

Janvier 2008
MERCREDI 16



Fresenius Medical Care

Anticoagulation au citrate-calcium : principes de sécurité et modes de traitement

Modérateurs :

Didier Journois - HEGP Paris, René Robert - CHU Poitiers

Principes de l'anticoagulation citrate-calcium

Mehran Monchi

Institut Jacques Cartier - Massy

Pratique de l'anticoagulation citrate-calcium

Didier Journois

APHP - Hôpital Européen Georges Pompidou - Paris

Les modes de traitement en hémofiltration

Christophe Vinsonneau

APHP - Hôpital Cochin - Paris

36^{ème} Congrès de la Société de Réanimation de Langue Française
16,17 et 18 janvier 2008

CNIT, Paris

Principes de l'anticoagulation citrate-calcium

Mehran Monchi
Institut Jacques Cartier - Massy

Anticoagulation régionale par citrate en épuration extra rénale aiguë : principes

Mehran MONCHI

Département de Médecine Intensive

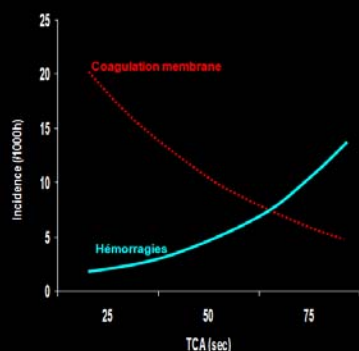
Institut Jacques Cartier.

91300 Massy

m.monchi@free.fr

Anticoagulation régionale : Pourquoi

Anticoagulation par héparine en épuration extrarénale continue : Relation TCA / hémorragies / durée de vie de la membrane

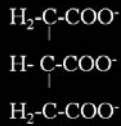
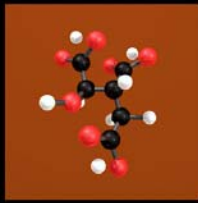


Van de Wetering et al. J Am Soc Nephrol 1996;7:145-150

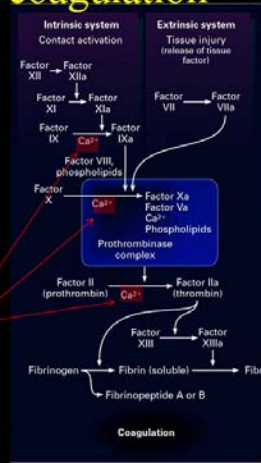
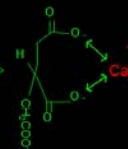
Anticoagulation régionale par citrate

- 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

Calcium, Citrate, coagulation



Citrate



Citrate

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

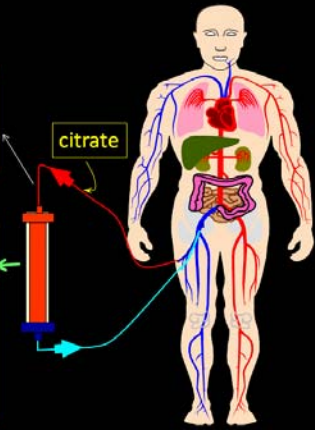
Problèmes posés par le citrate

- Apport sous forme de citrate trisodique en général \Rightarrow risque d'hypernatrémie si soluté concentré
- 1 citrate \Rightarrow 3 bicarbonates après métabolisation \Rightarrow risque d'alcalose.
- Citrate = chélateur du magnésium \Rightarrow risque d'hypomagnésémie
- Apports en calcium inadaptés \Rightarrow hypo ou hyper Ca
- Chlorure de Ca \rightarrow nécrose si extravasation SC (\neq gluconate de Ca). Pas de CaCl_2 sur veine périph.

Citrate – circuit EER

$\downarrow [Ca^{2+}]$
 $\nearrow [Na]$ si citrate concentrée
 ou \nearrow Volume si citrate diluée

Epuration des Complexes
 Calcium-Citrate :
 \nearrow 20% à 40% en EER continu
 \nearrow 60% en HD classique
 \nearrow Possiblement > 90% si
 HD optimisée

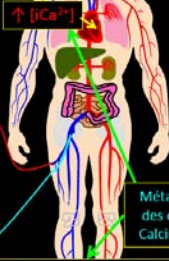


Métabolisation du citrate

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

Epuration des Complexes
 Calcium-Citrate :
 \nearrow 20 à 40% en CRRT
 \nearrow 60% en HD classique
 \nearrow Possiblement > 90% si
 HD optimisée

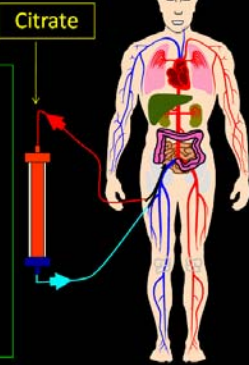
$\downarrow [Ca^{2+}]$
 citrate



1 mmol Citrate
 \downarrow
 3 mmol Bicarbonate

Ajustement nécessaires: dialysat

Liquide de substitution ou de dialyse :
 • Pas de calcium (si dialyse ou prédilution)
 • Adapter $[Na]$ selon :
 \nearrow $[Na]$ soluté de citrate
 \nearrow et clairance EER petites molécules
 • Adapter Bicarbonate selon clairance EER
 petites molécules (quantité de citrate
 reinjectée)
 • Adaptée UF au débit de citrate
 (concentration citrate trisodique)



