



HAL
open science

Anticoagulation loco-régionale par l'utilisation d'un dialysat au citrate sans calcium en hémodialyse chronique

Ludivine Lebourg

► **To cite this version:**

Ludivine Lebourg. Anticoagulation loco-régionale par l'utilisation d'un dialysat au citrate sans calcium en hémodialyse chronique. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00836041

HAL Id: dumas-00836041

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00836041v1>

Submitted on 20 Jun 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2013

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

Diplôme d'état

PAR

**Ludivine LEBOURG
Née le 6 janvier 1985 à Dieppe**

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 5 JUIN 2013

**ANTICOAGULATION LOCO-REGIONALE PAR
L'UTILISATION D'UN DIALYSAT AU CITRATE SANS
CALCIUM EN HEMODIALYSE CHRONIQUE**

PRESIDENT DE JURY : Pr Michel GODIN

DIRECTEUR DE THESE : Pr Thierry PETITCLERC

**MEMBRES DU JURY : Pr Benoît VEBER
Dr Mélanie HANOY
Dr Christophe RIDEL**

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Michel Godin,

Pour votre gentillesse et votre disponibilité

Pour la confiance que vous m'accordez

Pour l'écoute et les précieux conseils que vous savez donner

Pour votre enseignement de la néphrologie

Pour avoir accepté de présider cette thèse

Veillez trouver dans ces quelques mots l'expression de mon respect et mon estime.

A Monsieur le Professeur Thierry Petitclerc,

Pour m'avoir fait l'honneur de travailler à vos côtés

Pour votre gentillesse, votre simplicité et votre disponibilité

Vous m'avez donné la chance de partager votre passion pour l'hémodialyse

Vous m'avez accordé votre confiance

Au plus près des mathématiques, vous m'avez enseigné la rigueur scientifique

Vos qualités humaines et professionnelles resteront pour moi des exemples tout
au long de ma carrière

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail

Veillez trouver dans ces quelques mots l'expression de mon respect et mon
estime.

A Monsieur le Professeur Benoît Veber,

Pour avoir accepté de juger ce travail

Veillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Mélanie Hanoy,

Pour ton enseignement passionné qui a rythmé mon internat

Pour ta bonne humeur, ton sourire et ton oreille attentive

Pour avoir accepté de juger ce travail

Avec toute mon amitié

A Monsieur le Docteur Christophe Ridel,

Pour m'avoir transmis la passion du citrate

Pour ta disponibilité, ton optimisme et tes remarques toujours très constructives

Pour avoir accepté de juger ce travail

Avec toute mon amitié

A Frank (et encore Mélanie),

Pour m'avoir jeté dans le chaudron magique de la dialyse rouennaise il y a 5 ans
Pour votre passion, votre curiosité, votre rigueur et vos compétences

Aux Dom (Dom G et Dom B)

De la cellule tubulaire aux DSA, apprendre à vos côtés est un vrai plaisir.

A Isabelle et Bruno

Sincères remerciements

A l'ensemble des médecins du service de néphrologie de Dieppe, du service de maladies infectieuses, de gastro-entérologie, de réanimation médicale de Rouen

Pour tout l'enseignement que j'ai pu recevoir durant toutes mes études

A Caroline, Hélène, Claire-Antoinette, Daniel, Julie et Charles (et toute l'équipe médicale de l'AURA Paris)

Pour votre soutien, votre aide et vos conseils avisés

A mes co-internes de néphrologie et d'ailleurs

Pour les bons moments partagés

A toute l'équipe paramédicale du service de néphrologie-hémodialyse de Bois Guillaume et de l'AURA Paris

Sans qui ce travail n'aurait pas pu voir le jour

A l'ensemble des professeurs de l'Université Technologique de Compiègne

Pour votre patience et votre enseignement

A Christophe Capelle

Vous m'avez donné les bases de la rigueur et du raisonnement scientifiques,
merci

A toi

Et si la vie n'était qu'un long nuage blanc...

Avec tout mon amour

A maman et papa

Pour votre soutien sans faille

Pour les heures passées au téléphone

Pour l'amour que vous donnez sans compter

Avec tout mon amour

A Quentin

Un jour je comprendrai tes plans, tu verras !

Avec tout mon amour p'tit frère

A ma petite mamie Gigi

Passionnée par la médecine, tu m'as donné mon premier dictionnaire médical

Ton amour me manque, repose toi bien petit ange

A papy Jojo,

A mamie et papy Lebourg

Merci pour votre soutien et votre amour

A toute ma famille

Pour leur soutien

A Delphine

Un regard suffit...

A Virginie

Grande sœur de cœur

A Karine et François

Pour tous les bons moments partagés de course et d'amitié

A Claire et Noémie

Sous-colleuses de choc !

A Marie, Lucie, Hélène, Béa, Aurélie, Audrey

Pour avoir partagé ces longues années d'externat

A Océane

Pour ces soirées UTCennes studieuses

Pour ton soutien et la remise à niveau (dérivés, matrices.. j'ai tout oublié !)

Merci à tous

Et merci à toutes les personnes que j'aurai oubliées de citer...

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	11
TABLE DES MATIERES	17
TABLE DES ILLUSTRATIONS	20
TABLE DES TABLEAUX.....	21
TABLE DES ABREVIATIONS	22
RESUME.....	23
INTRODUCTION.....	24
I. PRINCIPES GENERAUX DE L'HEMODIALYSE	25
A. La circulation extra-corporelle	25
B. Principes des échanges à travers la membrane semi-perméable.	25
C. Composition du dialysat	26
D. Dialysance ionique	28
II. SITUATION DU SUJET DE RECHERCHE.....	30
A. Anticoagulation de la circulation extra-corporelle	30
1. Anticoagulation systémique sans utilisation d'héparine.....	30
2. Rinçages intermittents du circuit extra-corporel avec une solution isotonique de chlorure de sodium.	30
3. Hémodiafiltration prédilution	31
4. Anticoagulation régionale à l'héparine.....	31
B. Anticoagulation régionale au citrate.....	31
1. Le citrate	31
2. Technique d'anticoagulation loco-régionale au citrate « classique »	34
C. Dialysat contenant du citrate	35
D. Situation actuelle du sujet de recherche et travaux déjà effectués par l'équipe dans ce domaine	37
III. METHODOLOGIE.....	40
A. Principes et description générale de la technique.....	40

B.	Objectifs de l'étude et critères de jugement	42
1.	Objectif primaire	42
2.	Objectifs secondaires	42
C.	Schéma de l'étude.....	44
D.	Méthodologie : technique d'anticoagulation régionale au citrate	45
1.	Injection de citrate sur la ligne artérielle (si nécessaire).....	46
2.	Réinjection de la solution de compensation de chlorure de calcium et de magnésium	47
E.	Technique d'hémodialyse conventionnelle avec héparine.....	53
F.	Critères de sélection	54
1.	Critères d'inclusion	54
2.	Critères d'exclusion	54
G.	Recueil des données cliniques et biologiques.....	54
1.	Données cliniques	54
2.	Données biologiques	55
H.	Déroulement d'une séance de dialyse.....	56
I.	Paramètres de sécurité	56
J.	Analyse statistique.....	57
V.	RESULTATS	58
A.	Description générale	58
B.	Analyse globale des 50 séances en RCA.....	61
1.	Efficacité de la technique	61
2.	Fiabilité et tolérance de la technique.....	62
C.	Comparaison RCA et séances contrôles (HDC avec héparine).....	66
1.	Comparaison des paramètres d'efficacité	66
2.	Comparaison des paramètres de fiabilité et tolérance.....	68
3.	Comparaison des paramètres d'efficacité d'épuration.....	69
VI.	DISCUSSION	70
A.	Difficultés de mise en place et problèmes rencontrés	70
1.	Mise en place du protocole	70

2.	Hypercalcémie en fin de dialyse	72
3.	Blanchissement du dialyseur.....	73
B.	Comparaison des résultats aux données de la littérature	78
1.	Une technique efficace.....	78
2.	Une technique fiable	78
C.	Limites et forces de l'étude	81
D.	Perspectives de l'étude	81
1.	Développement en hémodiafiltration.....	81
2.	Privilégier l'hémodiafiltration mixed-dilution en cas de survenue des phénomènes de coagulation à l'entrée du dialyseur.....	82
3.	L'automatisation de la réinjection.....	82
E.	Retombées dans le domaine de la néphrologie	82
	CONCLUSION	84
	REFERENCES DES ILLUSTRATIONS	85
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	86

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Circulation extra-corporelle en hémodialyse [1]	25
Figure 2 : Principes physiques gouvernant les transferts de solutés au sein d'un hémodialyseur [2]	26
Figure 3: Mesure de la dialysance ionique par variations de la conductivité dialysat.	28
Figure 4 : Cycle de Krebs [3]	32
Figure 5 : Blocage de la cascade de coagulation par le citrate [4]	33
Figure 6 : Evolution de la coagulation sanguine en fonction de la calcémie ionisée (iCa) [5] ..	33
Figure 7 : Technique d'anticoagulation loco-régionale au citrate "classique"	35
Figure 8 : Technique d'anticoagulation loco-régionale au citrate en technique de duoCart-biofiltration [6]	38
Figure 9 : Schéma de la technique d'anticoagulation régionale au citrate avec dialysat au citrate	41
Figure 10 : Schéma de l'étude	44
Figure 11 : Générateur 5008 [7]	45
Figure 12 : Concentré à l'acide citrique [7]	45
Figure 13 : Tableau d'ajustement du débit d'injection de la solution de citrate sur la ligne artérielle en fonction des valeurs de calcémie ionisée mesurées en sortie de dialyseur (iCa _{sortie})	46
Figure 14 : Modélisation du débit de compensation de calcium et magnésium en fonction de la dialysance ionique	48
Figure 15 : Ensemble du dispositif d'anticoagulation loco-régionale au citrate [7]	52
Figure 16 : Appareil IRMA Trupoint [7]	55
Figure 17 : Schéma de déroulement d'une séance (recueil de données, prélèvements biologiques)	56
Figure 18 : Corrélation doses de calcium réinjectées avec valeur de dialysance ionique moyenne sur la séance	63
Figure 19 : Evolution des iCa _{entrée} au cours de la séance pour le groupe 1 Q _B =300mL/min et le groupe 2 Q _B =300mL/min	65
Figure 20 : Evolution des calcémies totales et magnésémies avant et après séance dans le groupe 1 Q _B =300mL/min et le groupe 2 Q _B =300mL/min	65
Figure 21 : Comparaison de l'évolution des pressions de la CEC sur les lignes artérielles et veineuses et les pressions transmembranaires au cours des séances en RCA et HDC	67
Figure 22 (A,B,C) : Caillot observé dans le piège à bulle veineux (A), dispositif de réinjection sur la ligne veineuse utilisant une aiguille d'uniponction (B), dispositif de réinjection sur la ligne veineuse utilisant un raccord "Y" avant l'aiguille (C) [7]	71
Figure 23 : Evolution de la iCa _{entrée} au cours de la séance	72
Figure 24 : Evolution de la dialysance ionique (A), des pressions de CEC (B), de la coloration du dialyseur (C), des iCa _{sortie} et iCa _{entrée} au cours d'une séance [7]	76
Figure 25 : Caillots à l'entrée du dialyseur observés pendant l'étude [7]	77
Figure 26 : Hypothèse explicative du blanchissement des fibres. Phénomènes d'ultrafiltration et rétrofiltration en situation « normale » (A), et en cas de caillotage à l'entrée des fibres (B)	77

