



EER sous anticoagulation au Ci-Ca dans une unité de réanimation : de la théorie à la pratique

C. Develenne, B. Veber, CHU Charles Nicolle, Rouen



La présence d'une coagulopathie est un facteur indépendant de mortalité

McLeod JBA et al., J Trauma 2003;54:1127-30

Comment dialyser ce type de patient ??



Origine : Multifactorielle



**Hypothermie - Acidose - Hémodilution
Perte et consommation de facteurs
Hypocalcémie**

Particulièrement cohérent pour les patients chirurgicaux de dissocier l'hémostase générale de l'anticoagulation régionale du circuit de dialyse

- Valable pour tous les types de chirurgie
 - Notamment :
 - La neurochirurgie
 - La chirurgie cardiovasculaire
 - La traumatologie lourde
- Au delà du risque hémorragique, les hématomes du site opératoire augmentent le risque d'I.S.O.

HISTORIQUE de la dialyse au citrate ...

- 1^{ère} description :
 - Morita et al, 1961
- 1^{ère} utilisation en hémodialyse :
 - Pinnick et al, 1983
- 1^{ère} utilisation en EER continue :
 - Mehta et al, 1990

Citrate vs heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration : prospective randomized study

Monchi M. et al. Intensive Care Med 2004

- 49 hémofiltres
 - 23 à l'héparine
 - 26 au Ca-Ci
- 1/2 vie médiane des filtres:
 - 70 h avec Ca-Ci
 - 40h avec l'héparine
- Transfusion :
 - 0,2 « units of red cells per day of CVVH » avec Ca-Ci
 - 1 avec l'héparine
- Conclusion:
 - Supériorité du Ca-Ci en terme de durée de vie et de moindre nécessité de transfusion

Continuous venovenous hemofiltration with citrate-based replacement fluid: efficacy, safety and impact on nutrition

Bihorac A. Am J Kiney, 2005

■ Rétrospectif épidémiologique:

- 76 patients (766 jours de CVVH) à haut risque hémorragique
 - 31 mL/kg/h de volume d'échange
 - 3L/h de citrate trisodique en prédilution
- Pas de saignement
- Pas toxicité du citrate, ni d'hypocalcémie
- Bonne efficacité sur la fonction rénale

■ Conclusion:

- CVVH au Ca-Ci est une technique simple, efficace et sûr

Un projet d'équipe

- Volonté affichée depuis plus de deux ans:
 - Staffs médicaux
 - Acquisition des équipements adaptés ?
 - Obtention de l'accord :
 - du pharmacien
 - du biochimiste
 - du biomédical
 - Consensus interne à l'équipe médicale
 - Puis adhésion de l'équipe paramédicale

Equipe « dialyse » interne à la réa

- Groupe de travail médical et paramédical
 - Coordonné par un médecin
 - domaine d'excellence
 - Équipe référente:
 - S'approprié le projet
 - Communique auprès du reste de l'équipe
 - Aide technique au quotidien
 - Établit des protocoles de soins
 - Validés par l'ensemble de l'équipe
 - Adaptés aux habitudes locales

Début de l'EER avec anticoagulation par Ci-Ca en mars 2008

- Mise à disposition du matériel nécessaire
 - Prêt d'un appareil par Fresenius
 - Permis de commencer

Matériel et Méthodes

- Étude prospective, descriptive
- Menée de Mars 2008 à novembre 2008
- Monocentrique:
 - CHU de Rouen
 - Service de Réanimation Chirurgicale

Matériel et méthodes

- Critères d'inclusion:
 - Tout patient bénéficiant d'une épuration extra-rénale (EER) continue avec anticoagulation au citrate

- Fiche de recueil de données:

Dialyse au citrate
Recueil de données

Identité patient

• Patient:

- sexe
 - M
 - F
- Age: ans
- IGS II:
- Indication réa:
- Indication dialyse:
- Urée mmol/l
- Créatinine μ mol/l
- Diurèse
- Défaillances:
 - Respiratoire: nombre de jours de VA:
 - Hémodynamique: catécholamines:
 - Hématologique:
 - Hépatique:
 - Rénale: urée mmol/l; créatinine μ mol/l
 - Neurologique:
- Poids patient kg
- Décès en réanimation
 - Oui
 - Non
- Anticoagulation préventive:
 - Oui: type
 - Non
- Traitement par inhibiteurs calciques:
 - Oui: type posologie
 - Non

• Machine:

- Aquarius (Edwards)
- Multifiltrate (Fresenius)

