

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

Mehran MONCHI

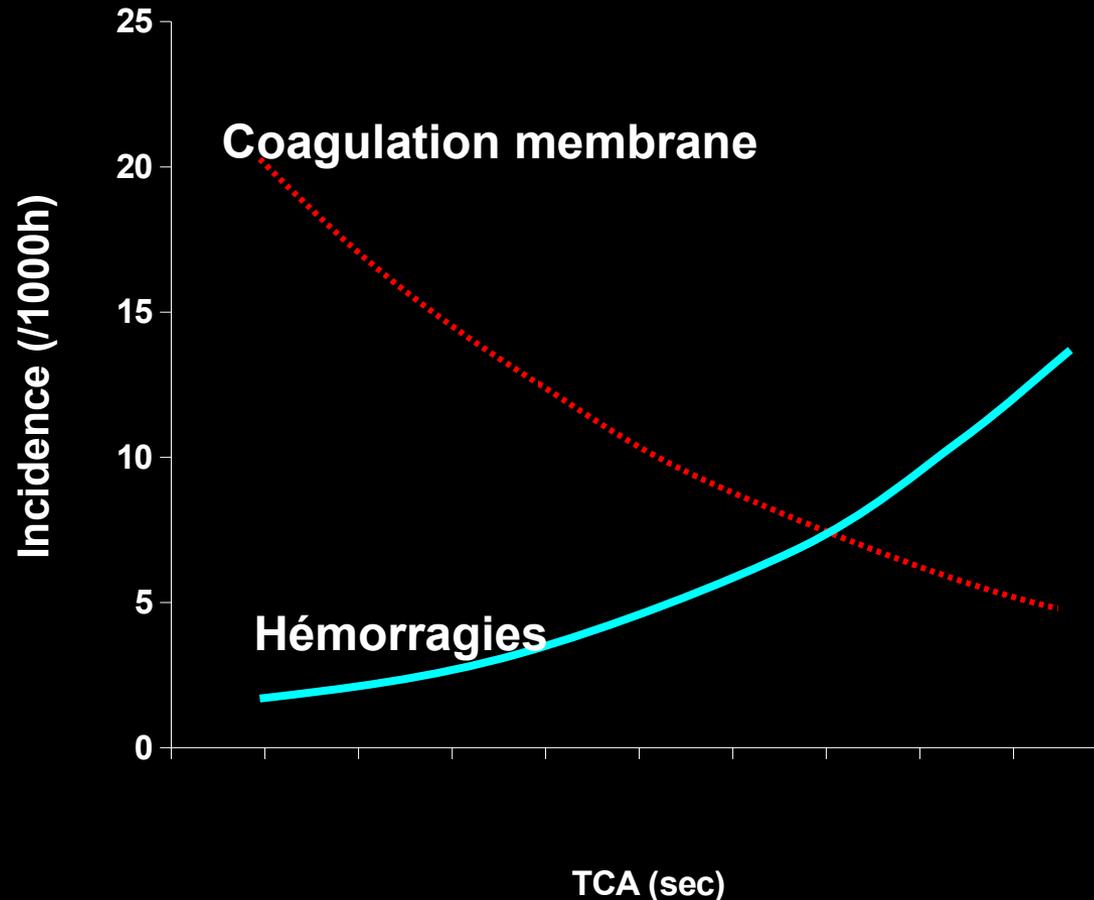
Réanimation

Centre hospitalier de
Melun

m.monchi@free.fr

Anticoagulation régionale : Pourquoi

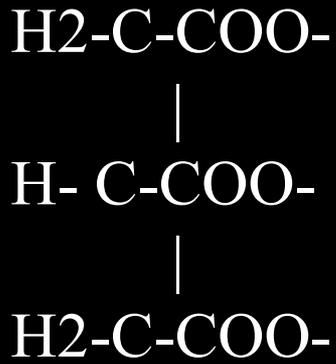
