

Physiopathologie et effets
secondaires d'une anti-coagulation
au citrate

Mehran MONCHI

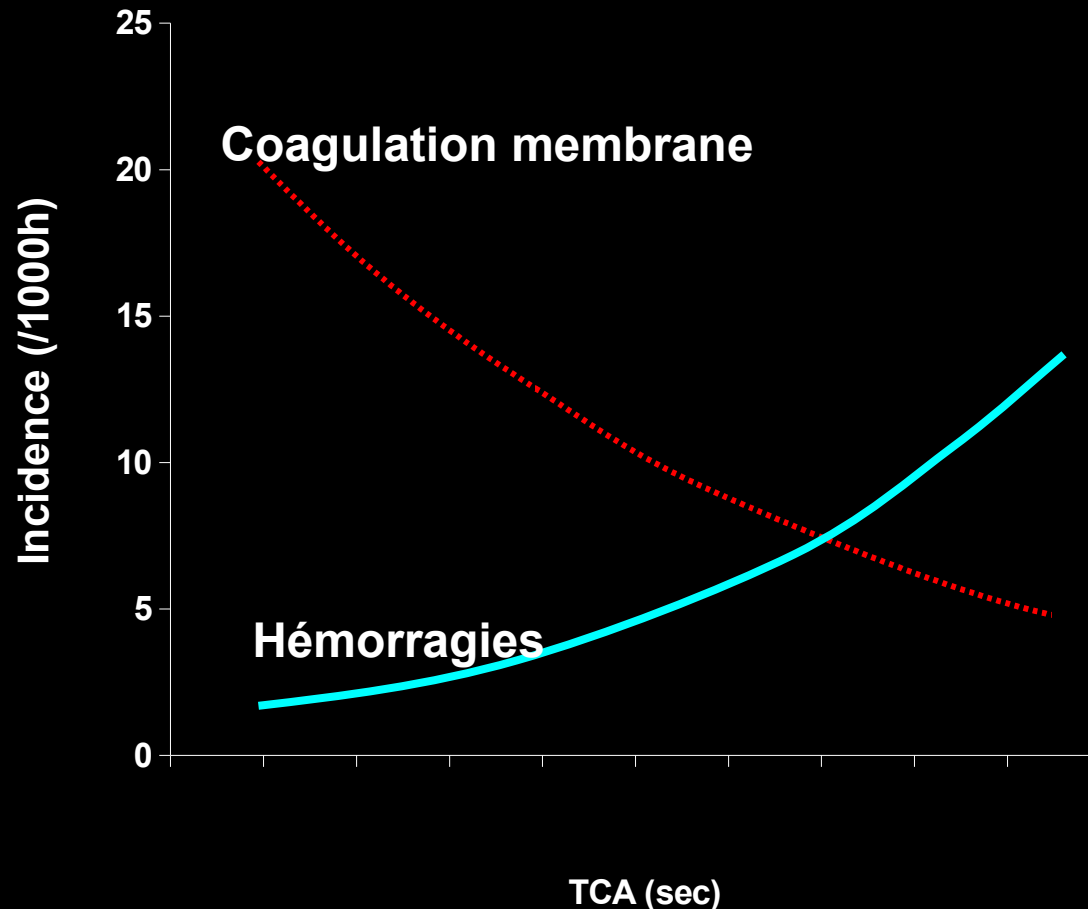
Réanimation

Centre hospitalier de
Melun

m.monchi@free.fr

Anticoagulation régionale : Pourquoi

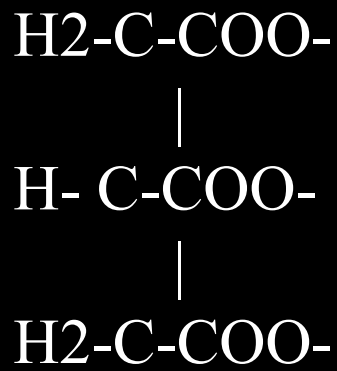