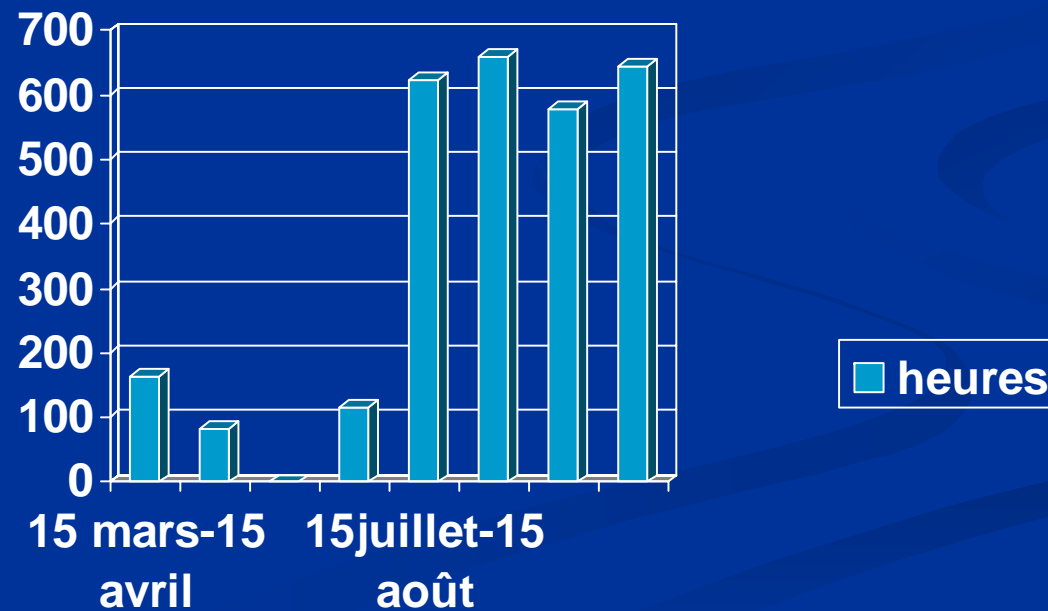
- âge, sexe et poids du patient, IGS II, devenir du patient,
- motif d'hospitalisation, indication de l'EER,
- défaillances d'organes, notion et sévérité du choc, notion de défaillance hépato-cellulaire,
- utilisation d'un autre moyen d'anticoagulation,
- schéma d'EER, indication de l'utilisation du citrate, nombre de filtre utilisé et leur durée de vie, notion de thrombose précoce de filtre, problèmes techniques
- notion de complications hémorragiques ou thromboemboliques, complications métaboliques
- dosage de la calcémie ionisée post filtre

Résultats

- 1 appareil « Multifiltrate »
- Mode hémodialyse veino-veineuse continue
 - Débit dialysat 1500 à 2500 ml/h
 - Débit sang 80 à 150 ml/min

Résultats

- 13 patients
- 2871 heures (120 jours) de dialyse :
 - 191,4 heures (8 jours) par patient [32h -878h]



<i>Sexe:</i>	
■ Homme	8
■ Femme	5
Age	55 ans [42-80]
IGS II	61 [27-108]
<i>Motif d'hospitalisation:</i>	
■ choc d'origine septique et hémorragique	1
■ choc septique d'origine digestive	5
■ choc hémorragique:	6
■ vasculaire	4
■ cardiaque	1
■ polytraumatisme	1
■ ACR	1
<i>Indication de l'EER:</i>	
■ IRC	1
■ IRA	12
Décès en réanimation	8

Résultats

<i>Défaillances d'organes:</i> <ul style="list-style-type: none">■ monodéfaillance rénale■ défaillances multiples	1 12
<i>État de choc hémodynamique:</i> <ul style="list-style-type: none">■ contrôlé■ sévère (2 amines ou fortes doses d'amine)	7 5
<i>Insuffisance hépato-cellulaire:</i> <ul style="list-style-type: none">■ absente■ mineure à modérée■ sévère	3 7 3

Résultats

- **Indications de l'anticoagulation au citrate:**
 - Saignement actif ou récent en péri-opératoire : 10 cas
 - Suspicion de TIH: 1 cas
 - Chirurgie récente sans saignement associé: 3 cas

Résultats

- **Durée de vie des filtres:**
 - 124,8 heures (5,2 j) [32h – 331,5h (14 j)]
- **Thrombose précoce de filtre:**
 - aucune
 - Objectif de calcémie ionisée post-filtre : 0,25 à 0,34 mmol/l
 - Résultats obtenus:
 - 0,26 mmol/l [0,20 – 0,34] à 0,39 mmol/l [0,26 – 0,59]
- **Problème technique:**
 - 1 (passage en mode héparine)

Résultats

- **Accident hémorragique sévère:**
 - 1 cas
 - Patient sous anticoagulation efficace par Orgaran^R pour Syndrome Coronarien Aigü
 - Ca²⁺ patient satisfaisant
- **Accident thrombo-embolique:**
 - aucun

Troubles métaboliques	Nombre d'épisodes	Conséquences
Hyponatrémie (mmol/l) <ul style="list-style-type: none"> ■ 130 - 135 ■ < 130 	4 0	Aucune -
Hypernatrémie (mmol/l) <ul style="list-style-type: none"> ■ 145 - 150 ■ > 150 	6 0	Aucune -
Hypocalcémie ionisée (mmol/l) <ul style="list-style-type: none"> ■ 1,09 – 1,12 ■ 0,91 – 1,08 ■ ≤ 0,90 (min 0,65 mmol/l) 	10 11 7	Hypotension (1 épisode) Hypotension (3 épisodes) Hypotension (5 épisodes)
Hypomagnésémie (min 0,66 mmol/l)	3	Aucune

Résultats

	Nombre d'épisodes	Etiologies
Alcalose métabolique décompensée: <ul style="list-style-type: none">■ pH < 7,50■ pH > 7,50 (max 7,52)	6 2	Inadaptation des paramètres CiCa (8)
Acidose métabolique décompensée: <ul style="list-style-type: none">■ > 7,30■ < 7,30 (min 6,91)	4 3	<ul style="list-style-type: none">■ Trouble préexistant (3), arrêt transitoire de l'EER (1)■ Choc non contrôlé et défaillance hépatique sévère (3)