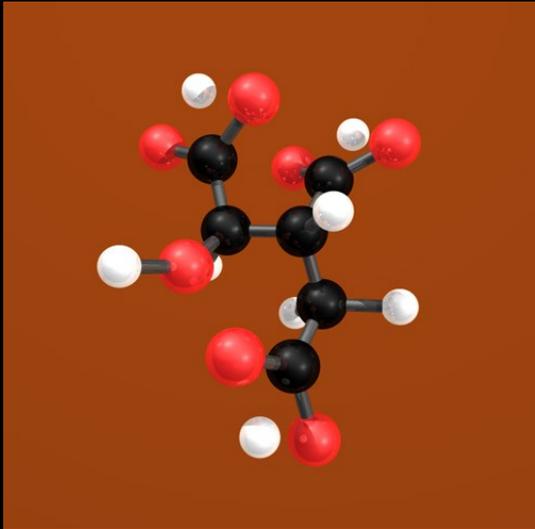
Anticoagulation par héparine en épuration extra rénale continue :
Relation T.C.A – hémorragies, coagulation de la membrane



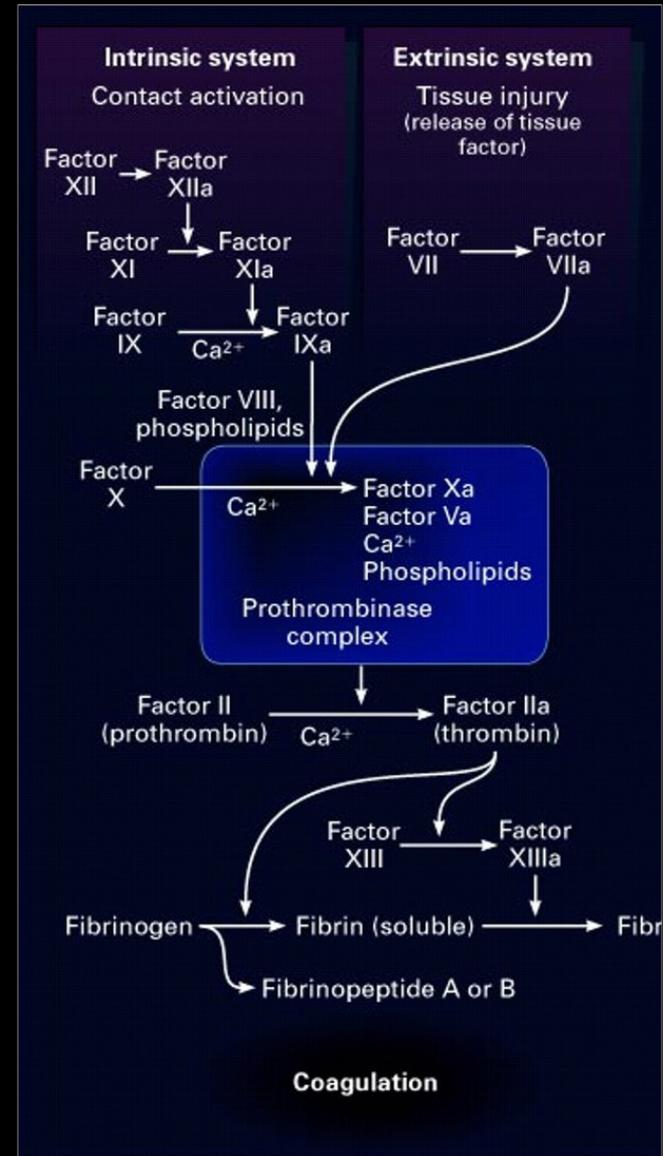
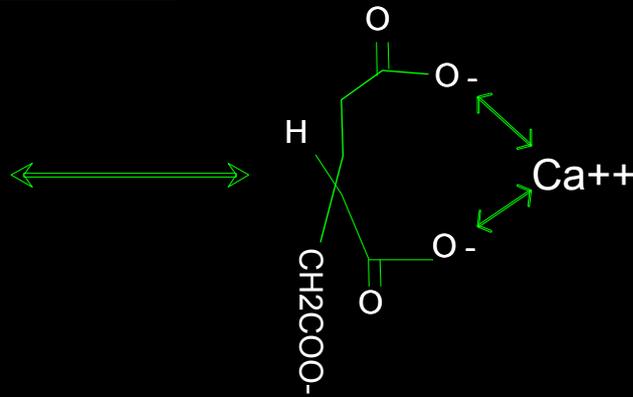
Anticoagulation régionale par citrate