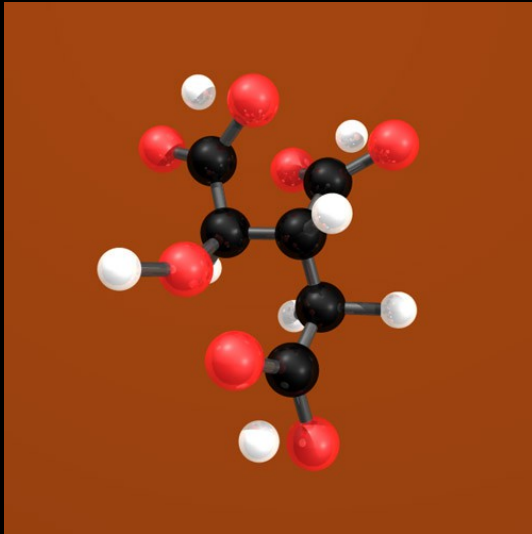
Anticoagulation par héparine en épuration extra rénale continue :
Relation T.C.A – hémorragies, coagulation de la membrane



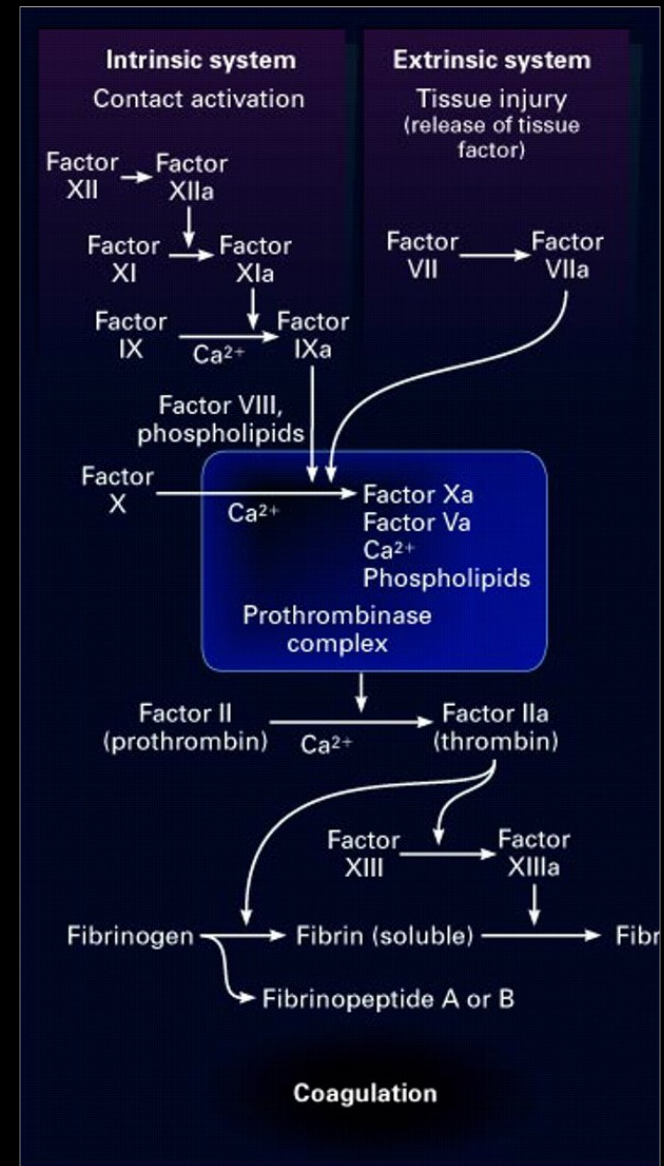
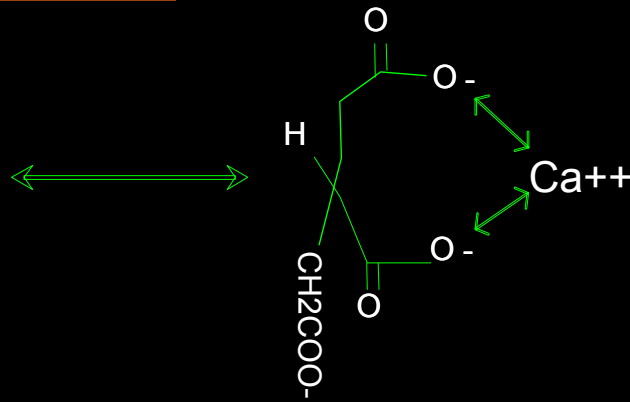
Anticoagulation régionale par citrate