Discussion

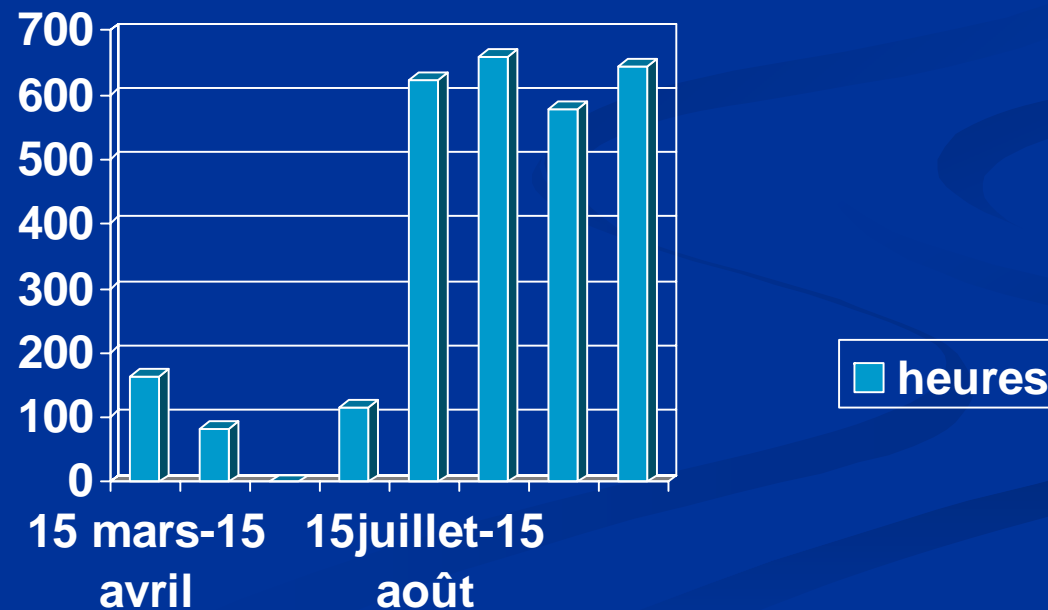
- Objectifs larges d'anticoagulation sans thrombose du filtre
- Pas de compromis entre :
 - risque hémorragique
 - anticoagulation du circuit
- Durée de vie des filtres
 - longue permettant une bonne efficacité de la technique malgré un volume d'échange faible (2 litres à l'heure)
- Technique fiable: 1 seul incident technique en 8 mois

Discussion

- Risque d'accumulation de citrate faible:
 - En cas de défaillance hépatique sévère
 - En cas d'inadaptation des paramètres de dialyse
- Risque d'hypocalcémie nécessitant :
 - Une introduction ou une majoration des doses d'amine pour certains patients
 - Un suivi biologique et l'adaptation des apports en Ca^{2+}

Temps nécessaire à une prise de confiance dans la technique

- 13 patients
- 2871 heures (120 jours) de dialyse :
 - 191,4 heures (8 jours) par séances [32h -878h]



Les problèmes

- Changer les habitudes
 - Oser utiliser une technique nouvelle alors que l'on sait parfaitement gérer une technique qui semble équivalente
- Disposer de plusieurs type de machines dans un service
 - Donc de plusieurs types de solutés en fonction du type dialyse
- Frein à l'utilisation :
 - Peu de solution commercialisée (citrate, dialysat adapté)
 - Dosage du Ca ionisé doit être disponible en routine :
 - Difficulté de dosage si le pH est trop bas
 - Nécessité d'une surveillance parfois rapprochée du Ca^{2+}

Les nécessités

- Convaincre son pharmacien:
 - Que cela va générer des économies de plaques
 - Qu'il existe des solutés adaptés dans le commerce
 - les pharmacies ne souhaitent pas réaliser la préparation des solutés pour un problème de responsabilité
- Disposer d'une machine:
 - dont les pompes à sang, calcium et citrate sont asservies
 - Sécurisant pour l'équipe médicale

Clés du succès

- Prendre le temps du consensus d'équipe
- Analyser ses difficultés :
 - Thrombose de plaques sous héparine beaucoup trop fréquente
 - Durée de vie moyenne inférieure à 24 heures
 - Qualité de l'EER obtenue médiocre
 - Anticoagulation insuffisante du fait du risque hémorragique de nos patients
- Staffs avec intervenants extérieurs reconnus
- Disposer d'un protocole validé par l'équipe
 - Immédiatement disponible (afficher sur la machine)
- Prise de conscience de l'efficacité de la technique associée au contrôle des risques métaboliques
- Une volonté celle du responsable de l'équipe

L'avenir de la technique EER Ca-Ci en réanimation chirurgicale

- Hémodilution avec des débits d'échange plus importants
- Étendre la technique à l'ensemble des patients et pas uniquement à ceux à haut risque hémorragique
 - A l'exception des patients présentant une insuffisance hépato-cellulaire

Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration

Oudemans-van Straaten HNM. Crit Care Med 2009

- Etude randomisée contrôlée mono-centrique :
 - 200 patients en CVVH pour insuffisance rénale aiguë, sans risque particulier de saignement
 - 97 patients dans le groupe « citrate »
 - 103 anticoagulant systémique par une HBPM (nadroparin)
 - Interruption pour effets indésirables :
 - 2 patients dans le groupe Ca-Ci versus 20 dans le groupe HBPM ($P < 0,001$)
 - Durée de vie identique des circuits

Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration

Oudemans-van Straaten HNM. Crit Care Med 2009

- Mortalité en intention de traiter à 3 mois :
 - 48% groupe Ca-Ci versus 63% groupe HBPM
 - $p = 0,03$

- Mortalité réduite dans le groupe « Citrate » :
 - Groupe des patients chirurgicaux ($p = 0,007$)
 - Groupe des patients en sepsis ($p = 0,01$)
 - Groupe des patients en MOF ($p = 0,006$)

- Conclusion:
 - Efficacité identique du Ca-Ci et de l'HBPM
 - Sécurité supérieure du Ca-Ci

Anticoagulation au citrate et cirrhose

M.MONCHI

SRLF 2009

Introduction

- Hémostase primaire : anomalies du nombre et de la fonction des plaquettes en cas de cirrhose
- **Coagulation : Déficit variable des facteurs de coagulation (<30% ?)**
- L'anti-thrombine III, la protéine C et la protéine S sont synthétisés par les hépatocytes
- **Cirrhose : hyper coagulabilité vs hypo coagulation**
- Fibrinolyse : hyper ou hypo fibrinolyse possibles

EER et activation de la Coagulation

- EER : flux turbulent et forces de cisaillement
→ activation des plaquettes
- A faible vitesse du sang, les plaquettes se lient au fibrinogène et adhèrent aux surfaces extra corporelles grâce à leurs récepteurs GP IIb/IIIa
 - co aggregation plaquettes + leucocytes
 - activation des 2 types de cellule
 - leucocytes exprimant le facteur tissulaire
 - activation de la cascade de coagulation

Activation de la cascade de coagulation

- Dans le circuit extracorporel, la membrane n'est pas le seul élément thrombogène.
- Le piège à bulle veineux est très thrombogène :
 - Stase du sang par endroit
 - Interface air-sang
 - turbulences
- **Autres facteurs activant la coagulation:**
 - Faible débit sanguin
 - Hématocrite élevé
 - Transfusion dans le circuit d'EER