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Adaptation des débits de réinjection de la solution de compensation en fonction des valeurs de dialysance ionique	50
Tableau 2 : Indice de thrombose de la CEC	55
Tableau 3 : Caractéristiques des patients de l'étude	58
Tableau 4 : Caractéristiques des séances.....	59
Tableau 5 : Différents dialyseurs utilisés	60
Tableau 6 : iCa_{sortie} à 30 minutes et 240 minutes dans les différents groupes.....	61
Tableau 7 : Quantités de Calcium et Magnésium réinjectées dans les différents groupes, quantités théoriques de calcium et magnésium déterminées par la modélisation en fonction de la dialysance ionique moyenne	62
Tableau 8 : Evolution des paramètres biologiques (calcémies ionisée et totale, magnésémie, pH, bicarbonate, citratémie) au cours de la séance	64
Tableau 9 : Comparaison du score de coagulation en RCA et HDC	66
Tableau 10 : Comparaison des différentielles en calcium, magnésium, bicarbonate, sodium et potassium entre le début et fin de séance en RCA et HDC.....	68
Tableau 11 : Comparaison des paramètres d'épuration en RCA et HDC.....	69

TABLE DES ABREVIATIONS

AH : acide
A⁻ : base
AVK : anti-vitamine K
Ca²⁺ : ion calcium
iCa : calcémie ionisée
iCa_{sortie} : calcémie ionisée mesurée sur la ligne veineuse en sortie de dialyseur reflétant la coagulation du circuit extra-corporel
iCa_{entrée} : calcémie ionisée mesurée sur la ligne artérielle correspondant à la valeur de calcémie ionisée du patient.
CaCl₂ : chlorure de calcium
CEC : circulation extra-corporelle
CH₃COO⁻ : acétate
CH₃COOH : acide acétique
C₆H₈O₇ : acide citrique
C₆H₅O₇⁻ : citrate
Cl⁻ : ion chlore
CO₂dissous : dioxyde de carbone dissous
DI : Dialysance ionique
EBPG : European Best Practice Guidelines
HBPM : Héparine de bas Poids Moléculaire
HD : Hémodialyse
HDC : Hémodialyse conventionnelle
HCl : Acide chlorhydrique
HCO₃⁻ : ion bicarbonate
H₂O : eau
K⁺ : ion potassium
Na⁺ : ion sodium
Mg²⁺ : ion magnésium
MgCl₂ : chlorure de magnésium
Q_B : débit sang de la CEC= débit sang entrant dans le dialyseur
Q_D : débit dialysat
RCA : anticoagulation loco-régionale au citrate
RR : reduction ratio, correspond au pourcentage de réduction plasmatique d'un soluté au cours d'une séance d'hémodialyse
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
VHC : virus de l'hépatite C

RESUME

Introduction

L'anticoagulation régionale au citrate (RCA) est une alternative à la dialyse sans héparine. Sa mise en oeuvre reste difficile en hémodialyse chronique (HD).

Matériels et Méthodes

Cette étude de faisabilité décrit une technique de RCA simplifiée. Elle utilise un dialysat au citrate sans calcium : le transfert diffusif de citrate du dialysat vers le sang permet de s'affranchir de l'injection de citrate sur la ligne artérielle. La quantité de calcium à injecter sur la ligne veineuse est déterminée précisément en temps réel (modélisation cinétique) en fonction des valeurs mesurées de dialysance ionique. Cinquante séances en RCA (Q_B 300, 350 et 400 mL/min) et 27 séances contrôles (HD conventionnelle avec héparine) sont réalisées chez 17 patients. L'objectif primaire est de déterminer le taux de succès de la technique (pourcentage de séances menées à terme sans coagulation du circuit de dialyse).

Résultats

Le taux de succès est de 98% (49 des 50 séances). Toutes les calcémies ionisées (iCa) en sortie de dialyseur sont inférieures à 0,4 mM (seuil pour obtenir une anticoagulation efficace). Les iCa du patient augmentent de $1,00 \pm 0,08$ à $1,16 \pm 0,10$ mM pendant la séance (valeurs extrêmes de iCa mesurées sur l'étude [0,94-1,38 mM]). Les citratémies augmentent pendant la séance (de $13,4 \pm 13,4$ à $52,9 \pm 38,9$ μ M, $p < 0,001$). Aucun effet secondaire du citrate n'est observé. Le pH augmente (de $7,43 \pm 0,05$ à $7,50 \pm 0,05$, $p < 0,001$) ainsi que la bicarbonatémie (de $19,9 \pm 2,34$ à $24,9 \pm 2,53$ mM, $p < 0,001$) sans alcalose sévère observée. Les paramètres de coagulation au cours des séances en RCA ne sont pas différents de ceux observés au cours des séances contrôles. L'augmentation de la iCa du patient pendant la séance est similaire dans les 2 groupes. Aucune différence n'est notée sur les paramètres d'épuration.

Discussion et Conclusion

Cette technique originale de RCA est efficace et fiable. L'asservissement automatique de la réinjection de calcium à la dialysance ionique permettrait sa réalisation en routine.

INTRODUCTION

Actuellement, environ 10000 patients débutent chaque année un traitement de suppléance pour une insuffisance rénale terminale ¹. Trois méthodes de suppléance de la fonction rénale peuvent leur être proposées : la transplantation rénale, la dialyse péritonéale, l'hémodialyse. Cette dernière technique concerne actuellement plus de 35000 patients en France ¹.

L'hémodialyse consiste à mettre en place une circulation extra-corporelle (CEC) de façon à épurer le sang des toxines urémiques accumulées, à travers une membrane semi-perméable.

La mise en contact du sang avec les matériaux synthétiques constituant la CEC active la phase contact de la coagulation et induit la formation de caillots dans le circuit aboutissant à une réduction de l'efficacité de l'épuration voire à un arrêt de la séance de dialyse et une perte de la CEC. L'anticoagulation des lignes de la CEC et du dialyseur est donc un problème crucial permettant d'assurer le bon déroulement d'une séance d'hémodialyse.

L'objectif du travail de recherche a été, premièrement, de mettre en place une nouvelle technique d'anticoagulation de la CEC par le citrate et deuxièmement d'évaluer l'efficacité et la fiabilité de cette technique dans un centre d'hémodialyse chronique. Après un bref rappel des principes d'hémodialyse conventionnelle, nous présenterons le protocole de l'étude puis les principaux résultats pour ensuite apporter des éléments de discussion et des voies de recherche à poursuivre.

I. PRINCIPES GENERAUX DE L'HEMODIALYSE 2,3

A. La circulation extra-corporelle

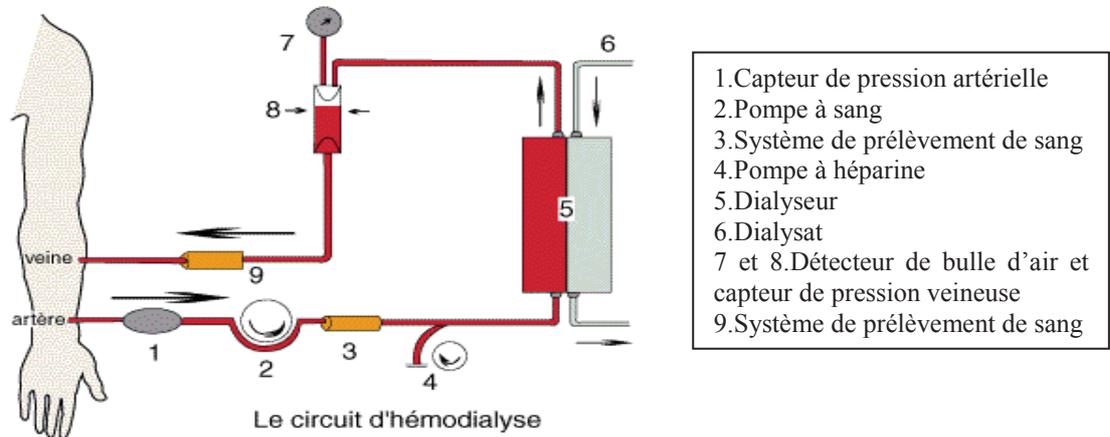


Figure 1 : Circulation extra-corporelle en hémodialyse [1]

Au niveau d'un abord vasculaire (fistule artério-veineuse ou cathéter veineux central), le sang est « aspiré » dans la ligne artérielle grâce à une pompe à galets (2) à des débits sanguins (Q_B) de l'ordre de 300 à 400 mL/min. Le sang passe ensuite dans le dialyseur (5) où s'effectue l'épuration des solutés à travers la membrane semi-perméable. C'est à ce niveau que s'effectuent les échanges entre le sang et le dialysat dont la composition est décrite ci-dessous. Le sang est ensuite restitué au patient par la ligne veineuse sur laquelle se situe un piège à bulles (8) permettant d'éviter toute embolie gazeuse. Sur chacune des lignes se situent des capteurs mesurant la pression régnant dans la CEC (pression de la ligne artérielle ou veineuse).

L'activation de la coagulation s'effectue principalement au niveau des fibres du dialyseur entraînant un risque majeur de colmatage de la **membrane** ou de coagulation au niveau du **piège à bulles veineux**, lieu de turbulences, de stagnation et de contact air-sang. C'est donc principalement à ces deux niveaux de la CEC que le **sang doit être rendu incoagulable**.

B. Principes des échanges à travers la membrane semi-perméable.

Trois mécanismes régissent les transferts d'eau et de solutés à travers la membrane semi-perméable du dialyseur :

- La **diffusion** (mécanisme prédominant en hémodialyse conventionnelle) permet un transfert des solutés passant librement la membrane semi-perméable selon un

gradient de concentration (du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré). Ce transfert diffusif répond aux lois générales de Fick et peut se faire du sang vers le dialysat (urée, créatinine, potassium, phosphates,..) ou inversement, du dialysat vers le sang (bicarbonates, calcium,..).

- La **convection** permet un transfert d'eau et de solutés dissous selon un gradient de pression hydrostatique transmembranaire. On réalise ainsi l'ultrafiltration, définie comme la quantité d'eau (et des solutés dissous qu'elle contient) soustraite au cours de la séance de dialyse correspondant à la quantité de liquide accumulée entre deux séances de dialyse par le patient.
- L'**adsorption** est un mécanisme souvent très difficile à évaluer, dépendant des membranes utilisées. Les solutés sont absorbés et restent fixés sur la membrane selon un gradient d'affinité membranaire.

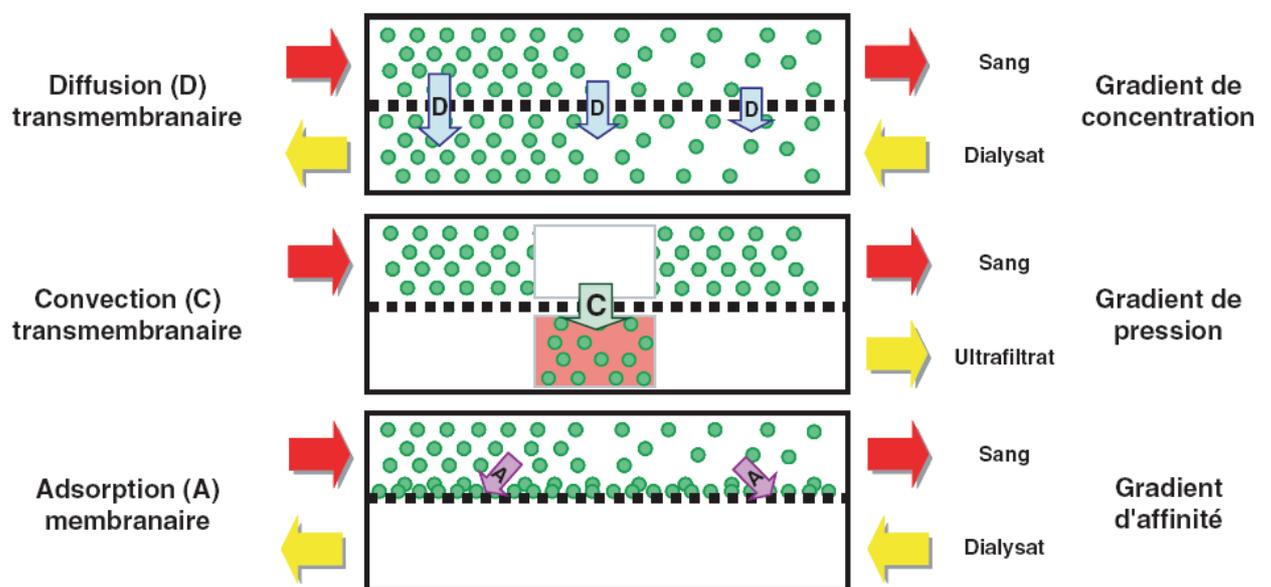


Figure 2 : Principes physiques gouvernant les transferts de solutés au sein d'un hémodyseur [2]

C. Composition du dialysat ⁴

La présence dans le dialysat de bicarbonate HCO_3^- et d'ions divalents (calcium Ca^{2+} et magnésium Mg^{2+}) présente le risque de formation de précipités de carbonates de calcium (CaCO_3) et de magnésium (MgCO_3). Afin d'éviter cette précipitation, le dialysat est acidifié

par adjonction d'un acide AH, provoquant ainsi la synthèse extemporanée d'une quantité suffisante (en général 3 à 4 mmol/l) de l'acide CO_2 dissous suivant la réaction ci-après :



Les 3 à 4 mmol/L de l'acide CO_2 dissous générées dans le dialysat suffisent habituellement à déplacer l'équilibre des masses ci-dessous vers la gauche permettant la présence simultanée des bicarbonates et cations divalents en solution :



Le calcium est pris ici pour exemple, il en est de même pour le magnésium.