- Calcium = cofacteur indispensable à :
 - coagulation
 - agrégation des plaquettes
 - activation leucocytes
 - Voie alterne complément
- Citrate = chélateur de calcium
- Métabolisation du citrate (en 30 minutes) :
 - Cycle des acides tricarboxyliques,
 - Foie, muscles, cortex rénal.
- Dose $\approx$ 4.5 mmol de citrate / 1 L de sang

Calcium , Citrate, coagulation



Citrate



Métabolisation du citrate

Injection de Calcium
(pour remplacer les complexes
Ca-citrate épurés au niveau de la Mb)

citrate

↑ [iCa²⁺]

↓ [iCa²⁺]

Epuration des Complexes

Calcium-Citrate :

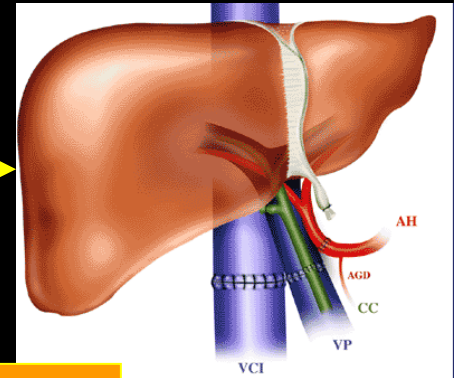
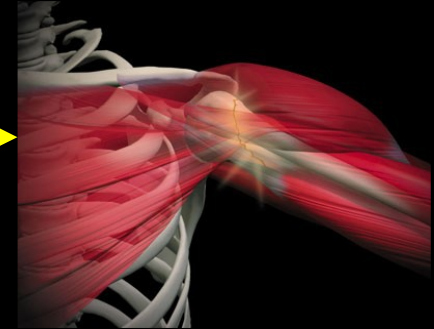
- 20 à 40% en CRRT
- 60% en HD classique
- Possiblement > 90% si HD optimisée

Métabolisation
des complexes
Calcium-Citrate

1 mmol Citrate



3 mmol Bicarbonate



Problèmes posés par le citrate

- Apport sous forme de citrate trisodique en général
→ risque d'hypernatrémie (si solution concentrée)
- 1 citrate → 2 à 3 bicarbonates après métabolisation
→ risque d'alcalose (si apports alcalins suppl.)
- Citrate = chélateur du magnésium → risque d'hypomagnésémie
- Apports en calcium inadaptés → hypo ou hyper Ca

Métabolisation du Citrate

Crit Care Med 2003;31:2450-5

- Étude du métabolisme du citrate chez des patients de réanimation.
- Population : 16 cirrhotiques et 16 non cirrhotiques.
- Perfusion IV de 0.5 mmol/kg/h de citrate pendant 120 minutes.