- 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)

↓ [iCa²⁺]

citrate

↑ [iCa²⁺]

Epuration des Complexes

Calcium-Citrate :

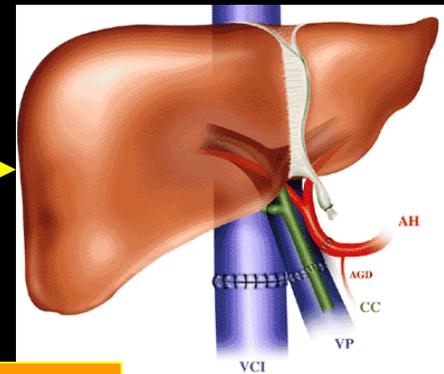
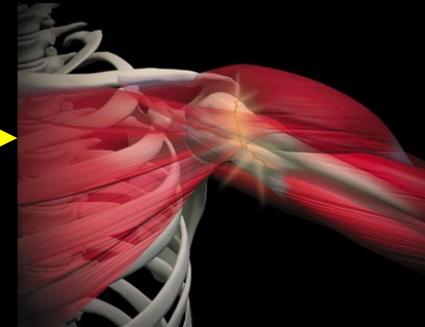
- 20 à 40% en CRRT
- 60% en HD classique
- Possiblement > 90% si HD optimisée

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

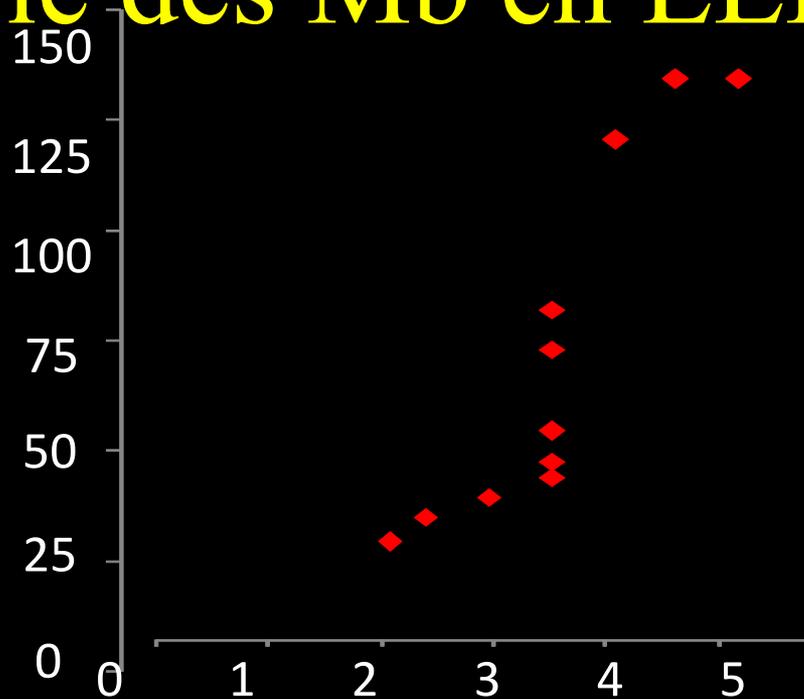
	Patients non cirrhotiques	Patients cirrhotiques	p
Concentration plasmatique avant perfusion (mmol/L)	0.06 ± 0.13	0.51 ± 0.13	0.001
Cmax (mmol/L)	1.01 ± 0.39	1.60 ± 0.50	0.007
T 1/2 (min)	36 ± 18	69 ± 33	0.001
Clairance citrate (mL/min)	710 ± 397	340 ± 185	0.002
Vd (L)	29±10	27±9	0.52
Tmax (min)	114 ±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