Exemples : soluté de citrate trisodique molaire

Pour Ca ionisé <0.3 :

Citrate = $12 \times 4.3 = 52 \text{ mmol/h} = 52 \text{ ml/h}$
 \Rightarrow (citrate trisodique) Na : 156 mmol/hr

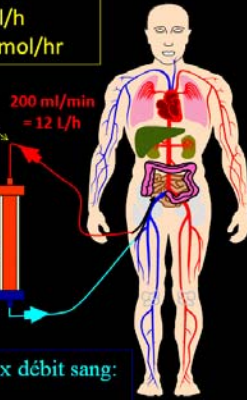
ajouter à UF: 52 ml/h

En EER continu

(substitution < débit sang, clairances
 petites molécules 20% à 40%) :
 Na 110-120 , Bicar = zéro

En dialyse conventionnelle (clairances
 petites molécules 50 à 60%) :
 Na 130-138, bicarbonate = 20 -24

En dialyse ou HDF avec débit dialysat $\gg 2 \times$ débit sang:
 Na 140 à 150, bicarbonate = 28-35



Exemples : soluté de citrate trisodique 3%

Pour Ca ionisé <0.3 :

Citrate = $12 \times 4.3 = 52 \text{ mmol/h} = 520 \text{ ml/h}$

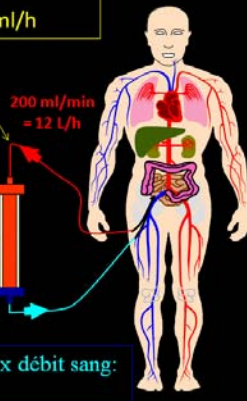
Ajouter à UF: 520 ml/h

En EER continu

(substitution < débit sang, clairances
 petites molécules 20% à 40%) :
 Na 135-145 , Bicar = zéro

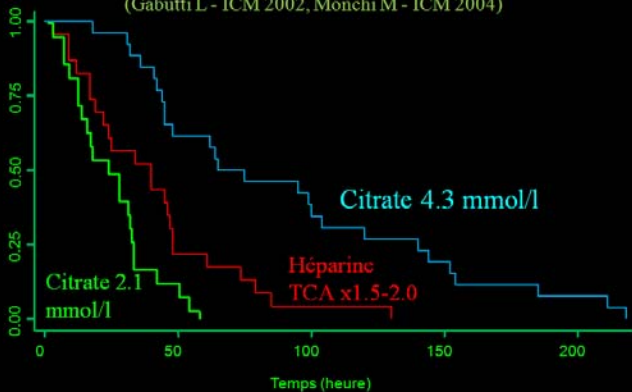
En dialyse conventionnelle (clairances
 petites molécules 50 à 60%) :
 Na 135-145, bicarbonate = 20 -24

En dialyse ou HDF avec débit dialysat $\gg 2 \times$ débit sang:
 Na 140 à 150, bicarbonate = 28-35



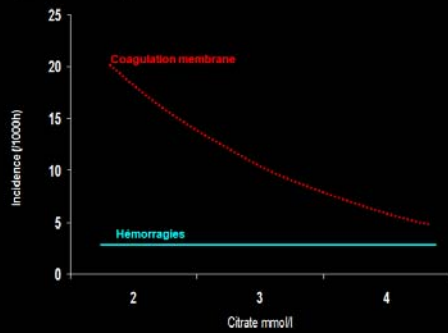
Durée de vie des membranes EER continue

(Gabutti L - ICM 2002, Monchi M - ICM 2004)



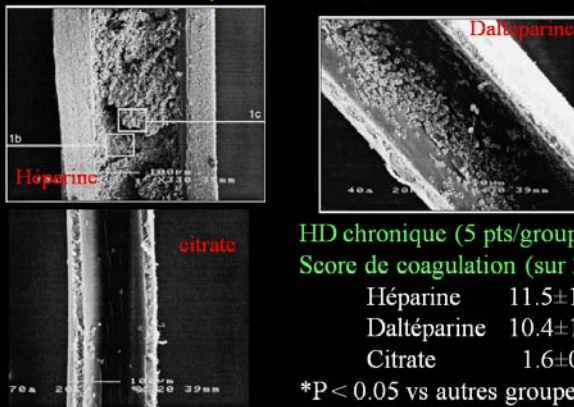
Anticoagulation régionale : Pourquoi

Anticoagulation par citrate : dissociation coagulation circuit EER et coagulation du patient