Métabolisation du Citrate

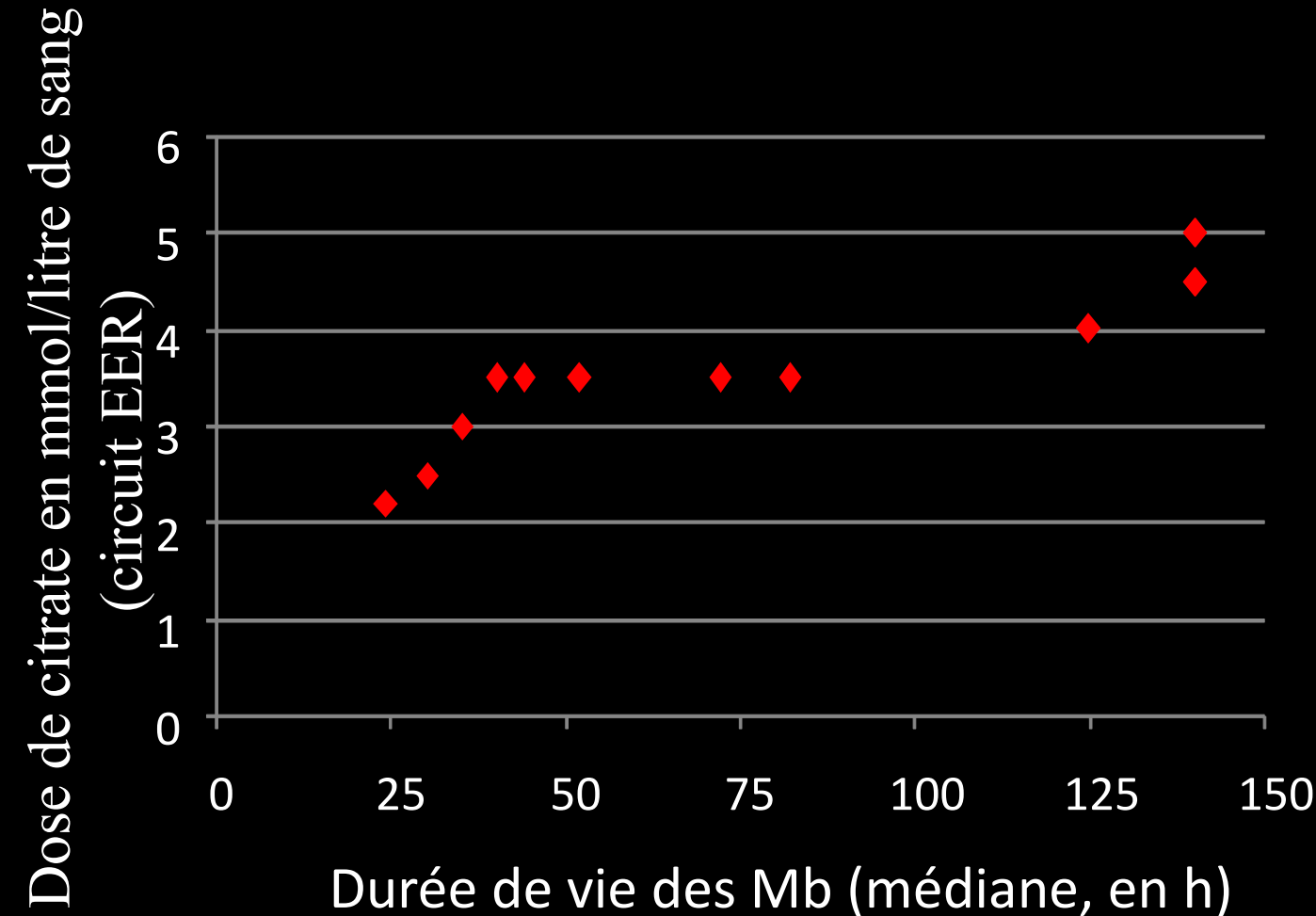
Crit Care Med 2003;31:2450-5

	Patients non cirrhotiques	Patients cirrhotiques	p
Concentration plasmatique avant perfusion (mmol/L)	0.06 ± 0.13	0.51 ± 0.13	0.001
Cmax (mmol/L)	1.01 ± 0.39	1.60 ± 0.50	0.007
T 1/2 (min)	36 ± 18	69 ± 33	0.001
Clairance citrate (mL/min)	710 ± 397	340 ± 185	0.002
Vd (L)	29±10	27±9	0.52
Tmax (min)	114 ± 16	115 ± 12	0.93