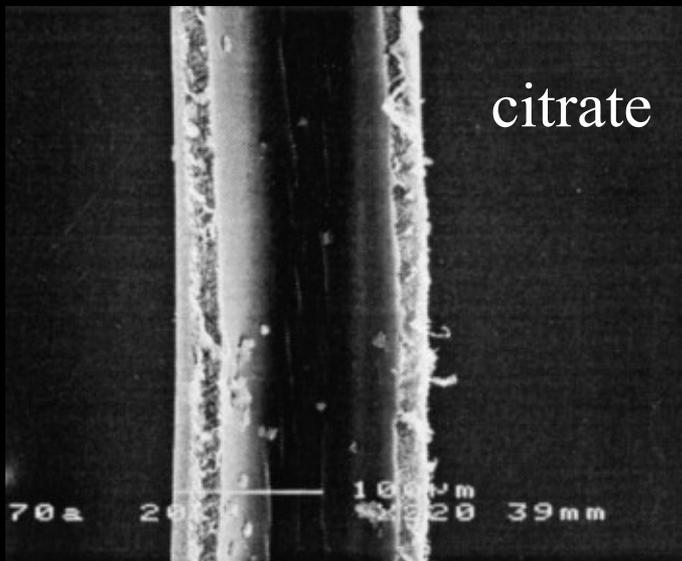
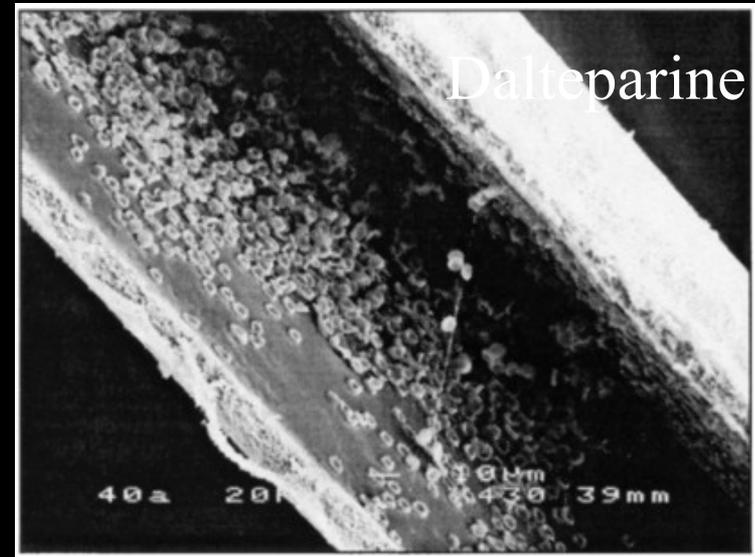
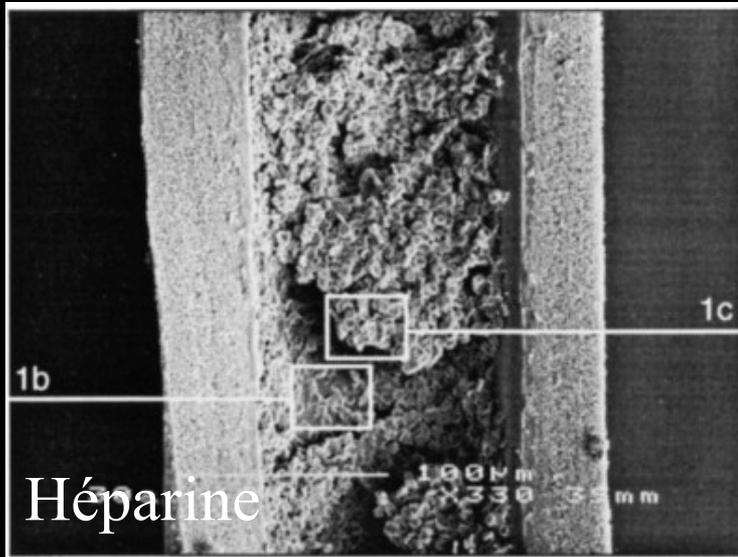
Durée de vie des Mb (médiane, en h)