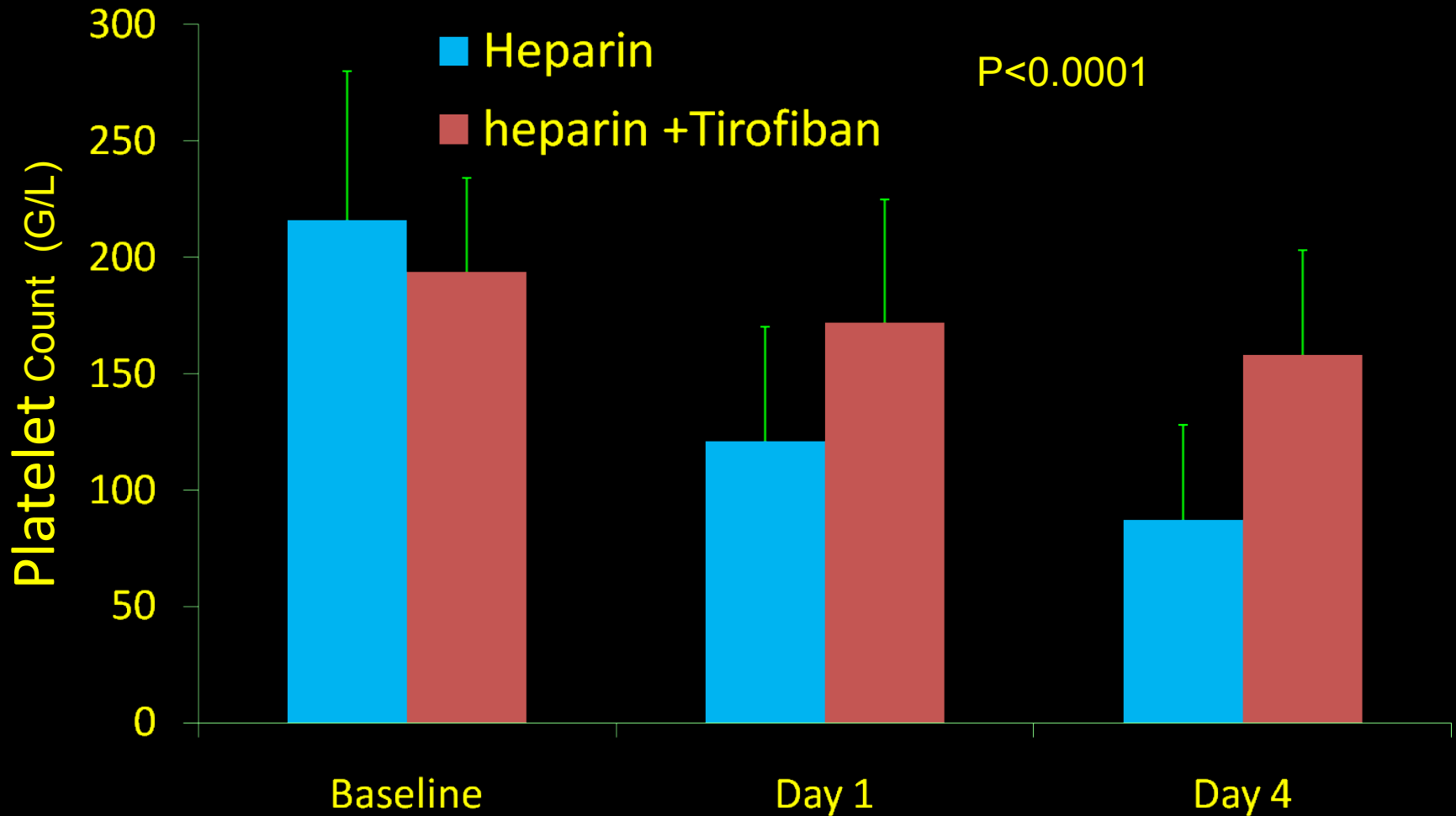
Activation des plaquettes durant l'EER

Critical Care 2008, 12:R111

- 40 patients en choc cardiogénique traités par EER continu
- Randomisation en 2 groupes :
 - Héparine
 - Héparine + tirofiban
- Paramètres étudiés:
 - Numération des plaquettes
 - Coaggrégation Plaquettes-monocytes