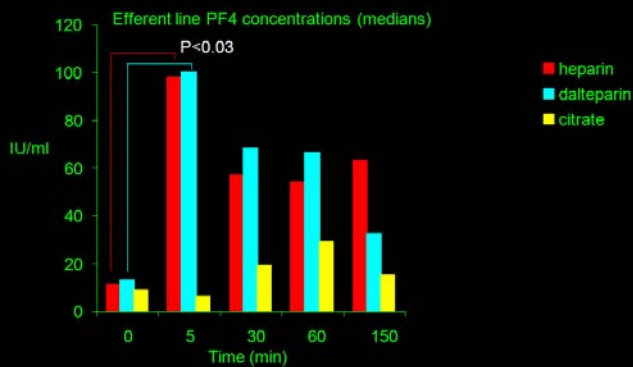
Membranes au microscope électronique

Kidney International 1999; 56 : 1578-1583



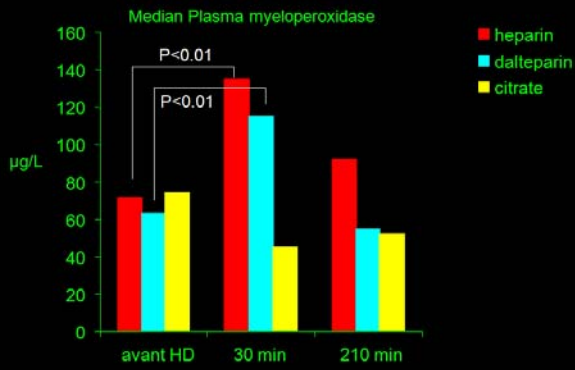
Activation des plaquettes dans le circuit

Nephrol Dial Transplant 2006 (21): 153-159



Myeloperoxidase plasmatique durant hemodialyse

Nephrol Dial Transplant 2006 (21): 153-159



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.

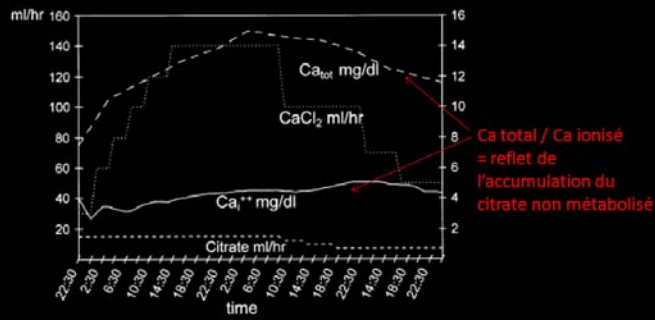
Métabolisation du Citrate

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

Accumulation du citrate en EER continue chez un patient en défaillance hépatique



Meier-Kriesche HU. AJKD 1999

Surveillance en EER continu

- **Chez le patient:**
 - 1- pH et bicarbonate /6h (4 à 8h).
 - 2- Calcium **ionisé** /6h pour ajuster la substitution en Ca (objectif 1.05 à 1.15).
Toutes les 2h si Ca ionisé <0.90 mmol/l.
 - 3- Mg et calcium sanguin total : 1/j.
(accumulation de citrate ⇒ calcium total/Ca ionisé : ↗)
- **Sur le circuit :**
Calcium ionisé circuit /24h (/6h si valeur >0.3).

Surveillance en dialyse conventionnelle

- **Chez le patient à 0, 15, 120, 240 min:**
 - 1-Calcium **ionisé** pour ajuster la substitution en Ca (objectif 1.05 à 1.15).
Toutes les 15 min si Ca ionisé <0.90 mmol/l.
 - 2- pH et bicarbonate (non obligatoires).
- **Sur le circuit :**
Calcium ionisé circuit 1 fois/dialyse (répéter si valeur >0.3 avec ajustement du débit de citrate).

Verrou anticoagulant des catheters

Injection vigoureuse de 10 ml de NaCl 9/1000 sur chaque voie après chaque utilisation, avant le verrou.

2 types de verrou :

- Héparine : 5000 à 10 000 U/ml (mal évalué)
- Citrate (soluté à 30 à 45%) : anticoagulant, antiagrégant, bactéricide.

Ré aspirer le verrou avant usage et réinjecter avec force 10 ml de NaCl 9/1000.

Estimation du passage systémique du verrou

Nephrol Dial Transplant (2005) 20: 1238-1240

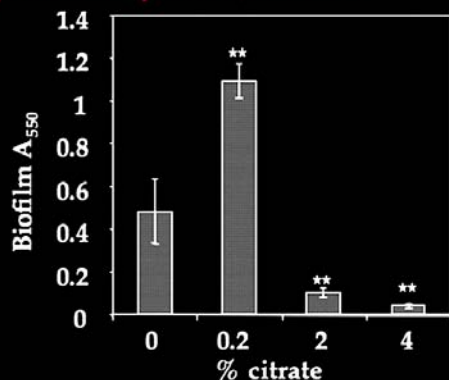
- Étude in vitro de la perte progressive du verrou (ml perdu).
- Cathéter testé: Bard avec volume artériel de 2.2 et veineux de 2.3 ml

Temps	5 min	15 min	30 min
3.7 ml (82%)	0.39±0.12	0.86±0.28	1.53±0.53
4.1 ml (91%)	0.57±0.29	1.73±0.36*	2.84±0.35*
4.5 ml (100%)	1.23±0.41	2.20±0.34	3.38±0.23* (75%)

Catheter lock solutions influence staphylococcal biofilm formation on abiotic surfaces