Aucune corrélation entre les tests hépatiques et la clairance du citrate

Corrélation [Ca total/Ca ionisé] et citrate plasmatique : R=0.50, p<0.001

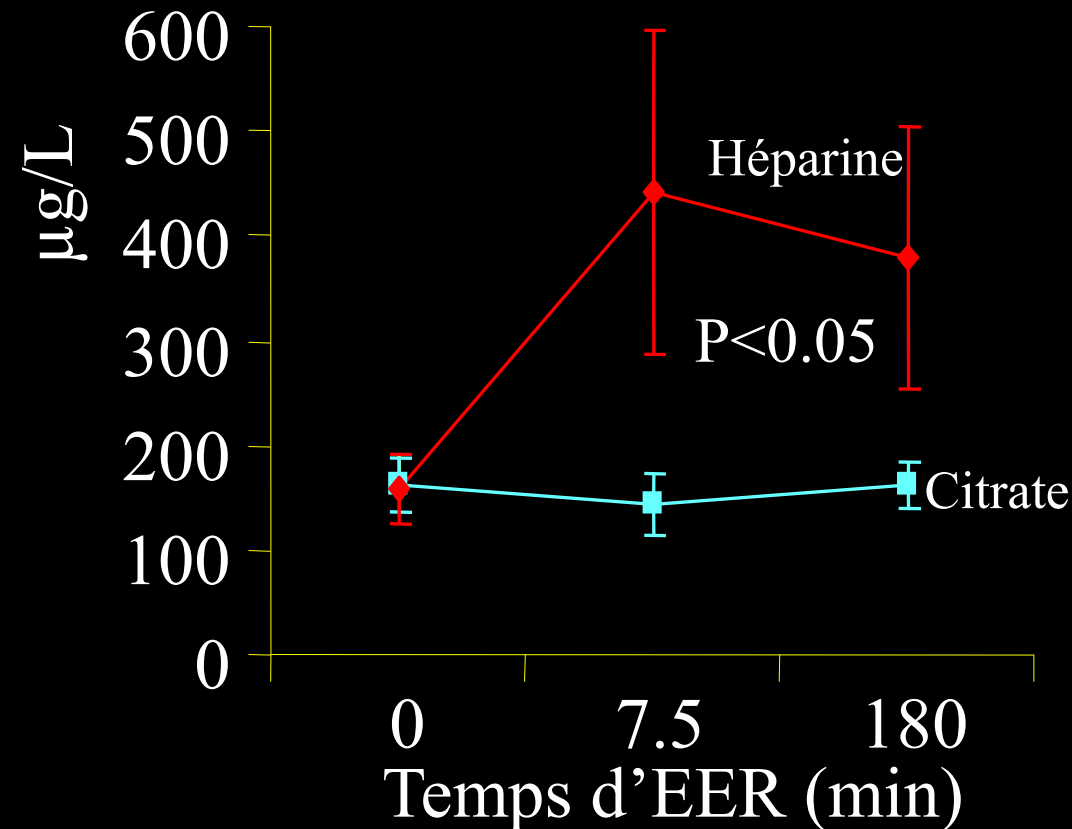
Relation dose de citrate durée de vie des Mb en Epuration continue



Durao MS, CCM 2008
Palson R. Ki 99
Brophy PD. NDT 2005
Gabutti L. ICM 2002
Bihorac A. AJKD 05
Cassina T. IJAO 2008
Monchi M ICM 2005
kutsogiannis D. AJKD00
kutsogiannis D. KI 2005
Bagshaw SM
Oudemans. CCM 2009

Activation des leucocytes au contact de la membrane: rôle de l'anticoagulation

Taux de myelopéroxydase plasmatique



- 10 patients (crossover)
- Dialysés chroniques
- Membrane biocompatible (triacétate de cellulose)

Nephrol Dial T 1997; 12: 1387-93

Surveillance indispensable pour une bonne utilisation du Citrate

- 1- Calcium **ionisé** (ajuster les substitution pour avoir 1.1).
- 2- Mg.
- 3- pH et bicarbonate : Risque d'alcalose si apports élevées de citrate sans épuration du bicarbonate
- 4- Natrémie : Risques hyper-natrémie si solution concentrée de citrate trisodique (moindre avec mélange citrate – acide tritrique)

Etudes toxicologiques animales

Journal Toxicological sciences

2006;31(3):229-234

- La toxicité du citrate n'est pas une toxicité directe (substrat du cycle des acide tricarboxylique)
- La toxicité nécessite obligatoirement une baisse du calcium ionisé (Dzik WH. Transfus Med Rev 1988;2:76-94).
- Signes cliniques chez l'homme : si calcium ionisé <0.8 mmol/L (Normale 1.1-1.3)

Etudes toxicologiques animales
Journal Toxicological sciences
2006;31(3):229-234

- Etude chez le rat des effets d'une perfusion de citrate (3, 4 ou 5 mmol par kg et par h)