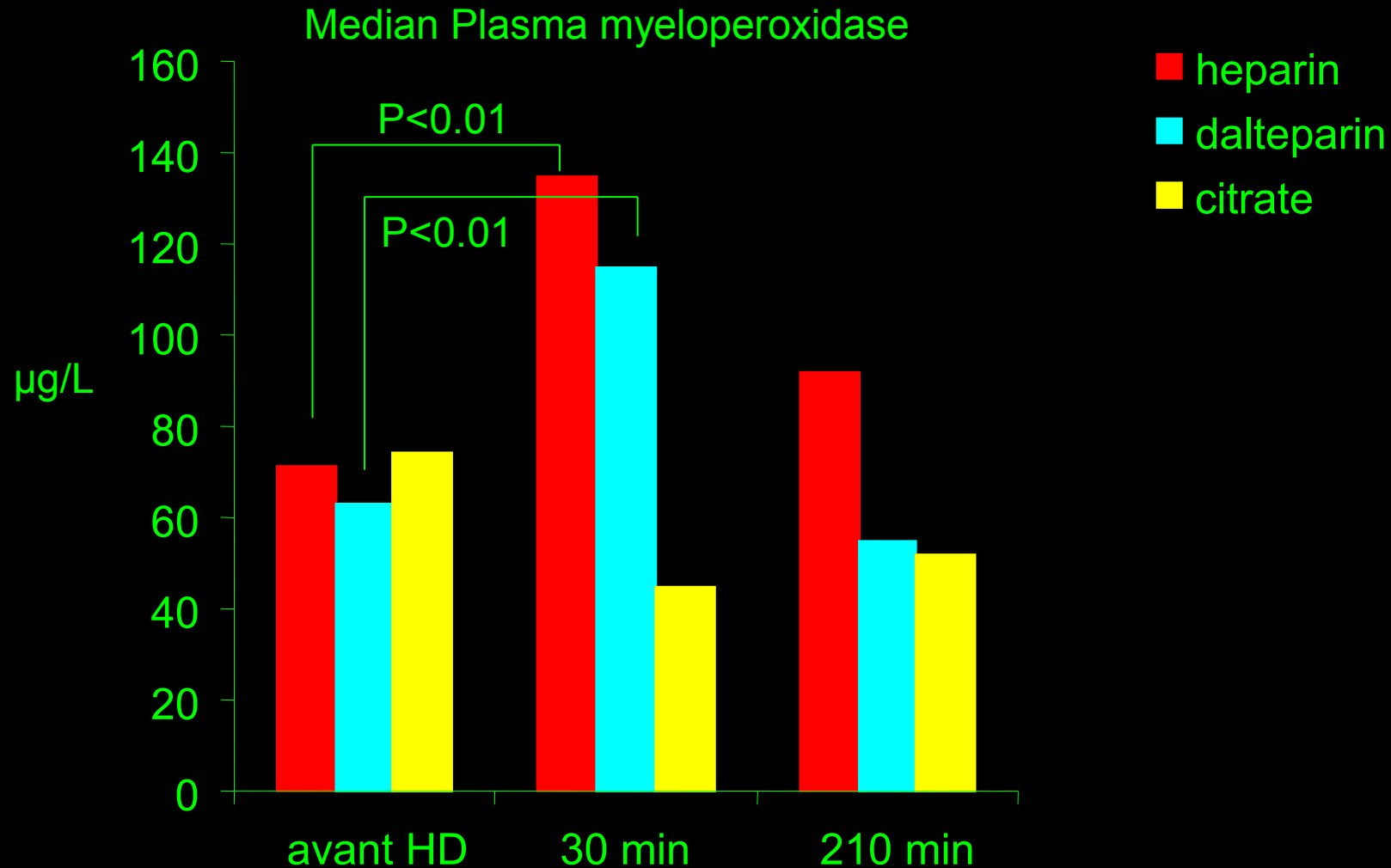
Evolution des plaquettes

Critical Care 2008, 12:R111



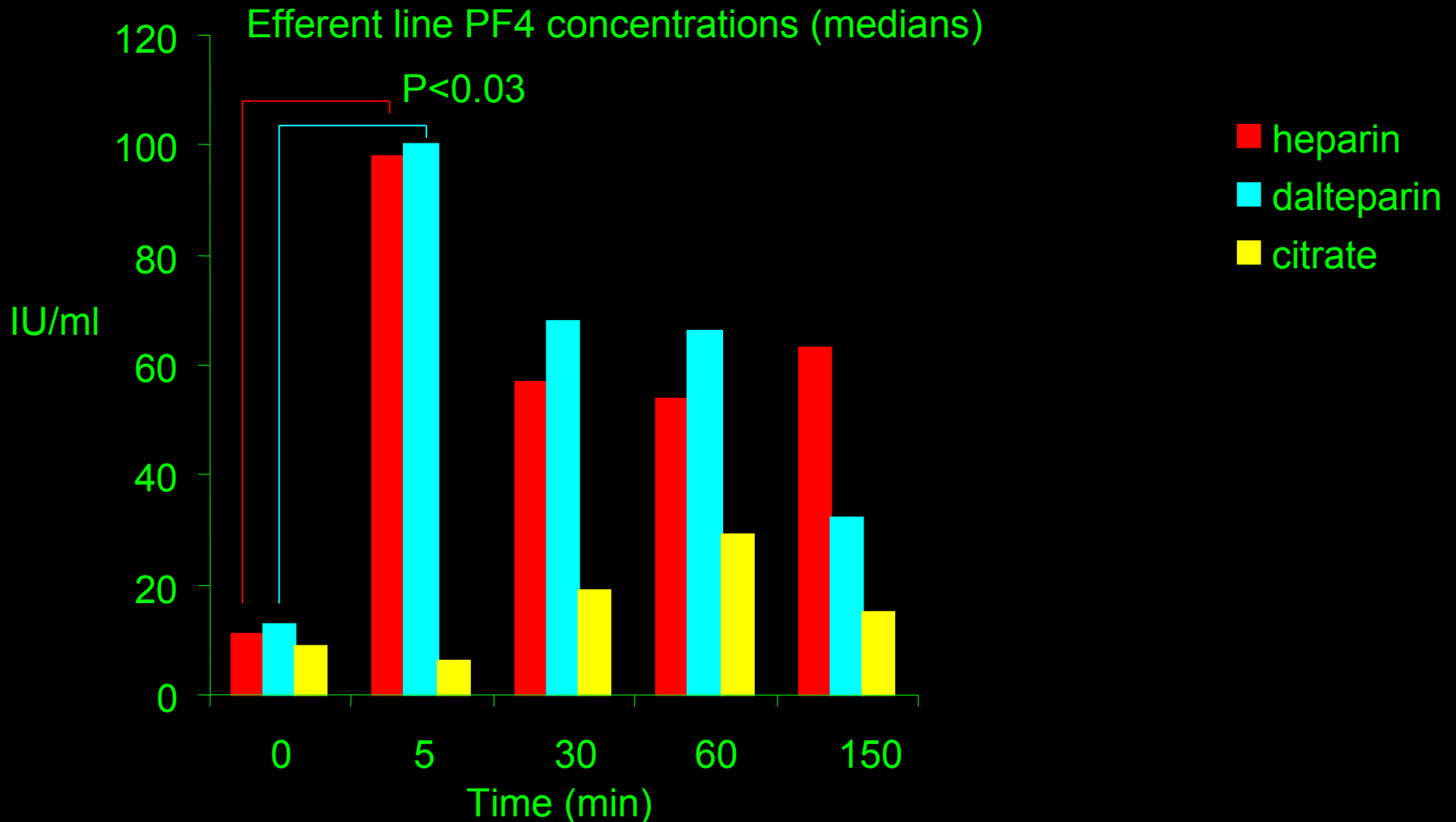
Myeloperoxidase plasmatique durant hemodialyse

Nephrol Dial Transplant 2006 (21): 153–159



Activation des plaquettes dans le circuit

Nephrol Dial Transplant 2006 (21): 153–159



Anticoagulation régionale par citrate

- Calcium = cofacteur indispensable à :
 - coagulation
 - agrégation des plaquettes
 - activation leucocytes
 - Voie alterne complément
- Citrate = chélateur de calcium
- Dose \approx 4.3 mmol de citrate / 1 L de sang

Citrate

- Citrate à 28.7% = 1 Mol/L
- Citrate trisodique \Rightarrow 3 mmol de Na / mmol citrate
- Métabolisation du citrate (en \approx 30 minutes)
= Cycle des acides tricarboxyliques :
 - Foie,
 - Muscles
 - Cortex rénal
- Citrate métabolisé \rightarrow 3 bicarbonate

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

Métabolisation du citrate

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

Epuration des Complexes

Calcium-Citrate :