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	IJA0	2008
Oudemans	CCM	2009

Dose de citrate en mmol/litre de sang (circuit EER)

Membranes au microscope électronique



Score de coagulation (sur 20)

Héparine 11.5 \pm 1.3

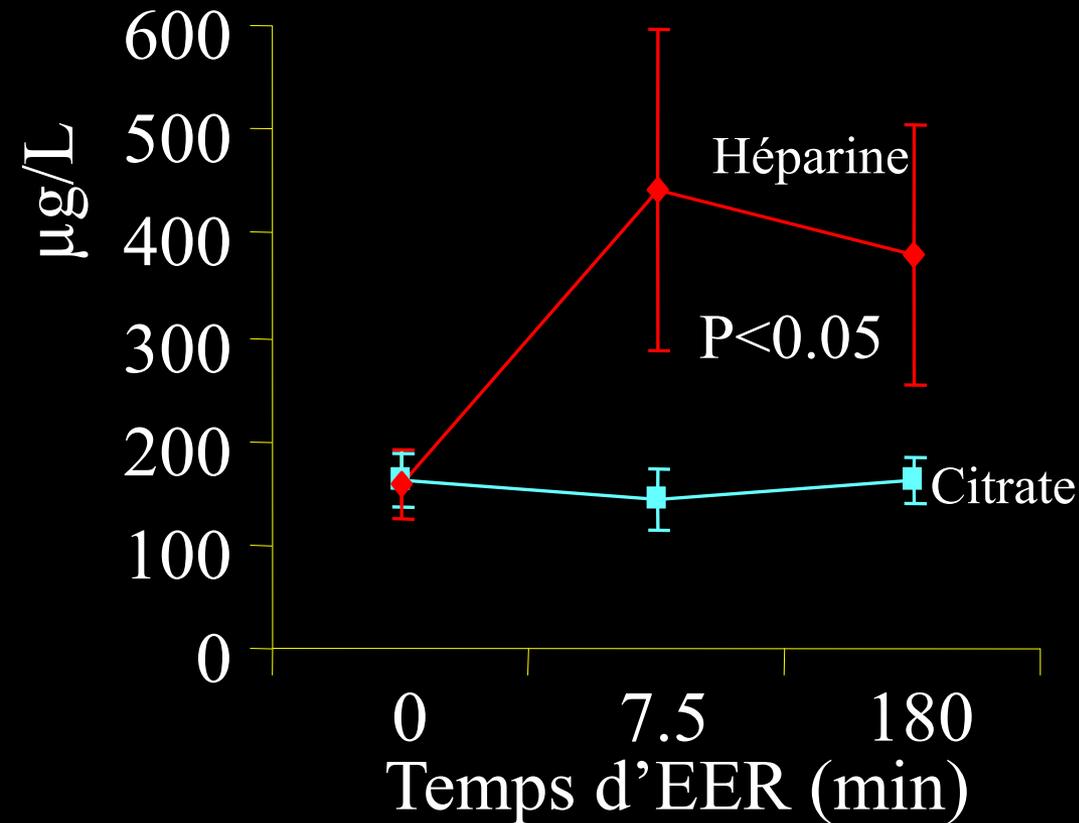
Daltéparine 10.4 \pm 1.2

Citrate 1.6 \pm 0.6*

*P < 0.05 vs autres groupes

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)