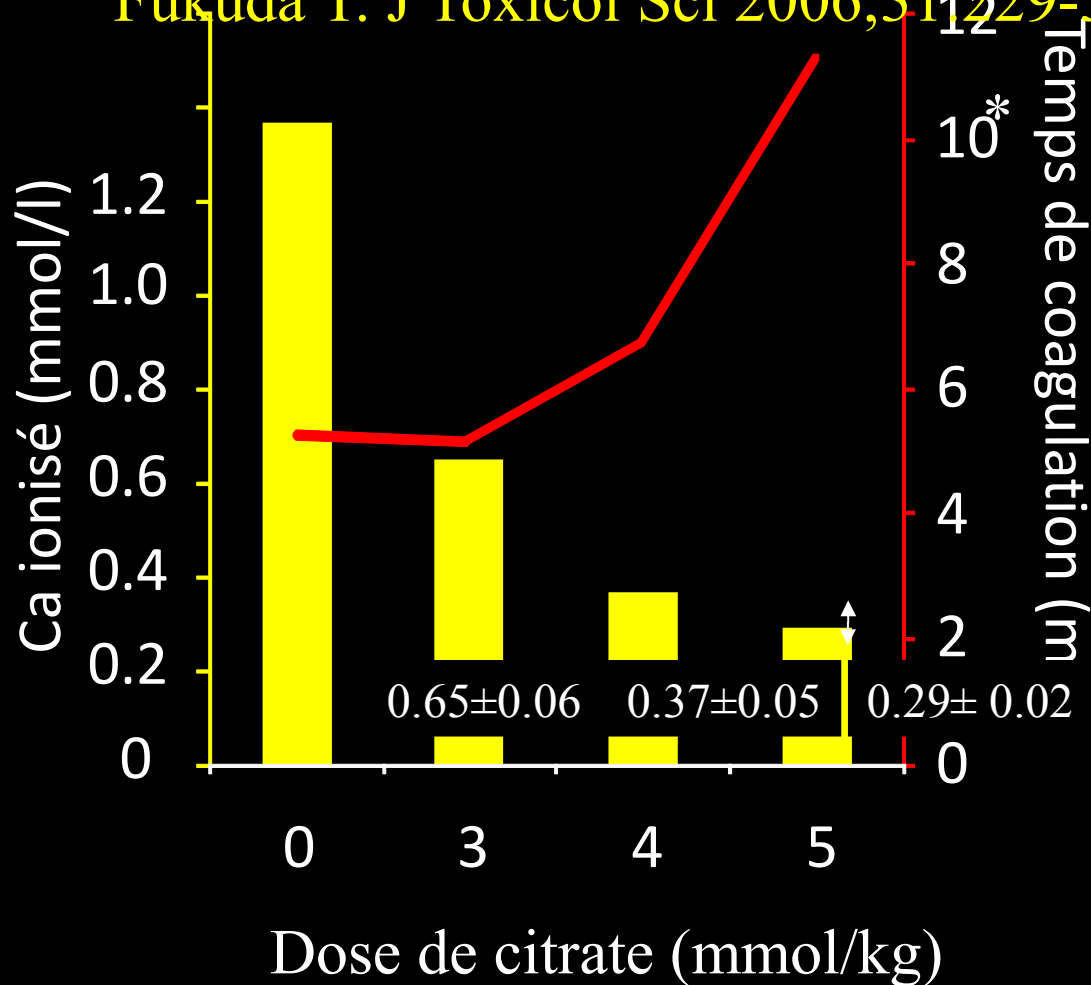
Dose de citrate, citratémie, calcium ionisé et temps de coagulation du sang

Dose de citrate (mmol/kg/h)	0	3	4	5
Taux de citrate dans le sang (mmol/l)	0.17±0.02	2.07±0.31	5.81±2.2	10.03±1.39
Temps de coagulation du sang (minutes)	5.25±1.09	5.18±0.83	6.73±0.87	11.28±2.9*

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

Citrate, calcium ionisé et temps de coagulation (sang total).