En pratique, on utilise, pour la fabrication du dialysat, deux concentrés : l'un des concentrés (concentré A) est une solution de chlorures de sodium, de potassium, de calcium et de magnésium comportant un acide AH et l'autre concentré (concentré B) contient le bicarbonate de sodium.

L'acide acétique CH_3COOH est l'acide le plus communément utilisé. L'acide chlorhydrique HCl et, plus récemment, l'acide citrique sont actuellement proposés de façon à diminuer les symptômes d'intolérance liés à l'acétate⁵⁻⁷.

Après reconstitution par le générateur de dialyse, un dialysat « conventionnel » contient :

- 138 à 142 mEq/L de sodium Na^+
- 2 à 3 mEq/L de potassium K^+
- 2,5 à 3,5 mEq/L de calcium Ca^{2+} (soit 1,25 à 1,75 mmol/L)
- 1 mEq/L de magnésium Mg^{2+} (soit 0,5 mmol/L)
- 98 à 102 mEq/L de chlorure Cl^-
- 35 mEq/L de bicarbonate HCO_3^-
- 3 à 4 mEq/L d'acétate (ou citrate)
- 3 à 4 mmol/L de CO_2 dissous
- 5,5 mmol/L de glucose
- eau.

La composition du dialysat peut varier en fonction des besoins du patient et de la technique de dialyse utilisée comme nous le verrons par la suite.

D. Dialysance ionique 8-11

La dialysance ionique est un paramètre actuellement disponible sur plusieurs générateurs de dialyse permettant de quantifier l'efficacité de l'épuration des solutés à un instant t donné. C'est un paramètre mesuré en temps réel pendant la séance, sans surcoût.

La mesure est réalisée toutes les 15 à 30 minutes par le générateur en imposant une variation de la conductivité du dialysat à l'entrée du dialyseur d'environ 1 mS/cm. La dialysance ionique est calculée par des logiciels intégrés à partir des valeurs de conductivité du dialysat imposées en entrée de dialyseur et des valeurs de conductivité de dialysat mesurées en sortie de dialyseur. La valeur de la dialysance ionique est donc un paramètre lié à la cinétique de transfert des ions à travers la membrane semi-perméable. Elle correspond au volume sanguin totalement « équilibré » avec le dialysat par unité de temps.

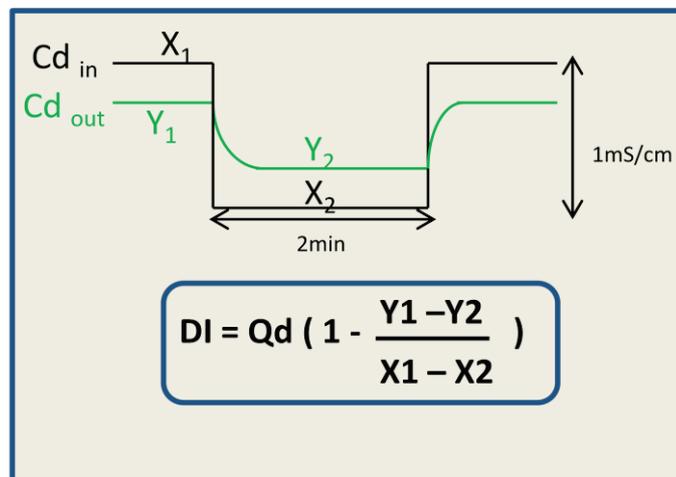


Figure 3: Mesure de la dialysance ionique par variations de la conductivité dialysat.

Abréviations : cd_{in} : conductivité dialysat à l'entrée du dialysat, cd_{out} : conductivité du dialysat à la sortie du dialyseur

X_1 : première valeur de conductivité dialysat, Y_1 : première valeur mesurée de conductivité dialysat en sortie de dialyseur

X_2 : deuxième valeur de conductivité dialysat, Y_2 : deuxième valeur mesurée de conductivité dialysat en sortie de dialyseur

Il est à noter que :

- On considère que la valeur de la **dialysance ionique correspond à la valeur de la dialysance d'un soluté** lorsque celui-ci a une cinétique de transfert à travers la membrane semi-perméable identique à celle des ions (molécules de faible poids moléculaire traversant « librement » la membrane). C'est par exemple le cas de l'urée, des ions tels que le sodium, le potassium, le calcium, le magnésium.

- On considère que la valeur de la **dialysance ionique d'un soluté** (répondant aux critères ci-dessus) **est égale à la clairance du soluté** (correspondant au volume de sang complètement épuré de ce soluté par unité de temps) lorsque ce **soluté n'est pas présent dans le dialysat**. Ainsi, la valeur de la dialysance ionique reflète la clairance effective de l'urée à un instant t donnée à travers la membrane semi-perméable. De la même façon, la valeur de la dialysance ionique reflète la clairance effective du calcium lorsque le dialysat en est dépourvu (cas de notre projet).

II. SITUATION DU SUJET DE RECHERCHE

A. Anticoagulation de la circulation extra-corporelle

L'anticoagulation du circuit extracorporel en hémodialyse est nécessaire afin d'éviter la coagulation du sang au contact des matériaux synthétiques (lignes de la CEC, fibres de l'hémodialyseur). Cette anticoagulation est habituellement réalisée en utilisant l'héparine, soit l'héparine standard non fractionnée, soit de plus en plus souvent l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) de maniement plus aisé. L'anticoagulation du circuit par ces héparines aboutit à une anticoagulation systémique du patient¹²⁻¹⁴.

Une hypersensibilité (dont la manifestation la plus grave est la thrombopénie) ou la présence d'une hémorragie active sont des contre-indications absolues à l'utilisation de l'héparine. Par ailleurs, il est assez fréquemment nécessaire de prévenir la coagulation dans la CEC sans anticoaguler le patient, notamment en cas de risque hémorragique accru (période péri-opératoire).

Plusieurs alternatives sont alors offertes et font l'objet des recommandations européennes publiées en 2002 sur ce sujet¹³ :

1. Anticoagulation systémique sans utilisation d'héparine

Chez les patients présentant une thrombopénie à l'héparine sans contre-indication à l'anticoagulation systémique, le danaparoiide (ORGARAN[®], Shering-Plough, Courbevoie, France) et la lépirudine (REFLUDAN[®], Celgene, Paris, France) sont utilisables¹⁵⁻¹⁸. Le fondaparinux a été testé mais peu de données sont actuellement disponibles¹⁹. Enfin, la prostacycline et ses dérivés peuvent être préférés mais s'accompagnent d'une hypotension artérielle qui peut limiter son utilisation en dialyse^{20,21}.

2. Rinçages intermittents du circuit extra-corporel avec une solution isotonique de chlorure de sodium.

Cette technique reste peu efficace voire totalement inefficace^{22,23}. Le volume injecté, de l'ordre de 100 à 200 mL toutes les 15 minutes, doit être soustrait au patient par une augmentation parallèle de l'ultrafiltration. Cette augmentation, associée à la diminution de la concentration des facteurs anticoagulants induite par la dilution, tend à provoquer des

phénomènes de colmatage et de coagulation au niveau de la membrane. Dans ces conditions, il est souvent impossible de réaliser pendant la séance l'ultrafiltration nécessaire. Ce point est particulièrement crucial chez les patients en période post-opératoire, ayant souvent subi un remplissage abondant durant l'intervention. Le sodium injecté devrait par ailleurs être soustrait par une diminution adéquate de la concentration sodée du dialysat difficile à prescrire en pratique.

3. Hémodiafiltration prédilution

L'utilisation de la technique d'hémodiafiltration prédilution en prévention de la coagulation du circuit est fortement remise en cause. Il semblerait que la phase contacte de la coagulation soit activée dans cette technique favorisant donc la formation de caillots²⁴.

4. Anticoagulation régionale à l'héparine

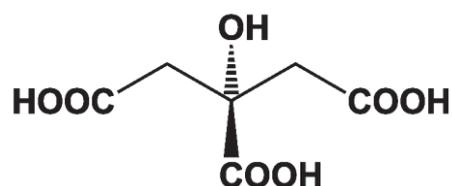
Cette technique est la plus ancienne technique d'anticoagulation régionale. Elle consiste en une injection continue d'héparine en amont du dialyseur neutralisée à la sortie de celui-ci par l'injection de sulfate de protamine. La réalisation de cette technique est délicate en raison de la difficulté d'ajustement des doses de protamine. Les EBPG 2002 préconisent d'éviter cette technique du fait d'un risque hémorragique observé plus important qu'avec les HBPM dû à la difficulté technique de contrôler le rebond d'anticoagulation après la séance (demi-vie de la protamine plus courte que la demi-vie de l'héparine)²⁵⁻²⁷.

B. Anticoagulation régionale au citrate

1. Le citrate

L'acide citrique ($C_6H_8O_7$) a été découvert par l'alchimiste persan Jabir Ibn Hayyan (VIIIe siècle). Il fut isolé en 1784 par le chimiste suédois Carl Wilhelm Scheele qui le cristallisa à partir du jus de citron.

L'acide citrique est un triacide faible de masse molaire 192g/mol.



Il se transforme en citrate en présence de bicarbonate selon la réaction suivante :



C'est un composé « naturel » de tout organisme vivant jouant un rôle central dans le métabolisme cellulaire. Il est le premier intermédiaire du **cycle de Krebs** (= cycle de l'acide citrique), situé dans les mitochondries. Sa concentration plasmatique varie de **0.05 à 0.1mM**. Le citrate est principalement métabolisé dans le **foie, les muscles et les reins** (tissus riches en mitochondries) selon l'ensemble des réactions successives ci-dessous :

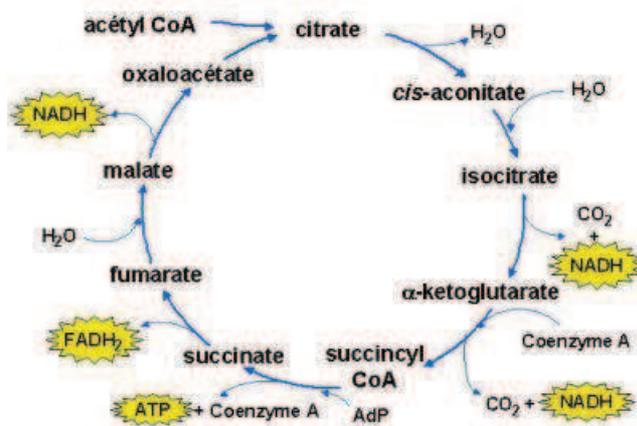


Figure 4 : Cycle de Krebs [3]

Il est utilisé dans de nombreux domaines notamment :

- Dans l'industrie alimentaire en tant qu'additif alimentaire (E330) acidifiant (boissons gazeuses par exemple).
- Dans la vie quotidienne en tant que détartrant et complexant de métaux dans les eaux dures.
- En médecine, il est utilisé comme **anticoagulant** permettant de chélater le calcium et le rendre indisponible pour la cascade de coagulation. En effet, le citrate chélate le calcium sous forme de citrate de calcium, entraînant une diminution de la calcémie ionisée du patient. Or le calcium ionisé est indispensable à la cascade de la coagulation (figure 5). Si la valeur du calcium ionisé devient inférieure à 0,4 mmol/L, le sang devient incoagulable²⁸ (figure 6).