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)

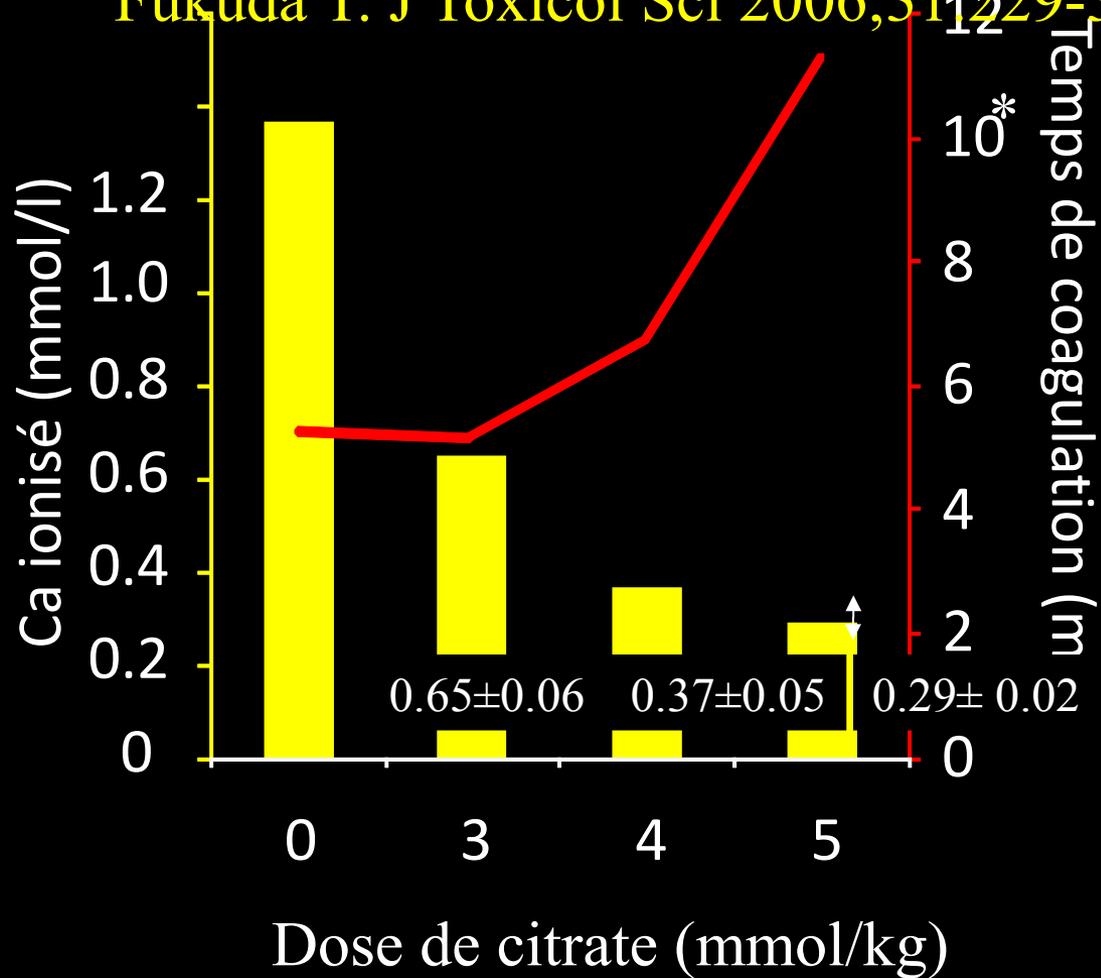
Dose de citrate, citratémie, calcium ionisé et temps de coagulation du sang

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.