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



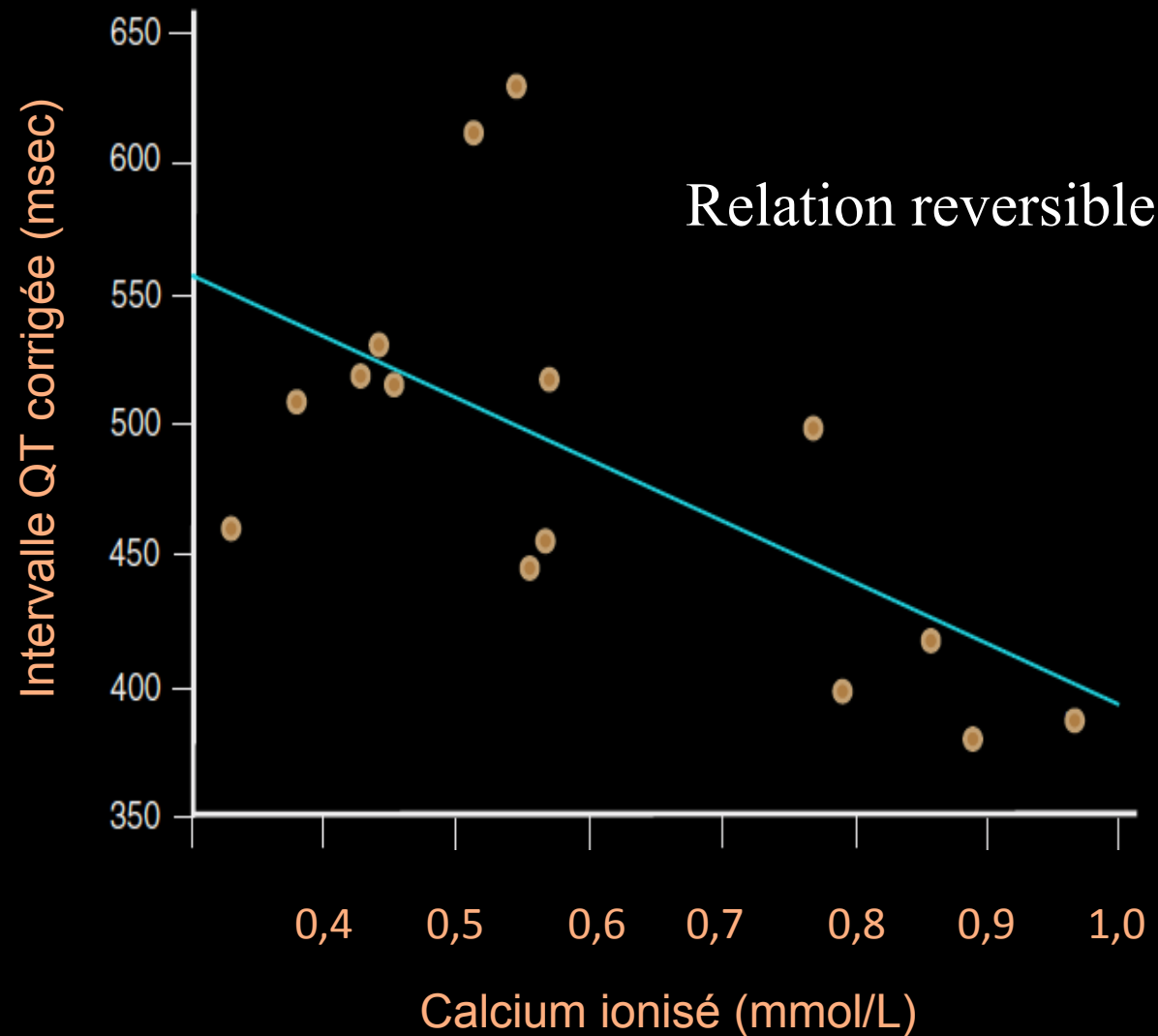
Calcium ionisé et signes cliniques

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

Dose de citrate (mmol/kg/h)	3	4	5
Taux de citrate sang (mmol/l)	2.07±0.31	5.81±2.2	10.03±1.39
Ptosis	10/10	10/10	10/10
Polypnée	0	2/10	8/10
Convulsions	0	0	3/10