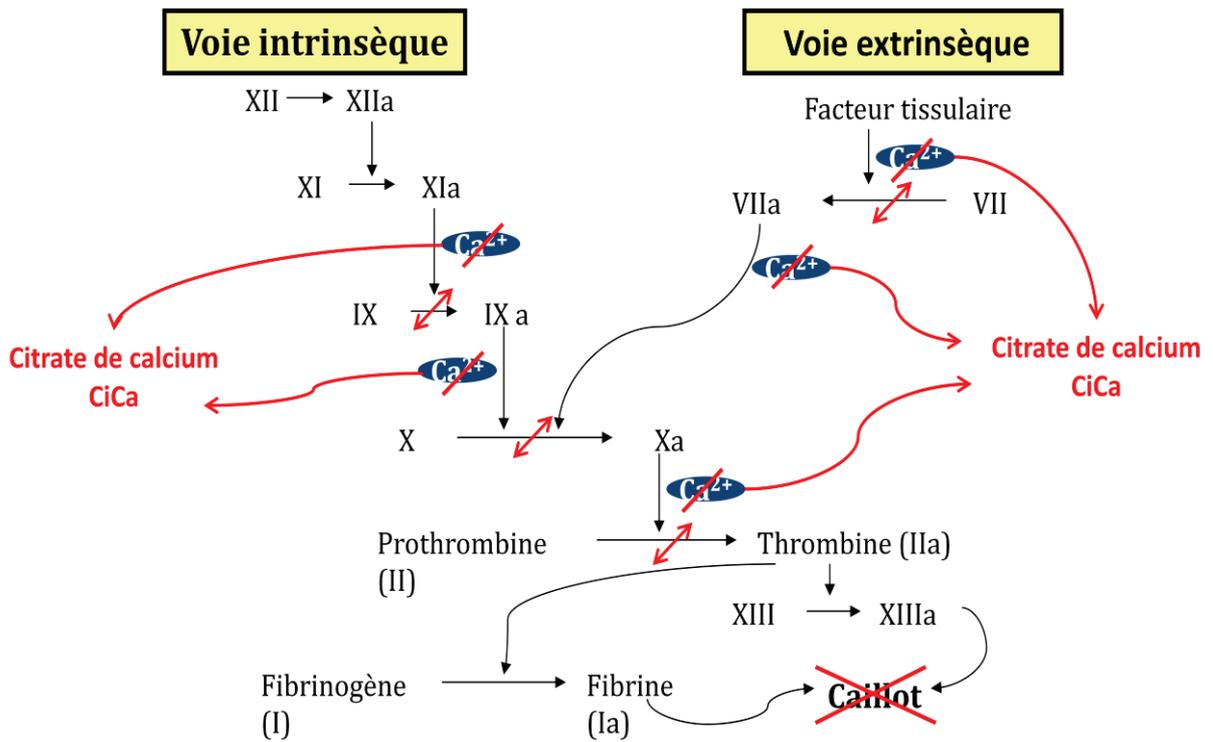


Figure 5 : Blocage de la cascade de coagulation par le citrate [4]

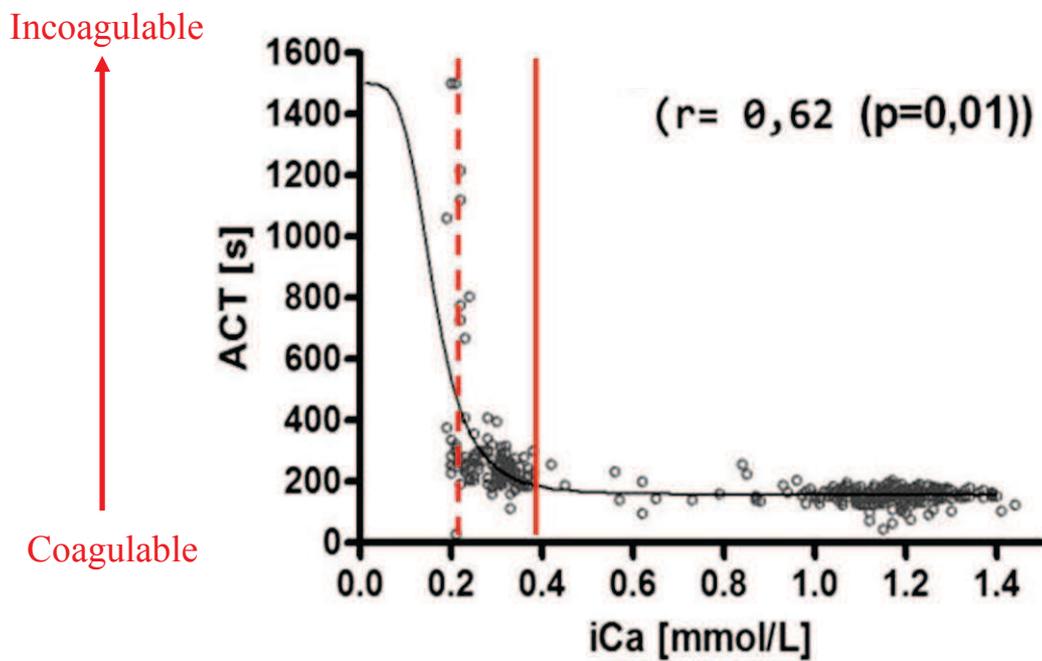


Figure 6 : Evolution de la coagulation sanguine en fonction de la calcémie ionisée (iCa) [5]

2. Technique d'anticoagulation loco-régionale au citrate « classique »^{20,29-37}

La technique d'anticoagulation loco-régionale au citrate a été décrite pour la première fois en 1961 par Morita et al³⁸. Elle est appliquée à l'hémodialyse intermittente en 1983 par Pinnick et al³⁹ et décrite en hémodialyse continue en 1990 par Mehta et al⁴⁰.

Cette technique consiste à injecter dans la ligne artérielle de la CEC une solution contenant du citrate à un débit proportionnel au débit sanguin circulant de façon à obtenir une concentration plasmatique adéquate (de l'ordre de 4 mmol de citrate par litre de sang traité)^{36,37}. Il semble qu'à ces concentrations, la calcémie ionisée en sortie de dialyseur (iCa_{sortie}) est en deçà de 0,4mM permettant une anticoagulation efficace de la CEC (figure 7).

En hémodialyse loco-régionale au citrate « classique », deux types de dialysat sont proposés :

- **un dialysat sans calcium**. En provoquant une diminution supplémentaire de la calcémie ionisée lors du passage du sang dans le dialyseur (en raison d'un transfert diffusif de calcium du sang vers le dialysat qui n'en contient pas), on améliore la prévention de la coagulation dans le circuit extracorporel. Une réinjection de calcium dans la ligne veineuse est indispensable en raison de la perte importante de calcium (sous forme ionisée et sous forme liée au citrate)³¹.
- **un dialysat conventionnel (contenant du calcium)** : cette modalité est plus facile à mettre en œuvre, car elle évite la réinjection de calcium. Cependant, en raison de la recalcification du sang dans le dialyseur (zone d'activation de la coagulation), la prévention de la coagulation dans le circuit extracorporel est moins bonne et il est nécessaire d'augmenter, souvent de manière arbitraire et peu fiable, la quantité de citrate apportée dans le sang⁴¹.

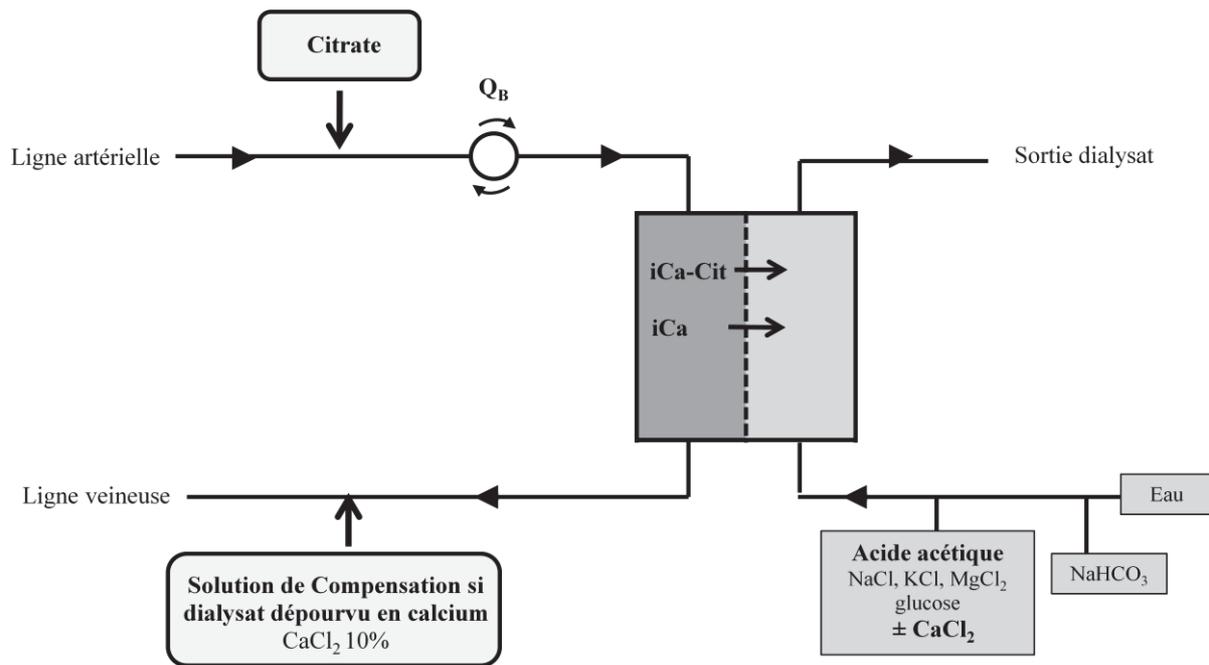


Figure 7 : Technique d'anticoagulation loco-régionale au citrate "classique"

L'anticoagulation au citrate reste délicate à mettre en oeuvre en hémodialyse. En effet, les quantités de citrate et de calcium à injecter sont difficiles à déterminer de façon précise car elles dépendent de nombreux paramètres (débit sanguin, type et surface du dialyseur utilisé) influençant le transfert de calcium à travers la membrane du dialyseur.

Notre projet de recherche consiste à essayer de **simplifier la technique d'anticoagulation régionale au citrate** en utilisant un dialysat contenant lui-même du citrate. La technique est détaillée dans la suite du projet.

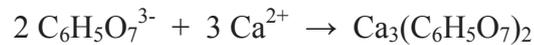
C. Dialysat contenant du citrate

Le principe du dialysat au citrate (Citrasate®, laboratoires Hemotech, Toulouse) est de remplacer les 3 à 4 mEq/l d'acide acétique par une quantité à peu près équivalente (en mEq/l) d'acide citrique $H_3C_6H_5O_7$ (noter que 3 mEq/l de ce tri-acide correspondent à 1 mmol/l).

