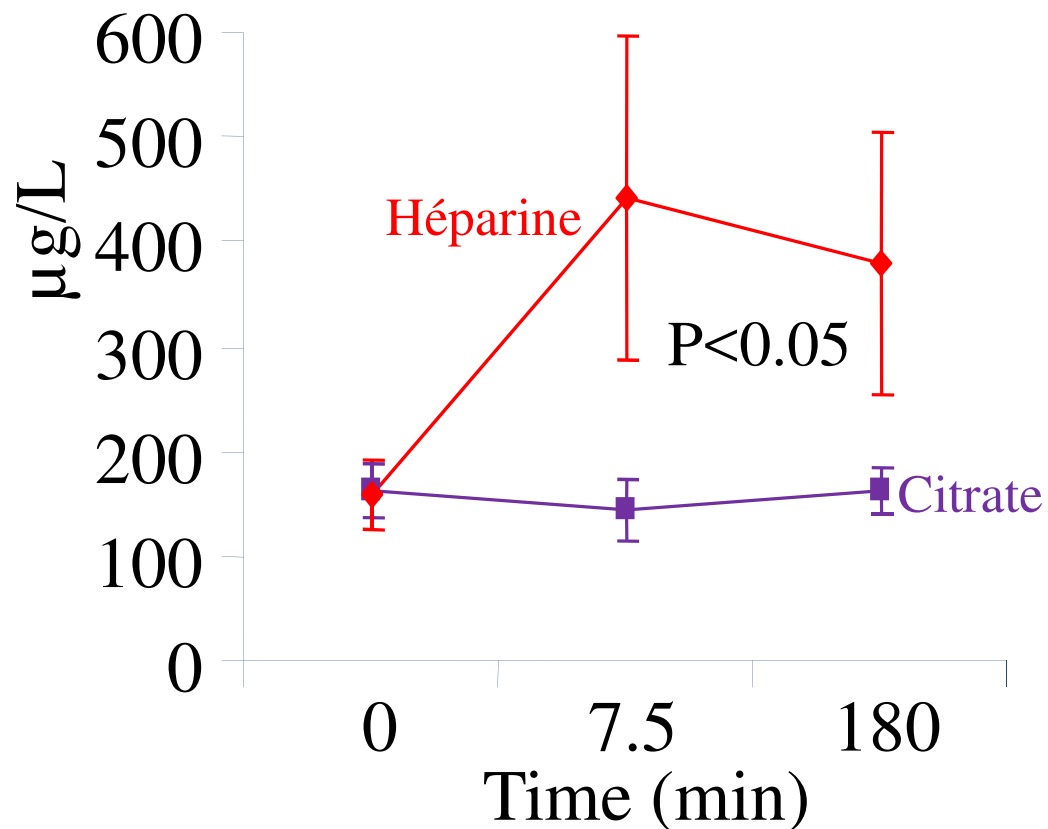


Risque relatif de saignement avec citrate 0.28 (I.C. 95% : 0.15–0.50)

Activation des leucocytes sur circuit (hémodialyse) selon anticoagulation

(Nephrol Dial T 1997; 12: 1387-93)

Myeloperoxidase plasmatique (MPO)



- 10 patients (cross-over)
- Hémodialyse chronique

Citrate Versus Héparine-protamine

(Crit Care Med 2015;43:1622-9).

- Étude randomisée Multicentrique
- 7 services en Australie et Nouvelle Zélande
- 212 patients traités par épuration extra rénale
- Randomisation citrate-calcium (3 mmol/L) ou héparine (1500 UI/h) et protamine (15 mg/h)
- 857 circuits :
 - Citrate-calcium : n=390, demi-vie = 39.2 h
 - héparine-protamine: n=467, demi-vie = 22.8 h
 - p=0.0037

Calcium ionisé plasmatique et signes cliniques chez le rat

Baisse du calcium ionisé plasmatique par injection IV de citrate

Fukuda T. J Toxicol Sci 2006;31:229-34

Calcium ionisé (mmol/l)	0.65±0.06	0.37±0.05	0.29±0.02
Ptosis	10/10	10/10	10/10
Tremblements	0/10	2/10	3/10
Hyperpnée	0	2/10	8/10
Gonflement de la face	0	7/10	6/10
Convulsions	0	0	3/10

- Hypotension artérielle si Calcium ionisé <0.7 mmol/L
(Clinical Nutrition 2006;25: 653–60)

Dose de citrate et modifications ECG chez le chien

Clinical Nutrition 2006;25: 984–93

- Perfusion Citrate (IV) sans apport de calcium:
 - 0.33, 0.67 ou 1.33 mmol/kg/h
- Intervalle QT significativement prolongée de 194 à 214 ms lorsque Ca^{++} diminué de 15%
- Nausées et vomissement si Ca^{++} diminué de 40%

Toxicologie citrate

- Chez l'animal, la dose maximale de citrate perfusé sans effet cardiovasculaire est de 0.67 à 1.0 mmol/kg/h
- Pas d'effet cardiovasculaire si calcium ionisé \geq 0.90 mmol/L

Attention: toxicité locale du chlorure de calcium si extravasation (\neq gluconate de Calcium)



Conclusions

- Les effets secondaires du citrate : lorsque calcium ionisé <0.9 mmol/L (Mg ?)
- Signes réversibles après correction calcium ionisé
- Intervalle QT : monitoring corrélé au iCa
- Risque si élimination citrate (foie+ circuit) inférieure aux apports de citrate I.V.
- En clinique humaine, les apports de citrate (retournant au patient) sont de 0.3 à 0.5 mmol/kg/h