Shanks RMQ. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 2247-55

Sodium citrate inhibits biofilm formation



Verrou cathéter EER: Citrate 30% vs héparine

J Am Soc Nephrol 2005;16: 2769-77

- 291 patients dialysés (aigus ou chroniques) sur cathéters jugulaires
- Randomisée pour le verrou : héparine 5000 UI/l vs citrate 30%
- Patient non ventilés, cathéters tunnelisés ou non.
- Etude multicentrique, et randomisée.
- Endpoint : bactériémies sur cathéters et mortalité par infection

Résultats

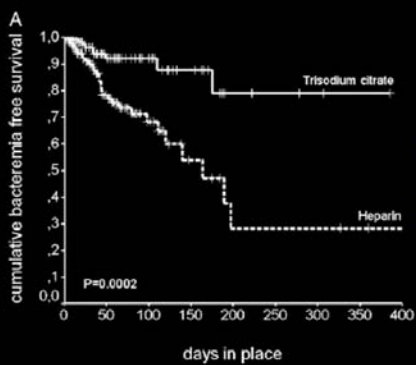
J Am Soc Nephrol 2005;16: 2769-77

Complications	Citrate	Héparine	P
Bactériémie sur cathéter *	1.1	4.1	<0.001
Nécessité de changement de cathéter *	5.0	8.1	0.005
Episodes hémorragiques *	0.60	2.0	0.01
Décès par bactériémie sur cathéter	0 / 148	5 / 143	0.028

* Par 1000 jours de cathéter

Verrou cathéter EER: Citrate 30% vs héparine

J Am Soc Nephrol 2005;16: 2769-77



- Etude multicentrique
- Prospective et randomisée
- 291 patients dialysés
- IR aigus ou chroniques
- Patients hors réa
- Cathéters jugulaires

Freins à la diffusion de la technique

- Difficulté d'approvisionnement en citrate non enregistré comme « médicament ».
- Absence de solution commerciale standardisé → nombreux protocoles publiés
- Absence de soluté commercial de calcium pratique à utiliser
- Coût direct > héparine et coût indirects mal perçus.
- Éducation : difficultés à changer ses habitudes

Surveillance indispensable pour une bonne utilisation du Citrate

- 1- pH et bicarbonate.
- 2- Calcium ionisé (ajuster les substitution pour avoir 1.1).
- 3- Mg.

Jamais de chlorure de Ca concentré sur Veine périphérique (nécrose si diffusion)

Gluconate de Ca : pas de nécrose SC

Pratique de l'anticoagulation citrate-calcium

Didier Journois

APHP - Hôpital Européen Georges Pompidou - Paris

3 approches

Débit constant de Citrate concentré

- Avantages :
 - Simplicité, adapté aux séances courtes
 - Grande efficacité
- Inconvénients :
 - Risque de surdosage
 - Besoin de contrôles biologiques fréquents
 - Mauvaise gestion des méthodes complexes

Injection de Citrate dilué = prédilution

- Avantages :
 - Surdosage improbable
 - Tolérance des micro-erreurs de débit
 - Effet antithrombotique de la prédilution
 - Modèle fiable, peu de biologie de contrôle
- Inconvénients :
 - Réduction de clairance

Débit asservi de Citrate concentré

- Avantages :
 - Optimisation efficacité/tolérance
- Inconvénients :
 - Complexité, nombreuses covariables

Déterminants de la dose de citrate idéale

- Flux de calcium-magnésium
 - ◆ [Calcémie]
 - ◆ [Magnésémie]
 - ◆ Débit sanguin
- Fractions de $[Ca^{++}]/[Mg^{++}]$ libres et libérables
 - ◆ [Protéines]
- Stoechiométries
 - ◆ $Ca^{++} \leftrightarrow Citrate$
 - ◆ $Mg^{++} \leftrightarrow Citrate$
- Élimination de calcium et de citrate
 - ◆ Convective
 - ◆ Diffusive
- Recirculation du citrate
 - ◆ Débit massique
 - ◆ Clairance hépatique

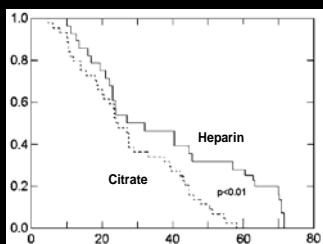
Tubulures pour citrate



Automatisation de l'administration de calcium

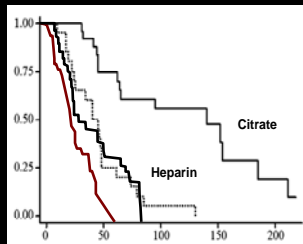
- Réduire certains risques
 - ◆ Oubli de l'arrêt de l'administration de calcium en fin de traitement
 - ◆ Arrêt du calcium pendant les arrêts du sang
- Améliorer l'algorithme d'administration
 - ◆ Adapter l'administration aux pertes dans l'UF
 - ◆ Adapter le calcium au citrate réellement apporté

Dose de citrate



Environ 2,6 mmol/L (mmol de citrate par litre de sang traité)