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

citrate

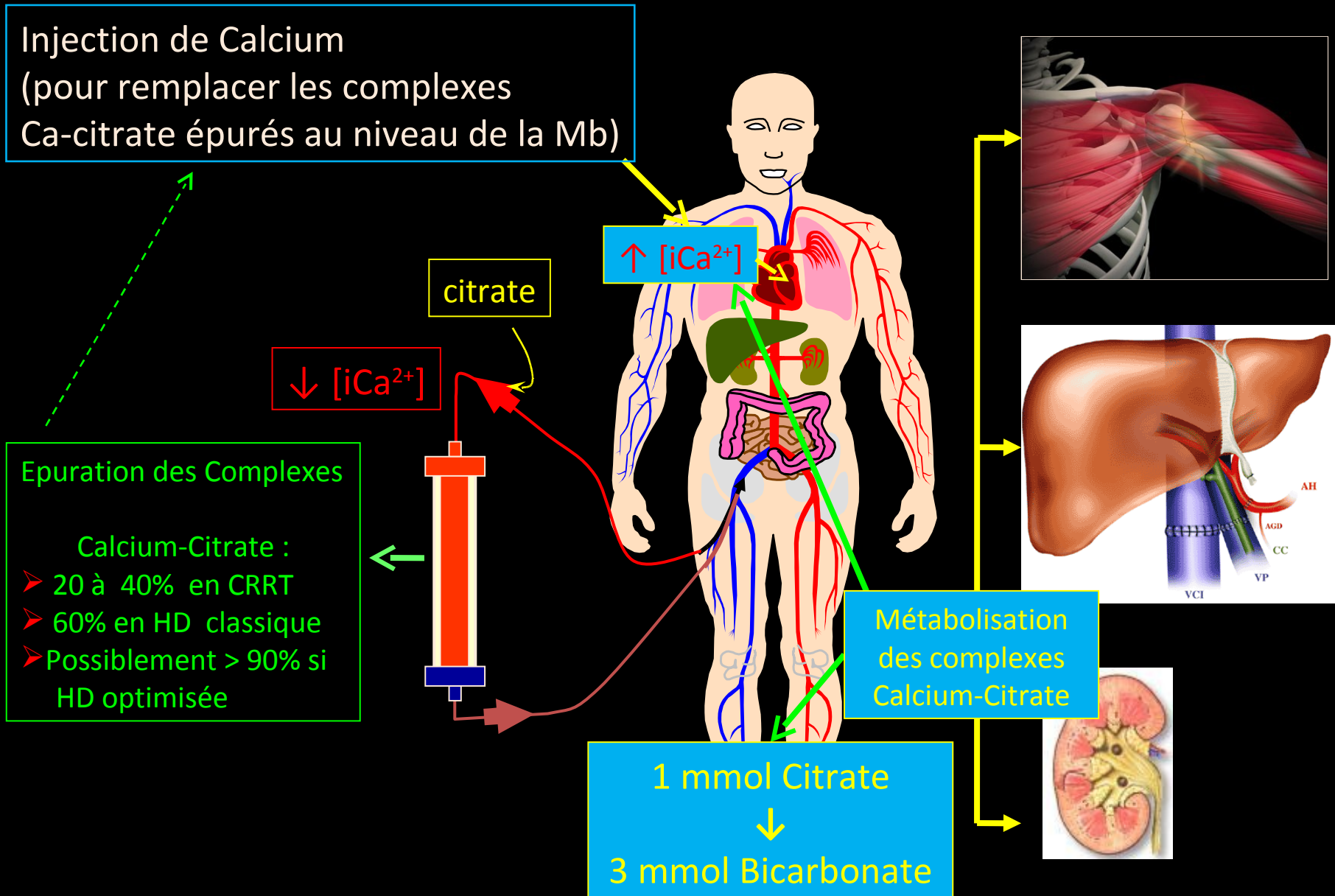
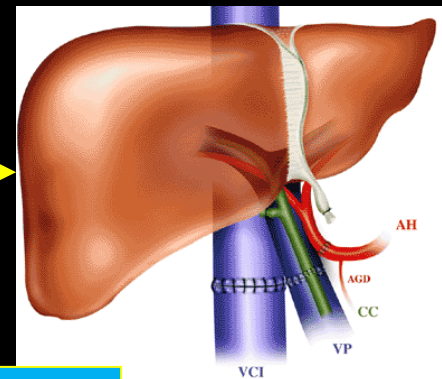
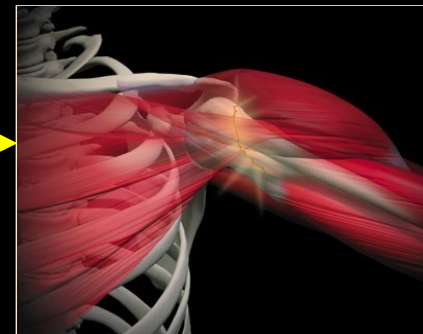
↓ [iCa²⁺]

↑ [iCa²⁺]