Le dialysat au citrate (Citrasate® 460), une fois reconstitué avec le concentré bicarbonate et l'eau, a la composition suivante (à la dilution nominale) : Citrate 0,8mM, acétate 0,3mM, Na^+ 140mM, K^+ 2mM, Ca^{2+} 1,5mM, Mg^{2+} 0,5mM, HCO_3^- 37mM, Cl^- 106mM.

L'adjonction d'acide citrique dans le dialysat a pour effet, non seulement de provoquer l'acidification recherchée en formant du $CO_{2dissous}$, mais aussi de diminuer la teneur en

calcium ionisé (et aussi en magnésium ionisé) du dialysat. La concentration totale en calcium et en magnésium ne s'en trouve pas modifiée. On note que 1 mmol (soit 3 mEq) de l'ion trivalent citrate est capable de chélater 3 mEq (soit 1,5 mmol) d'ions divalents (Ca^{2+} ou Mg^{2+}) en citrates solubles de calcium $\text{Ca}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2$ et de magnésium selon la réaction suivante (avec le calcium pris pour exemple) :



La diminution de la concentration du calcium (d'environ 0,5 mmol/l) et du magnésium ionisés dans le dialysat a pour effet de diminuer le risque de précipitation des carbonates. Elle induit un transfert diffusif du calcium ionisé du patient vers le dialysat provoquant ainsi une diminution du calcium ionisé dans le sang circulant au sein du dialyseur. Cette diminution n'est pas suffisante pour provoquer une véritable anticoagulation, mais elle tendrait à réduire le colmatage des pores permettant ainsi une réduction des besoins en héparine et une meilleure épuration de l'urée et de la β 2-microglobuline^{42,43}.

Au niveau du patient, le bilan calcique et magnésique semble légèrement plus faible lors d'une séance avec un dialysat à l'acide citrique comparé à un dialysat à l'acide acétique de même teneur en calcium⁴⁴. Cette constatation devrait logiquement conduire à augmenter légèrement la concentration en calcium des dialysats au citrate.

Concernant la calcémie ionisée du patient, on observe habituellement une diminution de 0,1 à 0,3 mmol/l au cours d'une séance avec un dialysat à l'acide citrique⁴⁴ (mêmes constatations lors de l'utilisation d'un dialysat à l'acide acétique enrichi en citrate de sodium⁴⁵). Cette diminution n'est pas suffisante pour provoquer une anticoagulation générale du patient (puisque la calcémie ionisée reste nettement supérieure à 0,4mmol/L).

Le citrate de calcium est métabolisé en bicarbonate et en calcium selon l'ensemble de réactions du cycle de Krebs dont le bilan peut être résumé ainsi :



On observe alors une augmentation de la calcémie ionisée 30 à 60 minutes après la fin de la séance, temps nécessaire pour le métabolisme principalement hépatique des complexes citrate-calcium par le patient.

Pour obtenir une véritable anticoagulation au sein du dialyseur, nous proposons d'utiliser un dialysat au citrate, en utilisant une formule spécifique sans calcium. Le dialysat sera également dépourvu de magnésium afin d'éviter la formation de citrate de magnésium. La présence de ce complexe diminuerait la concentration de citrate disponible

pour chélater le calcium ionisé du sang et diminuerait donc l'effet anticoagulant. Dans ces conditions, il est nécessaire, en raison de la fuite de magnésium du patient vers le dialysat qui n'en contient pas, d'injecter dans la ligne veineuse non seulement du calcium, mais aussi du magnésium comme cela est préconisé par Janssen et al ^{36,37}.

D. Situation actuelle du sujet de recherche et travaux déjà effectués par l'équipe dans ce domaine

Une nouvelle technique permettant une simplification de l'anticoagulation loco-régionale au citrate a été mise au point dans le cadre du DEA de génie biomédical soutenu à l'Université Technologique de Compiègne par Christophe RIDEL en 2002 et ayant fait l'objet d'une publication dans Blood Purification en 2005 ⁴⁶.

Cette simplification a été développée dans le cadre d'une technique particulière d'hémodialyse (appelée DuoCart-Biofiltration) parce que cette technique présentait l'intérêt d'utiliser un dialysat sans potassium, sans calcium ni magnésium, ce qui nécessite donc de réinjecter ces cations dans le sang du patient en sortie du dialyseur. La simplification proposée consistait en une détermination automatique de la quantité des cations à réinjecter. Elle reposait sur un asservissement du débit de réinjection de la solution de compensation contenant notamment le calcium et le magnésium à la valeur de dialysance ionique, reflet de la clairance de l'urée et des molécules de faible poids moléculaire non contenues dans le dialysat (tels les ions calcium et magnésium) et mesurée à intervalles réguliers de manière totalement automatique par le moniteur d'hémodialyse.

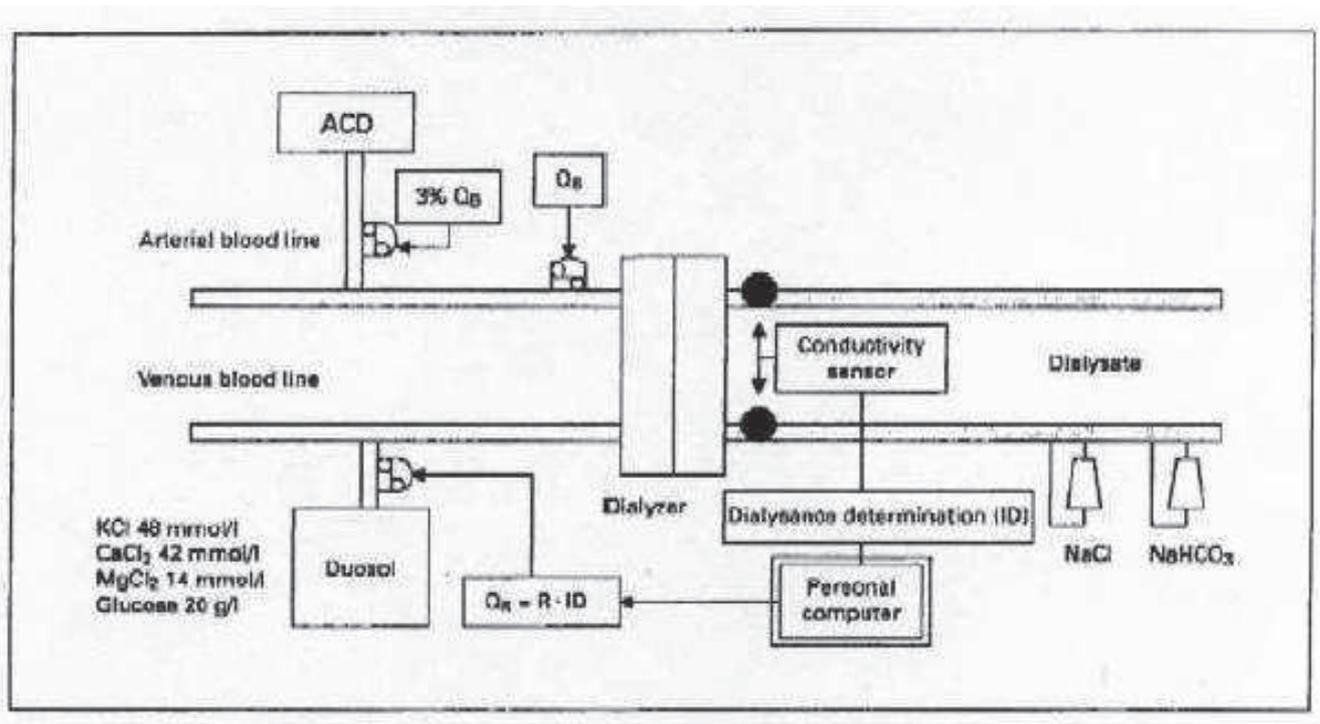


Figure 8 : Technique d'anticoagulation loco-régionale au citrate en technique de duoCart-biofiltration [6]

Abréviations : ACD : solution contenant du citrate trisodique et de l'acide citrique ; DUOSOL : solution de compensation (KCl, CaCl₂, MgCl₂, glucose) ; Q_R : débit de réinjection

Cette nouvelle procédure simplifiée d'anticoagulation régionale au citrate s'est avérée à la fois sûre et efficace. Sûre puisqu'aucune correction du débit de réinjection n'a du être réalisée au cours des séances d'hémodialyse et que l'évolution des paramètres biologiques dans le sang des patients notamment la calcémie ionisée était comparable à la technique d'hémodialyse conventionnelle (avec bain de dialyse contenant 1,75 mmol/l de calcium et 2mmol/l de potassium); efficace puisque les tests de coagulation ont montré une anticoagulation efficace au niveau du dialyseur et qu'il n'a pas été observé plus de caillottage du circuit de CEC par rapport à la technique d'hémodialyse conventionnelle avec injection d'HBPM.

Cependant, le développement de cette procédure a été ralenti en raison de plusieurs difficultés, en particulier :

1. La nécessité d'utiliser un générateur équipé spécialement pour la technique de DuoCart-Biofiltration reposant sur l'utilisation d'un dialysat fabriqué uniquement à partir de deux cartouches de poudre (une cartouche de chlorure de sodium et une cartouche de bicarbonate de sodium).

2. L'utilisation d'un dialysat sans potassium (et sans glucose) nécessitant donc l'adjonction de potassium (et de glucose) dans la solution de compensation contenant le calcium et le magnésium ; la réinjection de potassium dans la ligne veineuse a fait l'objet de nombreuses craintes bien que les résultats aient été complètement rassurants.
3. La persistance d'une injection de citrate sur la ligne artérielle de la CEC.

Notre projet consiste à mettre en place une technique d'anticoagulation régionale au citrate permettant de surmonter ces difficultés :

- en utilisant un dialysat obtenu de manière classique à partir d'une cartouche de bicarbonate de sodium et d'un concentré liquide contenant du potassium et du glucose, ce qui permet d'utiliser un moniteur d'hémodialyse habituel disposant d'une mesure de la dialysance ionique et ce qui évite de perfuser du potassium dans la ligne veineuse.

- d'éviter, si possible, l'injection de citrate dans la ligne artérielle en utilisant un dialysat contenant directement du citrate (le concentré liquide utilisé contiendra de l'acide citrique qui sera transformé en citrate en présence de bicarbonate).

III. METHODOLOGIE

L'étude a débuté dans le centre d'hémodialyse du centre hospitalier Pasteur Vallery-Radot de l'AURA situé à l'hôpital Notre Dame de Bon Secours (Paris 14^{ème}) et a été poursuivie dans le centre d'hémodialyse du CHU de Rouen entre novembre 2011 et septembre 2012.

C'est une étude de faisabilité comportant deux phases :

1. Description précise du protocole présenté ci après avec adaptation de la modélisation cinétique, calculs des différents débits d'injection et mise en place en clinique.
2. Réalisation de cinquante séances d'anticoagulation loco-régionale au citrate en hémodialyse conventionnelle avec cette technique chez des patients insuffisants rénaux terminaux.

A. Principes et description générale de la technique

Les séances d'hémodialyse avec la technique d'anticoagulation régionale au citrate « classique » sont réalisées en utilisant de façon courante un dialysat sans calcium ni magnésium. Nous avons remplacé le dialysat à l'acide acétique, habituellement utilisé, par un dialysat à l'acide citrique. Le remplacement de l'acide acétique par un autre acide est de plus en plus fréquent en hémodialyse conventionnelle afin de diminuer les effets secondaires liés à l'acétate. Dans le cas d'un concentré à l'acide citrique, on observe un transfert diffusif de citrate du dialysat vers le sang du patient. La quantité de citrate à injecter sur la ligne artérielle devrait alors être moindre, voire nulle en raison de ce transfert diffusif au sein du dialyseur (figure 9).