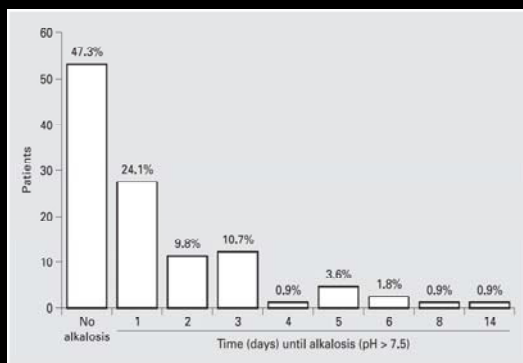
Gabutti et al.
Intensive Care Med 28:1419-1425, 2002



Environ 4,3 mmol/L (mmol de citrate par litre de sang traité)

Monchi et al.
Intensive Care Med 30:260-265, 2004

Accumulation de citrate



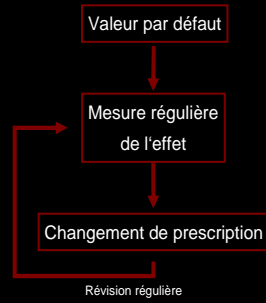
Citrate-CVVHD with buffer-free dialysis fluid (1 l/h) and 100 ml/min blood flow

Morgera et al.
Nephron Clin Pract 97:c131-c136, 2004

Surveillance

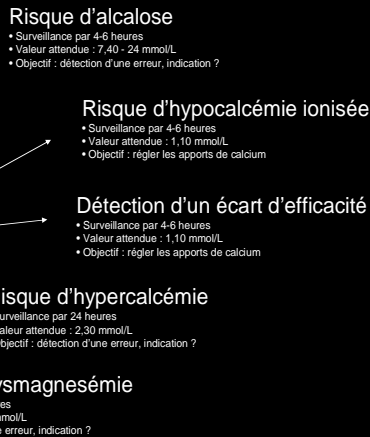
- pH, bicarbonate
- Ca⁺⁺
- Ca⁺⁺ circuit
- Ca
- Mg

Approche globale

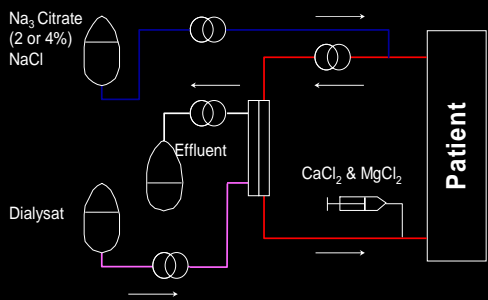


Surveillance

- pH, bicarbonate
- Ca⁺⁺
- Ca⁺⁺ circuit
- Ca
- Mg

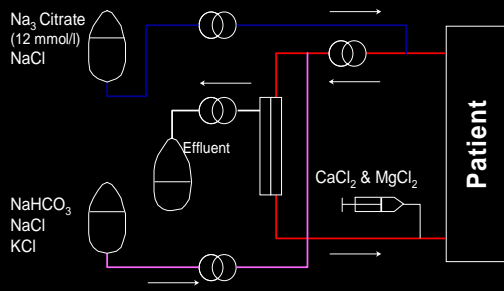


Mehta et al.



- Concentration élevée de citrate (2% ou 4%)
- Alcalose métabolique

Niles et al.



- Prédilution
- Apport en bicarbonate très variable

Citrate



Morgera et al
Nephron Clin Pract 97:c131-c136, 2004

Composition du dialysat

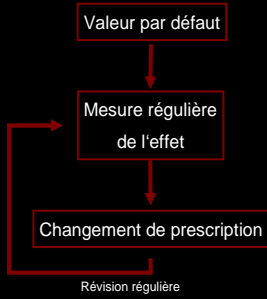
Na ⁺	133	mmol/l
K ⁺	2	mmol/l
Mg ⁺⁺	0.75	mmol/l
Ca ⁺⁺	0	mmol/l
HCO ₃ ⁻	20	mmol/l
Cl	116.5	mmol/l
Glucose	1	g/l