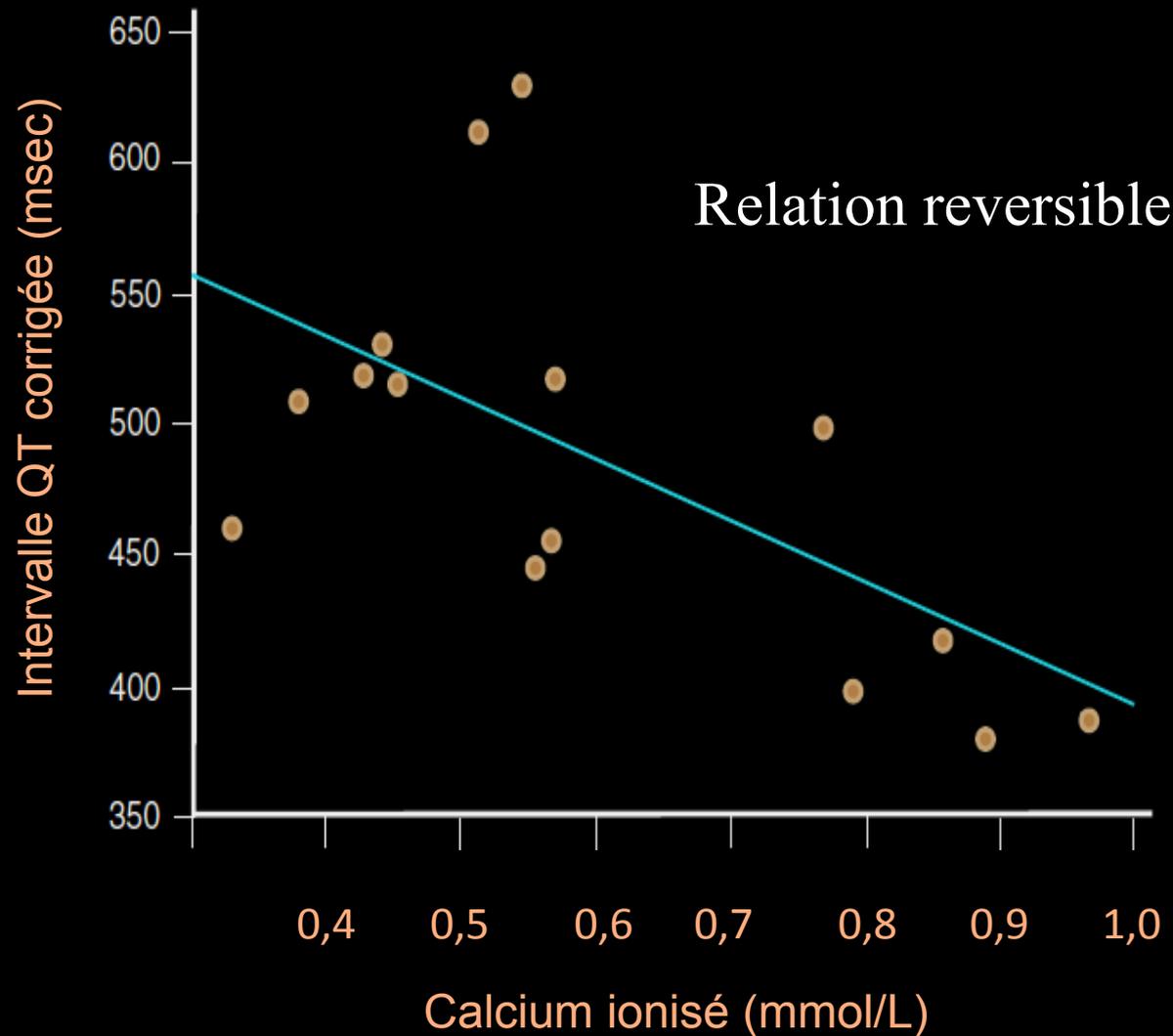
Calcium ionisé et signes cliniques

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