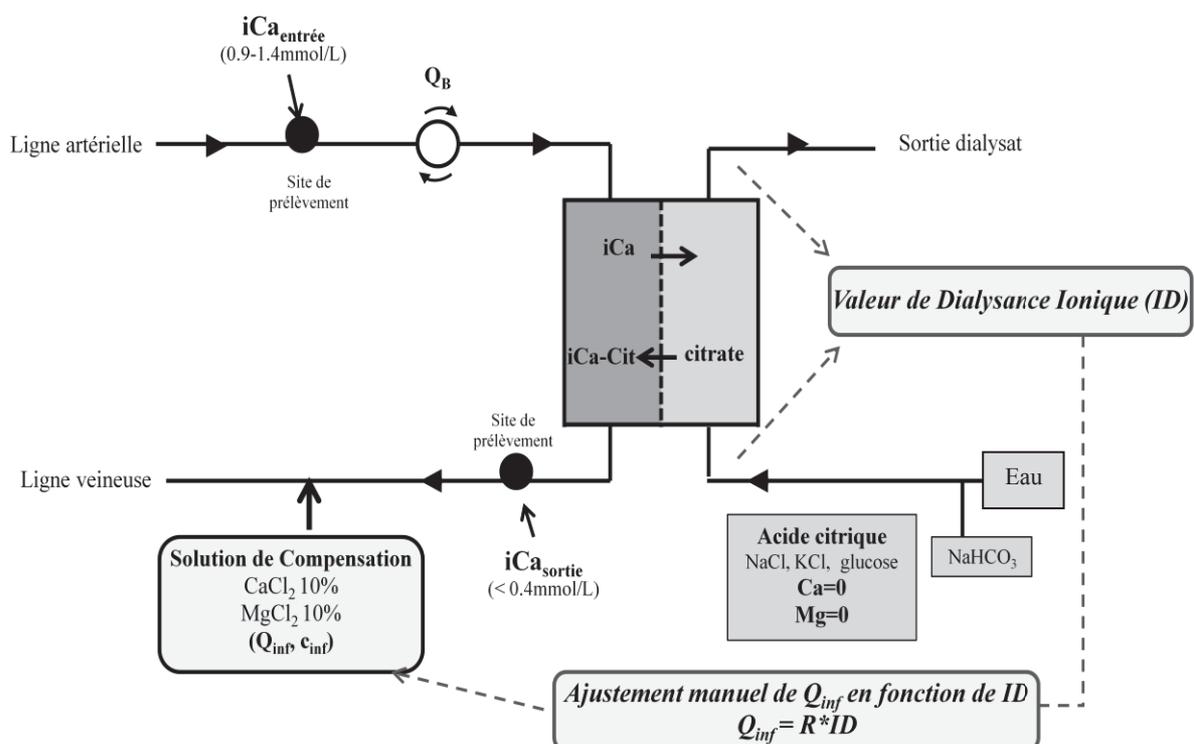
En absence de calcium et de magnésium dans le dialysat, le citrate est entièrement disponible pour chélater les cations divalents du sang permettant ainsi une diminution de la calcémie ionisée au sein du dialyseur. Celle-ci est encore diminuée par le transfert diffusif de calcium du sang vers le dialysat dépourvu de calcium. La calcémie ionisée en sortie de dialyseur (iCa_{sortie}) est monitorée dès la 30^{ème} minute après le début de la séance, de façon à s'assurer que les concentrations obtenues sont bien en deçà de 0,4mM (seuil où l'anticoagulation est effective). Si la valeur de la calcémie ionisée est supérieure à 0,4mM, une injection de citrate sur la ligne artérielle est mise en place. Ce protocole permet ainsi d'injecter les plus petites doses de citrate indispensables à la réalisation d'une anticoagulation régionale efficace, tout en prenant en compte le citrate apporté par le transfert diffusif au sein du dialyseur.

En sortie de dialyseur, il est indispensable de réinjecter une solution de compensation de chlorure de calcium (CaCl_2) et de magnésium (MgCl_2) dont la quantité est adaptée, selon la modélisation, à la valeur mesurée de la dialysance ionique toutes les 20 à 30 minutes comme détaillé ci après. Des mesures répétées de la calcémie ionisée du patient prélevées à l'entrée du dialyseur ($i\text{Ca}_{\text{entrée}}$) sont réalisées toutes les heures pour s'assurer que les valeurs restent dans les limites acceptables de 0,9 à 1,4mmol/L. Dans le cas contraire, les débits sont corrigés de manière à restaurer des valeurs de $i\text{Ca}_{\text{entrée}}$ normales.

En résumé, pour que cette technique soit sûre et efficace, il faut :

- Que la **calcémie ionisée de sortie de dialyseur ($i\text{Ca}_{\text{sortie}}$)** soit inférieure à 0,4mmol/L. Cette valeur $i\text{Ca}_{\text{sortie}}$ reflète l'efficacité de l'anticoagulation régionale au niveau du circuit (dialyseur et ligne veineuse de la CEC) où le sang doit être rendu incoagulable.
- Que la **calcémie ionisée prélevée sur la ligne artérielle à l'entrée du dialyseur, correspondant à la valeur de $i\text{Ca}$ du patient ($i\text{Ca}_{\text{entrée}}$)** soit dans les limites physiologiques pour ne pas faire encourir de risque de complications d'hypo ou d'hypercalcémie au patient. Le sang du patient garde donc des propriétés de coagulation normales.

Figure 9 : Schéma de la technique d'anticoagulation régionale au citrate avec dialysat au citrate



B. Objectifs de l'étude et critères de jugement

1. Objectif primaire

❖ Evaluer l'efficacité de la technique

Critère de jugement : taux de succès des séances en RCA (pourcentage de séances menées au terme de 240 min) sans perte du circuit de dialyse ni nécessité de restituer la CEC prématurément.

2. Objectifs secondaires

❖ Evaluer l'efficacité de la technique

Critères de jugement :

- Valeur de iCa_{sortie} à 30 minutes. *Ce paramètre permet d'adapter les quantités de citrate à injecter si besoin sur la ligne artérielle pour obtenir des iCa_{sortie} en deçà de 0,4mmol/L.*
- Nécessité ou non d'injecter du citrate sur la ligne artérielle et dose moyenne de citrate injectée par séance de dialyse permettant d'obtenir une valeur de iCa_{sortie} entre 0,2mmol/L et 0,4mmol/L.
- Valeur de iCa_{sortie} en fin de séance.

❖ Evaluer la fiabilité et la tolérance de la technique

Critères de jugement :

- Valeurs mesurées de la dialysance ionique (DI) toutes les 15 à 30 minutes. *Ce paramètre permet de réajuster les débits des solutions de chlorure de calcium et magnésium.*
- Doses cumulées de calcium et magnésium réinjectées au cours de la séance comparativement aux doses théoriques calculées.
- Calcémie ionisée du patient ($iCa_{\text{entrée}}$) à 5 minutes puis toutes les heures permettant de corriger, si besoin, les débits de réinjection des solutions de $CaCl_2$ et de $MgCl_2$.
- Nombre nécessaire d'ajustements des débits de réinjection des solutions de $CaCl_2$ et $MgCl_2$ en cas des non conformités des $iCa_{\text{entrée}}$ (0,90-1,4 mmol/L).
- Evolution sur la séance de la bicarbonatémie, le pH, la calcémie totale et ionisée et la magnésémie.

- Evaluation de la tolérance hémodynamique de la technique (pression artérielle et fréquence cardiaque), recueil des événements hémorragiques et des symptômes potentiellement liés à une intolérance au citrate (nausée, vomissement, douleurs abdominales,..) ou à une dyscalcémie.

❖ ***Comparer les séances en RCA à des séances contrôles (HDC avec héparine) :***

○ ***Sur des paramètres d'efficacité***

- Comparaison du score de coagulation de la CEC après rinçage en ligne.
- Evolution des valeurs de pressions dynamiques de la CEC mesurées par le générateur de dialyse sur les lignes artérielle et veineuse ainsi que les valeurs de pression transmembranaire.

○ ***Sur des paramètres de fiabilité***

- Comparer le bilan calcique et magnésique en fin de séance entre les 2 techniques.
- Comparer les temps d'hémostase des points de ponction de l'abord artério-veineux.

○ ***Sur des paramètres d'efficacité en termes d'épuration***

- Comparaison des pourcentages de réduction de l'urée, des Kt/V daugirdas 2^{ème} génération.
- Comparaison des pourcentages de réduction de la β 2microglobuline et de la phosphatémie.

C. Schéma de l'étude

La première phase d'étude a consisté à développer la technique en réalisant **28 séances à $Q_B=300\text{mL}/\text{min}$** . Deux groupes de réinjection (groupe 1 et groupe 2) ont été déterminés (chaque patient étant son propre témoin). Le **groupe 1** correspond au groupe pour lequel la réinjection de calcium pendant la séance de RCA est réalisée selon le modèle cinétique qui vise à obtenir une balance calcique en fin de dialyse **équivalente** à la balance calcique d'une séance en HDC avec un dialysat contenant **1,5mM de calcium**. Le **groupe 2** correspond au groupe pour lequel la réinjection de calcium est réalisée selon le modèle cinétique qui vise à obtenir une balance calcique en fin de dialyse **équivalente** à la balance calcique d'une séance en HDC avec dialysat contenant **1,65mM de calcium**.

Vingt sept séances contrôles en hémodialyse conventionnelle (HDC) avec héparine ont été réalisées chez les mêmes patients afin de comparer et s'assurer de la fiabilité de la technique.

Par la suite, la technique a été étendue et réalisée à $Q_B=350\text{mL}/\text{min}$ puis $400\text{mL}/\text{min}$, 22 séances supplémentaires ont été effectuées.

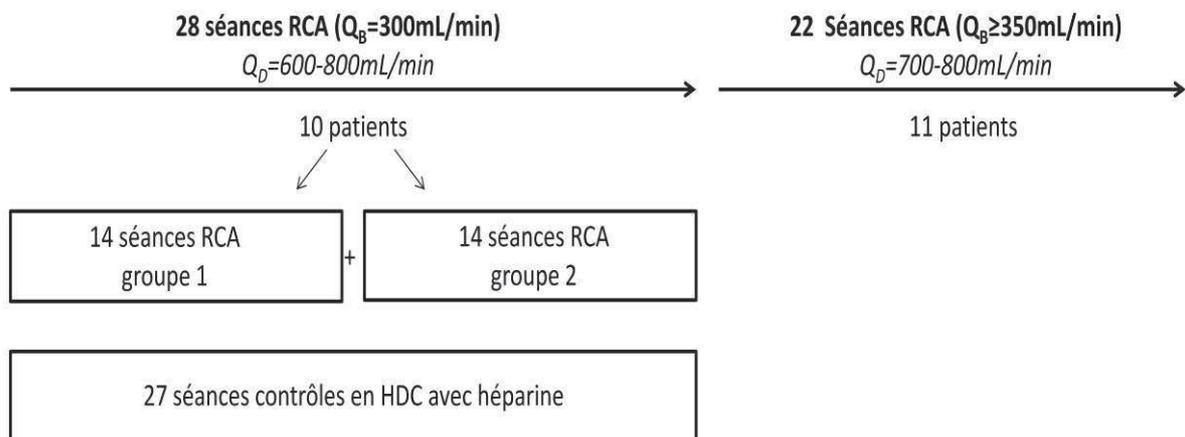


Figure 10 : Schéma de l'étude

D. Méthodologie : technique d'anticoagulation régionale au citrate

- **Technique / durée** : hémodialyse conventionnelle de 4h.
- **Générateurs de dialyse** : générateurs 5008 (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany), disposant d'une mesure automatique de la dialysance ionique (DI) toutes les 20 à 30 minutes et permettant d'utiliser un dialysat à l'acide citrique.