- Peu de bicarbonate et de sodium
- Pas de calcium

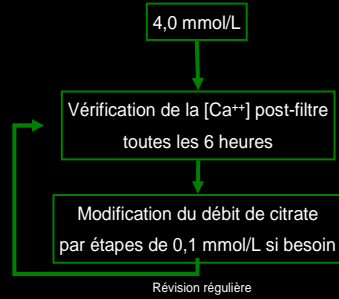


Dose de citrate

Approche globale

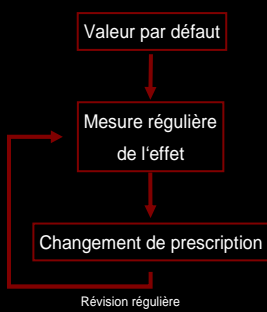


Dose initiale de citrate

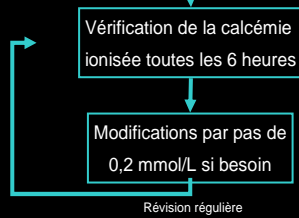


Dose de calcium

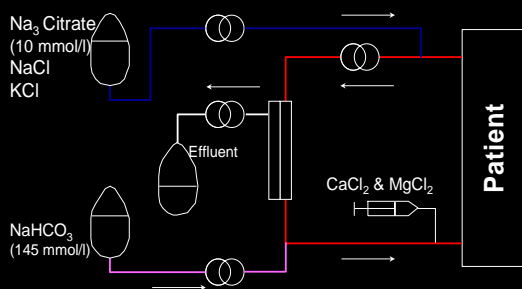
Approche globale



Dose initiale :
1,7 mmol/L

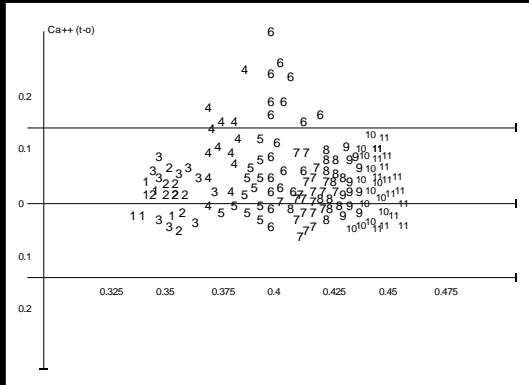


Prédilution

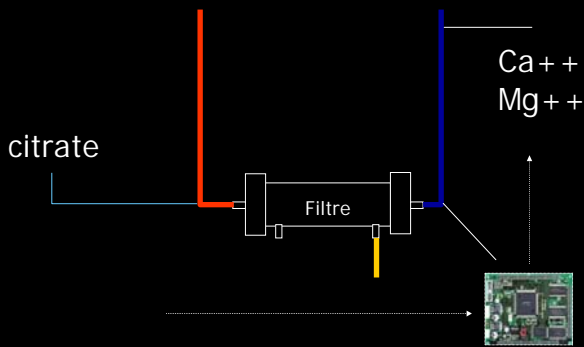


- Faible concentration de citrate (8-10 mmol/L)
- Asservissement de la dose aux volumes d'échange.

Concordance théorie-observation



Voies ultérieures



Les modes de traitement en hémofiltration

Christophe Vinsonneau
APHP - Hôpital Cochin - Paris

Epuration extra rénale continue en réanimation

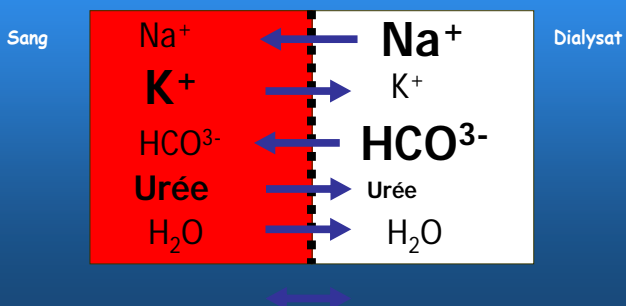
Christophe Vinsonneau
Centre des Brûlés
christophe.vinsonneau@cch.aphp.fr

Transfert moléculaire

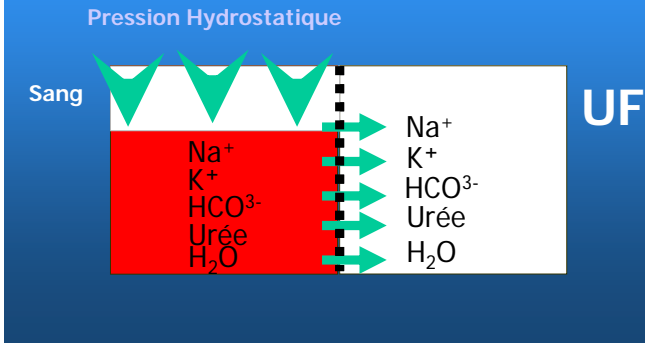
3 types de mécanismes

- Conduction ou Dialyse ou Diffusion
- Convection ou Ultrafiltration
- Adsorption

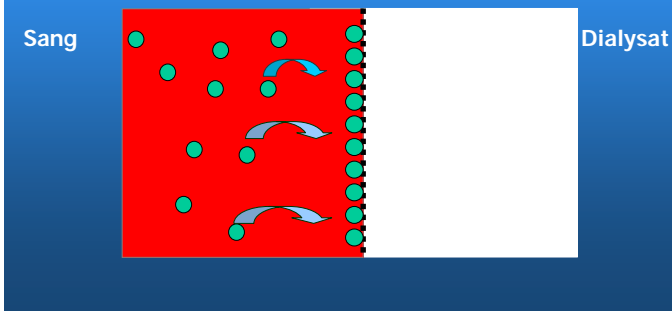
Diffusion



Convection



Adsorption

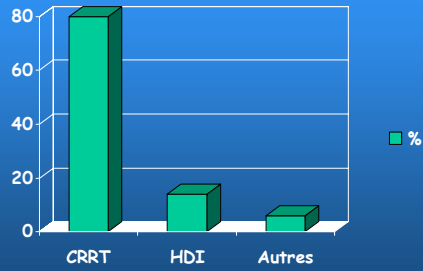


Différentes méthodes

	Intermittente	Continue : CRRT	
Diffusion	Hemodialyse Conventionnelle SLEDD	Arterio-Venous Hemodialysis Veno-Venous Hemodialysis	Diffusion
Convection	Pulse HVHF	Arterio-Venous Hemodiafiltration Veno-Venous Hemodiafiltration Arterio-Venous Hemofiltration Veno-Venous Hemofiltration	D + C Convection

CRRT en pratique

- 23 pays
- 54 centres, 29.269 patients
- IRA / RRT : 1738 / 1260 pts
- Age : 67 [53-75] ans
- SAPS II : 48 [38-61]

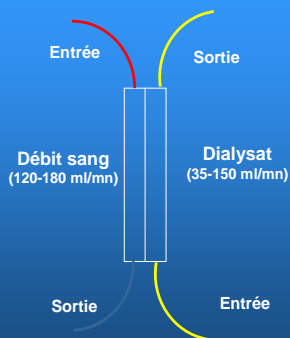


Uchino et al, JAMA 2005.