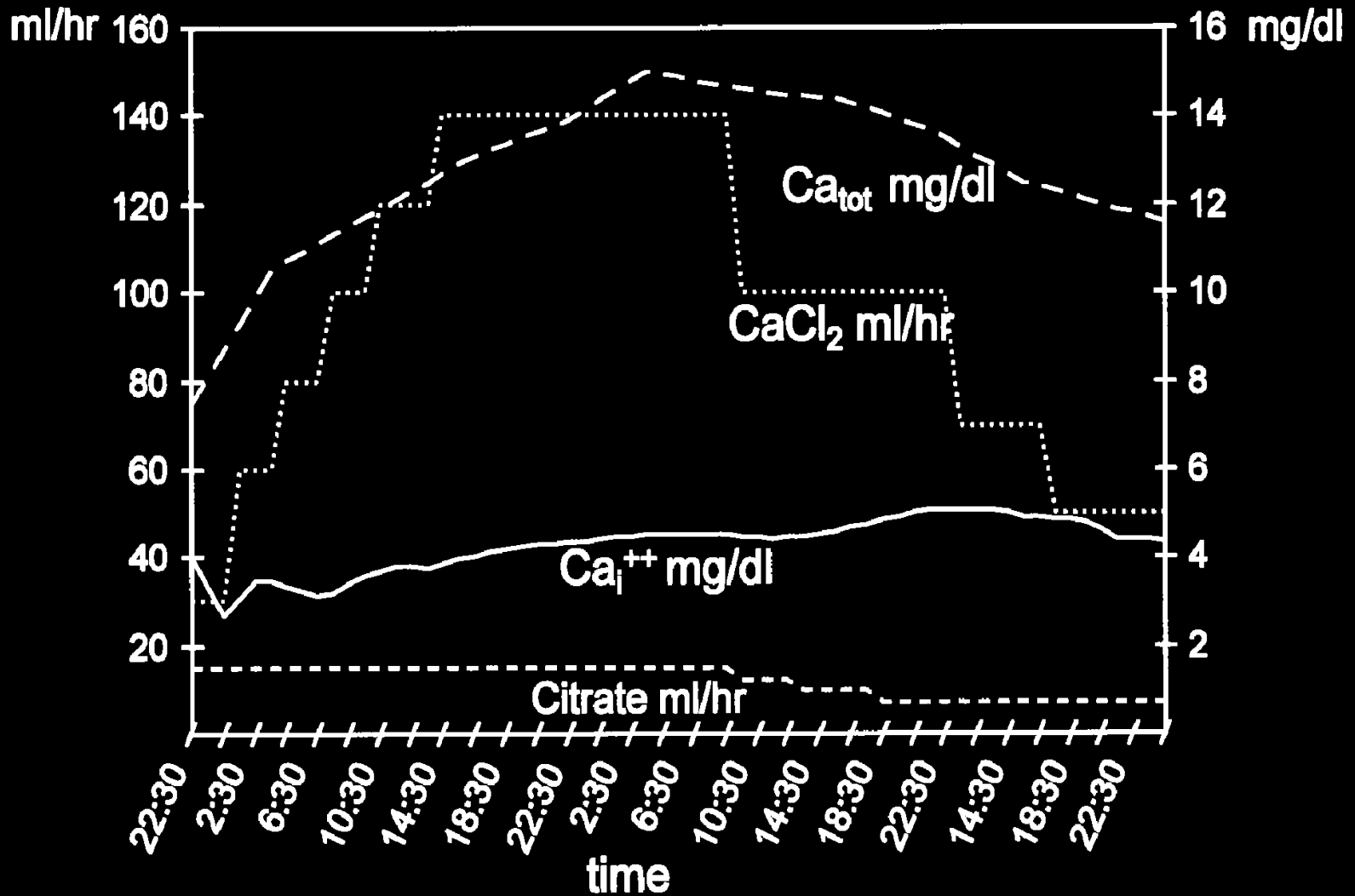
Métabolisation
des complexes
Calcium-Citrate

1 mmol Citrate

3 mmol Bicarbonate



Exemple d'anticoagulation au citrate chez un patient en défaillance hépatique aiguë traitée par CVVH



Citrate : adaptation EER pour injection minimale de citrate au patient

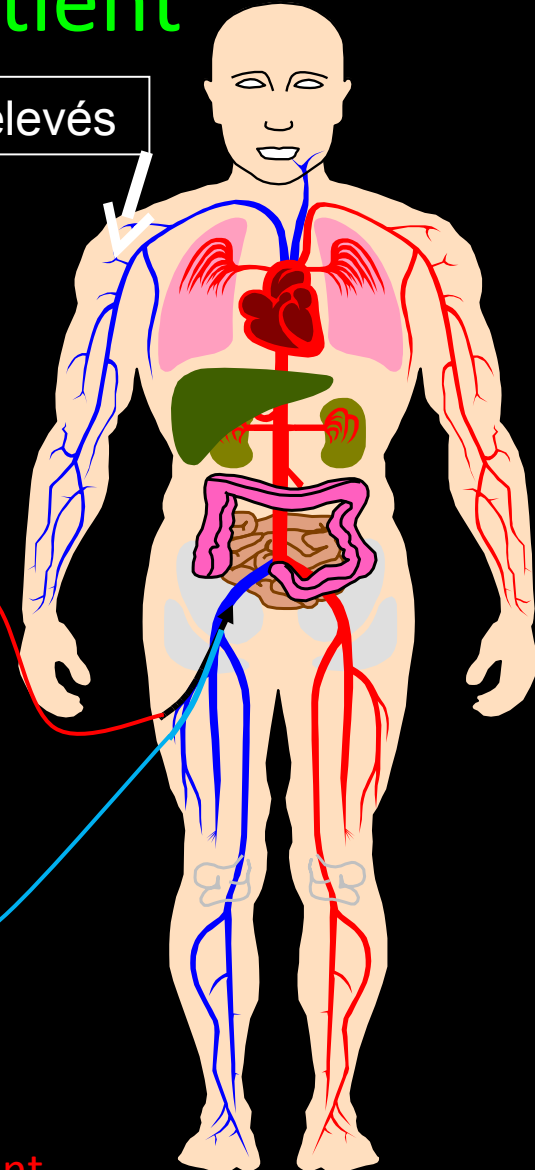
Apports de Ca élevés

↘ $[iCa^{2+}]$: objectif $Ca^{++} < 0.3$

Epuration maximale (>90%) des Complexes Ca-Citrate :

- Pas de convection pure
- Dialyse ou hémodiafiltration
- Membrane de surface suffisante
- Débit dialysat ≥ 3 x débit sang
- Concentration en Na normale
- Concentration en bicarbonate : 30-45 selon pH patient

citrate



Commencer à faible débit sanguin et augmenter progressivement