Figure 11 : Générateur 5008 [7]

- **Dialysat** : dialysat à l'acide citrique, dépourvu de cations divalents. Le dialysat est reconstitué par le générateur 5008 selon une préparation volumétrique au 1/45^{ème} par mélange du concentré acide Citrasate® 485 sans calcium ni magnésium (MTN, Allemagne) avec le concentré en poudre de bicarbonate de sodium habituel. **A la dilution nominale, le dialysat a la composition suivante : citrate 0,8 mM acétate 0,3 mM, sodium 140 mM, potassium 3 mM, chlore 103 mM, bicarbonate 37mM, glucose 5,5 mM.**



Figure 12 : Concentré à l'acide citrique [7]

- **Branchement et restitution** : Le branchement et la restitution sont réalisés en ligne comme le propose le générateur 5008. La purge au dialysat citrasate® 485 sans calcium ni magnésium impose de débiter la réinjection de calcium et magnésium de façon concomitante au démarrage de la pompe à sang.
- **Débits sang et dialysat** : des débits sang de 300, 350 et 400mL/min sont testés. Les débits dialysat sont compris entre 600 et 800mL/min.
- **Autres paramètres de dialyse** : le dialyseur, la température du dialysat, la conductivité en sodium et bicarbonate et les traitements restent inchangés pour chaque patient. L'ultrafiltration à réaliser au cours de la séance est basée sur la prise de poids interdialytique à laquelle on ajoute le volume infusé au cours de la séance par l'injection éventuelle de citrate sur la ligne artérielle. La réinjection de la solution de compensation sur la ligne veineuse n'est pas prise en compte car celle-ci est estimée à moins de 300mL sur la séance.
- **Au début de la séance de dialyse, le patient ne reçoit pas d'injection d'héparine.**

1. Injection de citrate sur la ligne artérielle (si nécessaire)

Elle est mise en route à partir de la 30^{ème} minute **seulement si la calcémie ionisée en sortie de dialyseur (iCa_{sortie}) est supérieure à 0,4 mmol/L**. On utilise pour cela une solution ACD-A (anticoagulant citrate dextrose-A) commercialisée par le laboratoire Fresenius Kabi (Bad Homburg, Germany). Cette solution est composée de 22g/L de citrate de trisodium ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 75mM), 7,3g/L d'acide citrique ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 38mM) et de 24,5g/L de dextrose ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 124mM). Le débit d'injection de la solution ACD-A est ajusté après mesure de la iCa_{sortie} selon le protocole détaillé ci dessous.

Le débit d'injection est proportionnel à la baisse de la calcémie ionisée souhaitée, déterminée par la différence entre la valeur de la iCa_{sortie} et la valeur de la calcémie permettant l'anticoagulation du sang (soit 0,4mmol/L). Nous nous sommes basés sur les données publiées par Jansen et al.^{36,37} montrant que pour obtenir une anticoagulation régionale au citrate efficace, c'est-à-dire pour faire passer la iCa_{sortie} de 1,3 à 0,4mmol/L (soit une baisse d'environ 0,9mmol/L), la concentration de citrate dans la CEC doit être de 3,4mmol par litre de sang soit un débit d'injection d'ACD-A de 3% du débit de pompe à sang. En respectant les règles de proportionnalité, nous avons donc déterminé les débits d'injection de la solution de citrate en fonction des différentes valeurs de iCa_{sortie} et du débit de pompe à sang.

Figure 13 : Tableau d'ajustement du débit d'injection de la solution de citrate sur la ligne artérielle en fonction des valeurs de calcémie ionisée mesurées en sortie de dialyseur (iCa_{sortie})

iCa _{sortie} (mM)	Baisse de iCa voulue (mM) (pour atteindre une iCa _{sortie} <0,4mmol/L)	[citrate] _{sang} voulue (mM)	Débit de la solution de citrate ACD-A à injecter (Q _{citrate} en mL/h)					
			Q _{citrate} en fonction du Q _b	Q _B 200mL/min	Q _B 250mL/min	Q _B 300mL/min	Q _B 350mL/min	Q _B 400mL/min
1,3	0,9	3,40	3,0%	361	451	542	632	722
1,2	0,8	3,02	2,7%	321	401	481	562	642
1,1	0,7	2,64	2,3%	281	351	421	491	562
1	0,6	2,27	2,0%	241	301	361	421	481
0,9	0,5	1,89	1,7%	201	251	301	351	401
0,8	0,4	1,51	1,3%	160	201	241	281	321
0,7	0,3	1,13	1,0%	120	150	180	211	241
0,6	0,2	0,76	0,7%	80	100	120	140	160
0,5	0,1	0,38	0,3%	40	50	60	70	80

2. Réinjection de la solution de compensation de chlorure de calcium et de magnésium

La solution de compensation contient 300 mM de calcium et 100 mM de magnésium.

Elle est reconstituée manuellement à partir de :

- 26 ampoules de 10mL de chlorure de calcium hexahydraté pur à 10% à la concentration standard de 100mg/mL (soit 18,3 mg/ml de calcium ce qui représente 456mM, NB : $PM_{Ca}=40g/mol$).
- 8 ampoules de 10mL de chlorure de magnésium hexahydraté 10% à la concentration de 100mg/mL (soit 12mg/ml de magnésium ce qui représente 492mM, NB $PM_{Mg}=24g/mol$).
- 6 ampoules de 10mL d'eau ppi stérile.

La réinjection est réalisée à l'aide d'un perfuseur électrique dont le **débit est déterminé et modifié manuellement après chaque mesure de la dialysance ionique en fonction du modèle cinétique** présenté ci-dessous.

Elle est débutée dès la mise en route de la pompe à sang, à un débit déterminé arbitrairement (en raison de l'absence de valeur de dialysance ionique mesurée disponible dans les premières 25 minutes de séance) :

- 63 mL/h si $Q_B = 300\text{mL/min}$
- 70 mL/h si $Q_B = 350\text{mL/min}$
- 75 mL/h si $Q_B = 400\text{mL/min}$

Le but de la modélisation cinétique est de déterminer précisément le débit de la solution de réinjection de calcium et magnésium (Q_{inf}) en fonction des valeurs de dialysance ionique mesurées (reflétant les pertes de calcium et magnésium au sein du dialyseur dues à l'absence de ces cations dans le dialysat) de façon à obtenir une balance calcique et magnésique équivalente en RCA et en HDC avec dialysat contenant du calcium et du magnésium. Ce modèle est similaire au modèle décrit par Ridet et al.⁴⁶

Figure 14 : Modélisation du débit de compensation de calcium et magnésium en fonction de la dialysance ionique

On prend pour exemple le calcium. Les concentrations en calcium dont il est question dans cet encadré sont les concentrations du calcium diffusible (calcium ionisé et citrate de calcium).

On fait l'hypothèse (très approximative) que la dialysance du citrate de calcium est égale à celle de l'ion calcium.

Objectif : Les quantités de calcium apportées doivent être équivalentes en HDC et RCA, ce qui signifie :

$$J_{HDC} = J_{RCA} \quad [1]$$

avec J_{HDC} , la quantité nette de calcium apportée par une séance d'hémodialyse conventionnelle en fin de dialyse et J_{RCA} , la quantité nette de calcium apportée par la technique d'anticoagulation régionale avec dialysat au citrate en fin de dialyse

➤ En hémodialyse conventionnelle avec dialysat contenant du calcium :

On suppose que la dialysance du calcium est égale à la dialysance ionique (partie I.D.)

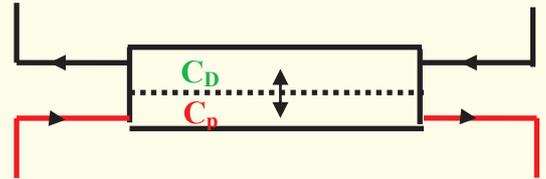
$$J_{HDC} = J_{Ca \text{ diffusé dialysat-sang}} - J_{Ca \text{ diffusé sang-dialysat}}$$

(on néglige les pertes de calcium liées à l'ultrafiltration)

$$J_{HDC} = DI \times C_D - DI \times C_p$$

$$J_{HDC} = DI (C_D - C_p) \quad [2]$$

avec C_D , la concentration en calcium dans le dialysat (mM) et C_p , le calcium diffusible plasmatique (mM)



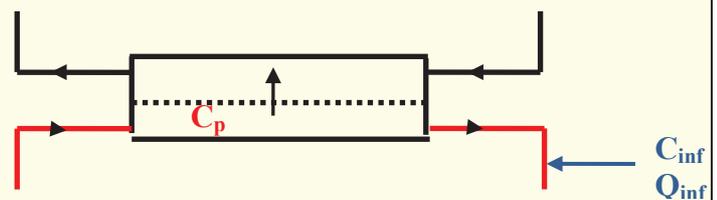
➤ En technique d'anticoagulation au citrate avec dialysat au citrate sans calcium :

On suppose que la clairance du calcium est égale à la dialysance ionique (partie I.D.)

$$J_{RCA} = J_{Ca \text{ infusé}} - J_{\text{sang-dialysat}} \quad (\text{on néglige les pertes de calcium liées à l'ultrafiltration})$$

$$J_{RCA} = Q_{inf} \times C_{inf} - DI \times C_p \quad [3]$$

avec Q_{inf} le débit d'injection de la solution de compensation et C_{inf} la concentration en calcium de la solution de compensation



➤ D'après les équations [1], [2] et [3], on obtient :

$$DI (C_D - C_p) = Q_{inf} \times C_{inf} - DI \times C_p$$

$$C_D = C_{inf} \times \frac{Q_{inf}}{DI}$$

D'où, $Q_{inf} = \frac{C_D}{C_{inf}} \times DI$

Ainsi, le débit de réinjection est déterminé de façon à maintenir le ratio $R = Q_{inf}/DI$ à une valeur fixe, valeur dépendant de la concentration en calcium/magnésium de la solution de compensation (c_{inf}) et de la concentration en calcium/magnésium du dialysat que nous aurions choisi pour le patient en hémodialyse conventionnelle (c_D pouvant varier habituellement pour le calcium de 1,25 à 1,75mM et pour le magnésium de 0,5 à 0,75mM en hémodialyse chronique).

Etant donné que la solution de compensation contient 300mM de Ca^{2+} , le ratio R est égal à 1/200 pour $c_D=1.5mM$ et 1/180 pour $c_D=1.65mM$. Par conséquent, pendant une séance en RCA, le débit d'injection de la solution de compensation Q_{inf} devrait être fixé à :

- $Q_{inf} = DI/200$ pour réaliser une séance RCA **équivalente** à une séance en HDC avec **dialysat contenant 1,5mM de Ca^{2+}** .
- $Q_{inf} = DI/180$ pour réaliser une séance RCA **équivalente** à une séance en HDC avec **dialysat contenant 1,65mM de Ca^{2+}** .

Etant donné que la solution de compensation contient 100mM de Mg^{2+} , les séances de RCA sont équivalentes à des séances en HDC avec dialysat à 0,5mM et 0,58mM pour les ratios de 1/200 et 1/180 respectivement.

Au cours de la première phase d'étude (28 séances RCA à $Q_B = 300mL/min$), 2 groupes de réinjection sont déterminés. Chaque patient est son propre témoin et bénéficie :

- d'une ou deux séances avec Q_{inf} déterminé selon le ratio $R = 1/200$ (**groupe 1**)
- d'une ou deux séances avec Q_{inf} déterminé selon le ratio $R = 1/180$ (**groupe 2**).

Dans la deuxième phase d'étude (22 séances RCA à $Q_B \geq 350mL/min$), le Q_{inf} est uniquement adapté selon le ratio $R = 1/200$ (équivalent à une séance HDC avec dialysat à 1,5mM de calcium et 0,5mM de magnésium).