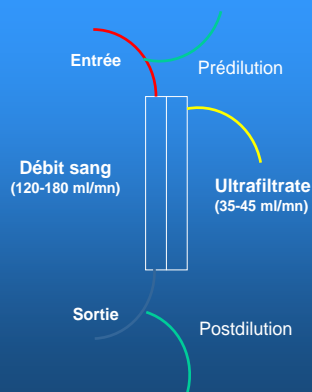
Avantages de la CRRT

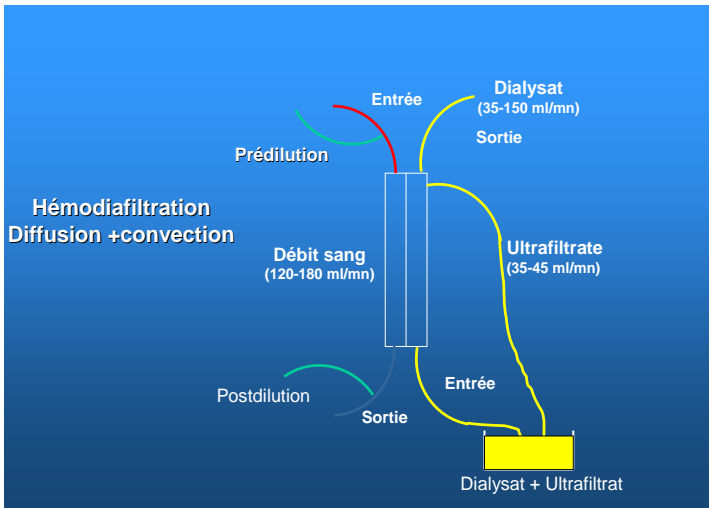
- **Méthode physiologique** (convection)
 - > Continue et adaptable pour la gestion de la balance hydrique
 - > Bonne tolérance hemodynamique
 - > Bon contrôle métabolique
 - > Meilleure possibilité de nutrition
- Utilisation simple en réanimation
- Charge en soins acceptable
- Sécurité microbiologique

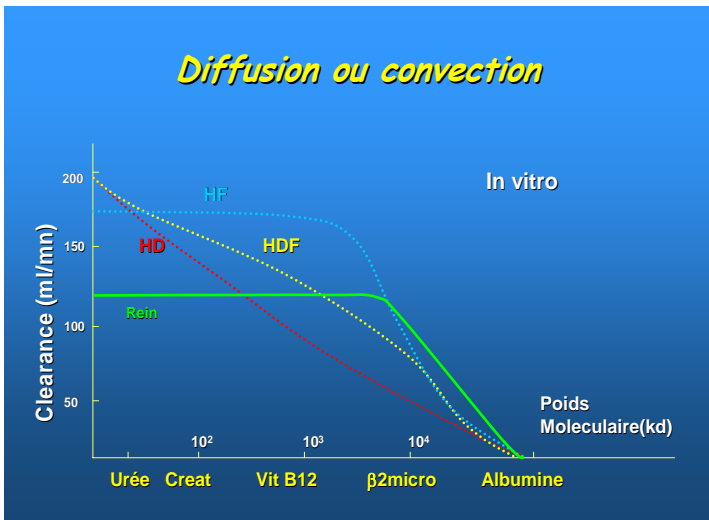
Diffusion = Dialyse



Convection = Hémofiltration







Diffusion ou convection

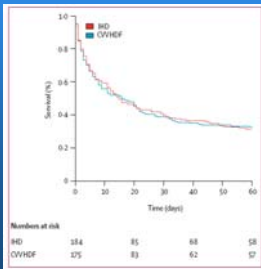
Clairance délivrée (ml/mn) selon différents débits dialysat et Ultrafiltrat in vivo (CVVHDF, Q_s 150 ml/mn, Multiflow M60)

Molécule	Q_b (ml/h)	Q_{UF} (ml/h)	
		0	1000 2000
Urea	0		15,5 ± 0,3 28,5 ± 0,8
β_2 -M			7,7 ± 1,6 17,4 ± 0,7
Urea	500	8,6 ± 0,2	23,2 ± 1,0 35,1 ± 1,0
β_2 -M		5,3 ± 0,7	9,3 ± 1,3 15 ± 1,1
Urea	1500	25,6 ± 0,6	37,8 ± 1,8 47,9 ± 2,0
β_2 -M		8,1 ± 1,1	11,8 ± 1,8 14,6 ± 0,5
Urea	2500	40,0 ± 0,4	49,0 ± 1,9 56,0 ± 1,4
β_2 -M		8 ± 0,7	11,7 ± 0,5 14,0 ± 1,1