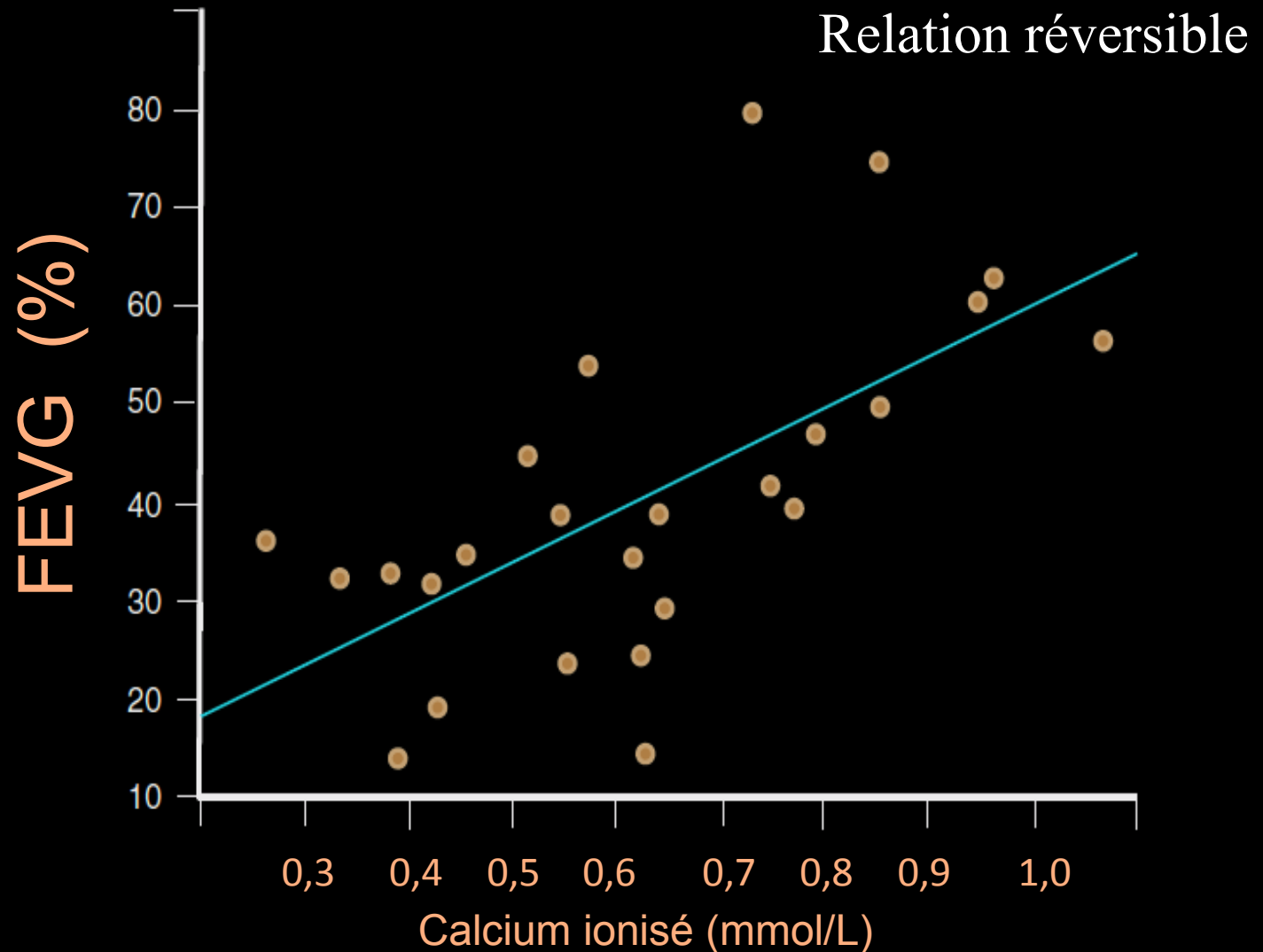
Relation calcium ionisé - intervalle QT

Heart Fail Rev 2014-;19:199-205



Relation calcium ionisé - FEVG

Heart Fail Rev 2014-;19:199-205



Conclusions

- La « toxicité » du citrate n'existe qu'à travers les modifications du taux de calcium ionisé du sang
- Les effets se caractérisent par leur réversibilité après correction du calcium ionisé
- Risque si les capacités d'épuration hépatiques sont dépassées (vitesse de perfusion > clairance hépatique)
- En épuration extra rénale continue, l'apport de citrate IV (retournant au patient) représente environ 20-25 mmol/h soit 0.3 à 0.5 mmol/kg/h