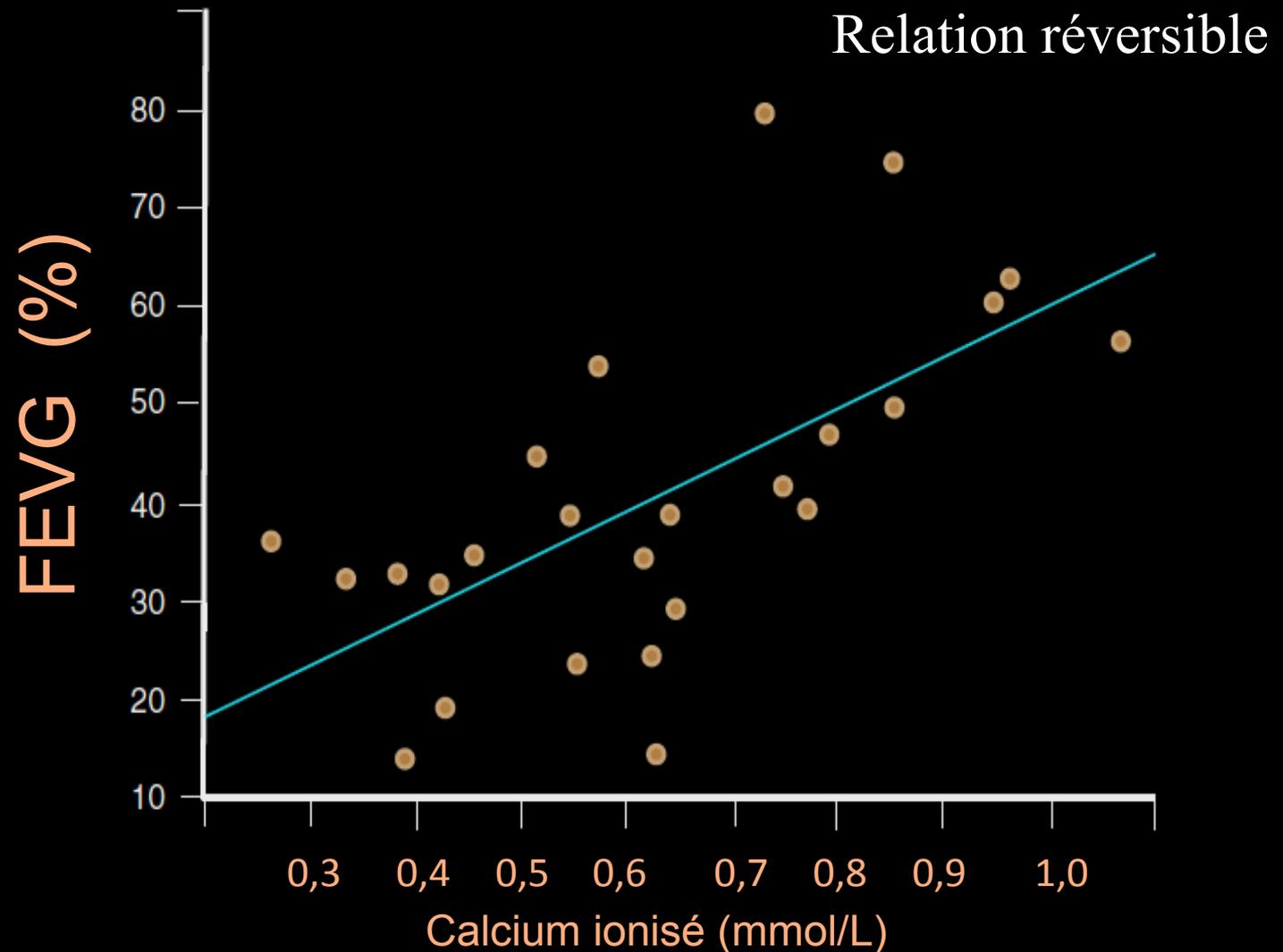
Relation calcium ionisé - intervalle QT

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