Brunet et al, Am J Kidney Dis, 1999

Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial

Christophe Vinsonneau, Christophe Comu, Alain Combes, Marie Aljetti, Costa de Beauregard, Kadot Couche, Thierry Bouillon, Jean-Louis Pallot, Jean-Daniel Chiche, Pierre Taupin, Paul Landoni, Jean-François Dhainaut, for the Hemodialysis Study Group. *Lancet* 2006; 368: 379-85



	Intermittent haemodialysis	Continuous venovenous haemodiafiltration	p value
Survival			
Day 28	41.8% (34.7-49.0)	38.9% (31.6-46.1)	0.65
Day 60 (primary endpoint)	31.5% (24.9-38.2)	32.6% (25.6-39.5)	0.98
Day 90	27.2% (20.8-33.6)	28.5% (21.8-35.2)	0.95
Renal support duration (days)	11 (8-13)	11 (8-14)	0.84
Length of ICU stay (days)	20 (16-23)	19 (15-22)	0.73
Length of hospital stay (days)	30 (24-35)	32 (22-42)	0.66

Values are mean (95% CI). ICU-intensive-care unit.

• Cross-over 10 % vs 3% in CVVHDF vs IHD

Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial

Christophe Vinsonneau, Christophe Comu, Alain Combes, Marie Aljetti, Costa de Beauregard, Kadot Couche, Thierry Bouillon, Jean-Louis Pallot, Jean-Daniel Chiche, Pierre Taupin, Paul Landoni, Jean-François Dhainaut, for the Hemodialysis Study Group. *Lancet* 2006; 368: 379-85

	Intermittent haemodialysis (n=184)	Continuous venovenous haemodiafiltration (n=175)	p value
Hypotension ^a	72 (39%)	61 (35%)	0.47
Bleeding event ^b	13 (7%)	12 (7%)	0.89
Thrombocytopenia	22 (12%)	31 (18%)	0.12
Hypoglycaemia	12 (7%)	7 (4%)	0.42
Hypophosphataemia	13 (7%)	14 (8%)	0.71
Hypothermia	10 (5%)	31 (17%)	0.0005
Arrhythmia	18 (10%)	9 (5%)	0.15
Catheter infection	2 (1%)	3 (2%)	0.95

CVVHD vs CVVH pré ou post

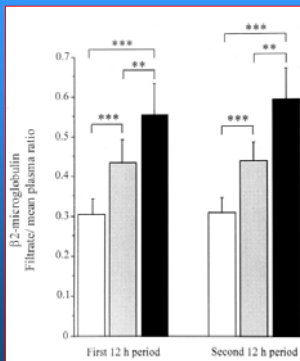
- 18 patients de réanimation
- Prisma M 100 (AN 69 S)
- Q s : 150 ml/mn
- Q r : 25 ml/mn

Table 1. Mean Ultrafiltrate and Hematocrit Obtained With the Three Techniques

	CVVHD	CVVHpre	CVVHpost
Ultrafiltrate (ml/min)	26.99 ± 0.95	26.95 ± 1.09	26.91 ± 1.14
Hematocrit (%)	29.09 ± 3.78	28.64 ± 3.45	29.06 ± 2.81

Table 2. Filtration/Mean Plasma Ratio of Small Plasma Molecules for the First 12 Hour Period of Treatment

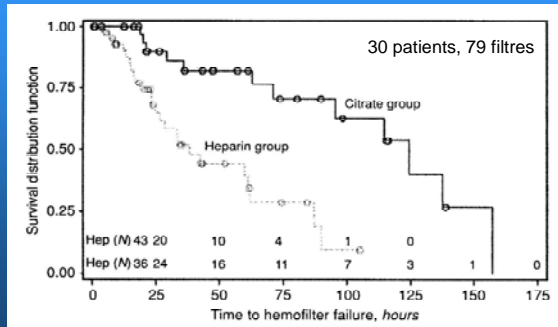
	CVVHD	CVVHpre	CVVHpost
Phosphorus	1.020 ± 0.076*	0.841 ± 0.050	1.072 ± 0.049*
Urea	1.019 ± 0.028*	0.877 ± 0.032	1.026 ± 0.045*
Creatinine	0.965 ± 0.027*	0.801 ± 0.035	0.975 ± 0.038*
Uric acid	0.959 ± 0.027*	0.809 ± 0.033	0.996 ± 0.053*



Wynckel A et al. *ASAIO* 2004.

Anticoagulation : le Citrate

Kutsogiannis DJ, Kidney Int 2005



Conclusion

- Les CRRT et l'HDI sont comparables en terme d'efficacité et tolérance, mais l'HDI est plus complexe
- En CRRT, la dose de dialyse est un paramètre fondamental
- Le choix entre CVVH pré, CVVH post ou CVVHD doit permettre de s'adapter à toutes les situations afin d'optimiser la dose délivrée
- Le citrate permettra probablement d'augmenter encore l'effcience de la CRRT