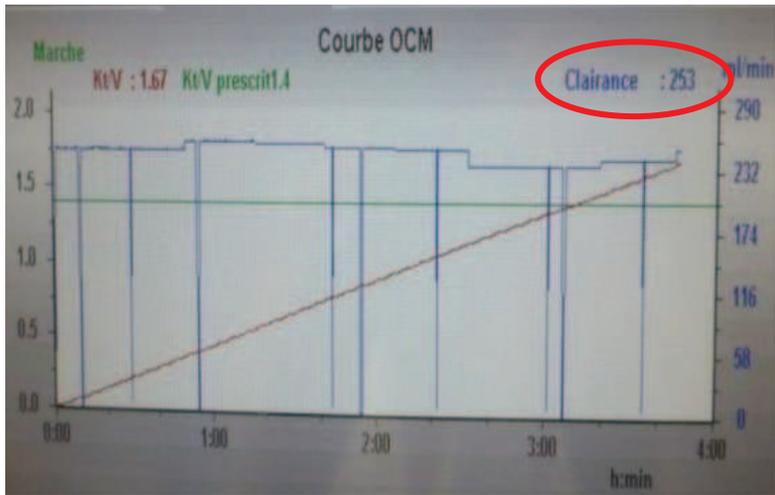
Des mesures de la $iCa_{entrée}$ (équivalente à la iCa du patient) à 5 minutes puis toutes les heures permettent de s'assurer que les valeurs restent comprises entre 0,90 et 1,40 mmol/L. Si les cibles ne sont pas obtenues, la réadaptation de la réinjection ne suivra plus la modélisation cinétique. Toute correction des débits de réinjection signifie que l'on ne respecte plus les débits établis par la modélisation ci-jointe.

Tableau 1 : Adaptation des débits de réinjection de la solution de compensation en fonction des valeurs de dialysance ionique

Dialysance ionique (mL/min)	Débit de solution de compensation $Q_{inf} = DI \times 1/200$ (mL/h) <i>Equivalent HDC dialysat 1,5mM de Ca^{2+} et 0,5mM de Mg^{2+}</i>	Débit de solution de compensation $Q_{inf} = DI \times 1/180$ (mL/h) <i>Equivalent HDC dialysat 1,65mM de Ca^{2+} et 0,58mM de Mg^{2+}</i>
50	15	17
60	18	20
70	21	24
80	24	27
90	27	30
100	30	33
110	33	37
120	36	40
130	39	43
140	42	46
150	45	50
160	48	53
170	51	57
180	54	60
190	57	63
200	60	66
210	63	70
220	66	73
230	69	77
240	72	80
250	75	83
260	78	87
270	81	90
280	84	93
290	87	97
300	90	100

Si le patient présente des signes en faveur d'une hypocalcémie tels que des paresthésies de la langue et des extrémités ou des crampes ou douleurs lombaires, une mesure de la $iCa_{entrée}$ supplémentaire est réalisée et une ampoule de chlorure de calcium 10% est injectée si besoin sur la ligne veineuse sur 15 à 20 minutes avec contrôle de la $iCa_{entrée}$ après injection.

EN PRATIQUE



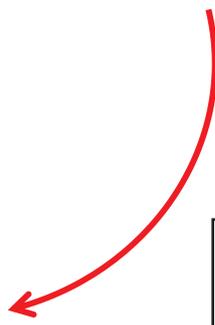
Valeur de dialysance ionique



Adaptation Q_{inf}



Réinjection solution de compensation sur ligne veineuse



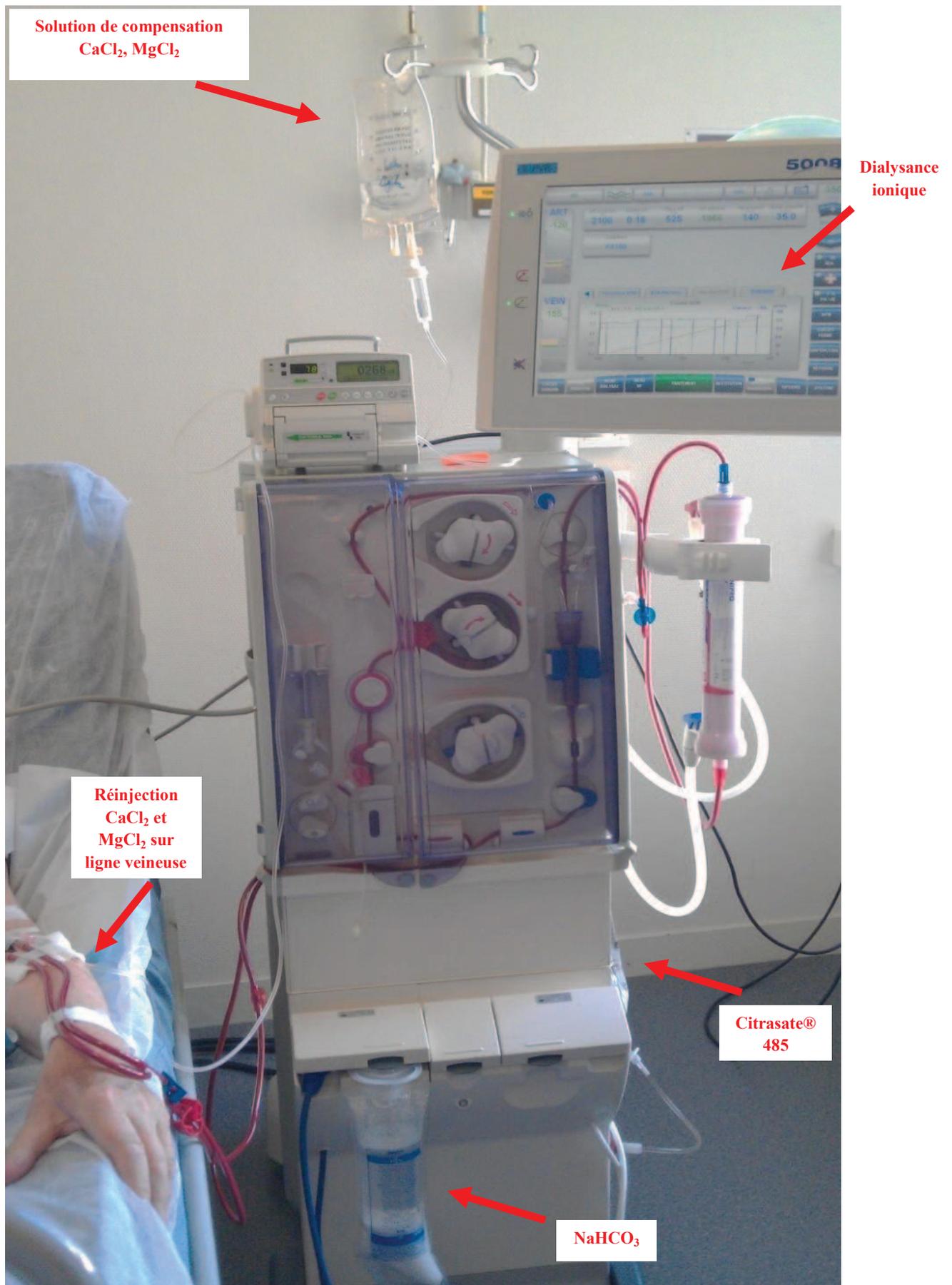


Figure 15 : Ensemble du dispositif d'anticoagulation loco-régionale au citrate [7]

E. Technique d'hémodialyse conventionnelle avec héparine

- **Technique / durée** : hémodialyse conventionnelle de 4h.
- **Générateurs de dialyse** : générateurs 5008 (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany).
- **Dialysat** : dialysat à l'acide acétique contenant du calcium et magnésium. Il est reconstitué par le générateur 5008 selon une préparation volumétrique au 1/45^{ème} par mélange du concentré acide Clear Flex® (Baxter Healthcare SA, Zurich, Swiss) avec le concentré en poudre de bicarbonate de sodium habituel.
A la dilution nominale, le dialysat a la composition suivante : acétate 3 mM, sodium 138 mM, potassium 3 mM, chlore 109 mM, calcium 1,5mM, magnésium 0,5mM, bicarbonate 35mM, glucose 5,5 mM.
- **Branchement et restitution** : Le branchement et la restitution sont réalisés en ligne comme le propose le générateur 5008.
- **Débits sang et dialysat** : débit sang de 300mL/min, débit dialysat 600mL/min.
- **Autres paramètres de dialyse** : le dialyseur, la température du dialysat, la conductivité en sodium et bicarbonate et les traitements restent inchangés pour chaque patient et identiques aux paramètres des séances réalisées en RCA. L'ultrafiltration à réaliser au cours de la séance est basée sur la prise de poids interdialytique.
- **Au début de la séance de dialyse, une injection d'héparine de bas poids moléculaire (enoxaparine LOVENOX®, Aventis, France) est réalisée sur la ligne artérielle à la dose usuelle utilisée pour le patient.**

F. Critères de sélection

L'étude est réalisée chez des patients hémodialysés chroniques ayant donné leur accord pour participer à l'étude après avoir été informés :

1. Critères d'inclusion

- Age > 18ans
- Patient dialysé en biphoncture sur abord artério-veineux (fistule native ou goretex) ou sur cathéter double lumière (cathéter provisoire ou tunnélisé).

2. Critères d'exclusion

- Présence de troubles de l'hémostase ou de la coagulation:
 - Double anti-agrégation plaquettaire,
 - Thrombopénie sévère $<100000/\text{mm}^3$
 - Anticoagulant oral ou injectable (héparine, anti-vitamine K,..)
 - Insuffisance hépatique sévère (TP<30%)
 - Déficit ou mutation connue des facteurs de coagulation
- Insuffisance respiratoire chronique appareillée
- Pathologie intercurrente aiguë
- Intolérance au citrate connue
- Grossesse
- Sérologies VIH ou VHC positives.

G. Recueil des données cliniques et biologiques

1. Données cliniques

La pression artérielle et la fréquence cardiaque sont relevées toutes les 30 min. Tous les symptômes potentiellement liés à une intolérance au citrate (nausées, vomissements..), à une dyscalcémie ou dysmagnésémie sont notés.

La dialysance ionique est mesurée automatiquement par le générateur toutes les 25 min et recueillies pour adapter manuellement le Q_{inf} en temps réel.

Les pressions de la CEC (pressions artérielles et veineuses) et les pressions transmembranaires sont mesurées en temps réels par le générateur de dialyse et recueillies toutes les 30 minutes.

Le degré de fibrine et la formation de caillots dans la CEC, le dialyseur et le piège à bulles veineux sont évalués selon un indice visuel (score GTI : global thrombosis index) après rinçage en ligne de la CEC (de 0 à 3).

Score GTI	clair	Formation de fibrine	caillots
Lignes	0	0.5	1
Dialyseur	0	0.5	1
Piège à bulles veineux	0	0.5	1
Total : GTI			3

Tableau 2 : Indice de thrombose de la CEC

Le temps d'hémostase des points de ponction en fin de séance de dialyse est mesuré après compression manuelle pour les patients porteur d'un abord artério-veineux. Les sites de ponction sont inspectés à 3 minutes puis chaque minute jusqu'à ce que le saignement soit tari.

2. Données biologiques

Pour évaluer l'efficacité de la technique, les iCa_{sortie} sont mesurées à 30 minutes puis à la fin de séance (240min) sur le site de prélèvement de la ligne veineuse en sortie de dialyseur.

Pour s'assurer de la fiabilité de la technique, les $iCa_{\text{entrée}}$ et le pH sont mesurés à 5, 60, 120, 180 et 240 minutes sur le site de prélèvement de la ligne artérielle en entrée de dialyseur. Tous ces dosages sont effectués en temps réel par l'appareil IRMA Trupoint system (Diametrics Medical Inc., St Paul, Minn., USA) (figure 16).



Figure 16 : Appareil IRMA Trupoint [7]

Des échantillons de sang sont prélevés selon les recommandations KDOQI ⁴⁷ avant et après séances de dialyse pour mesurer les concentrations plasmatiques de bicarbonate, de calcium total, de magnésium, de citrate. L'urée, la créatinine, les phosphates, la β 2-microglobuline sont dosés dans le même temps afin de calculer les doses normalisées de dialyse (Kt/V daugirdas seconde génération) et les pourcentages de réduction plasmatiques ($RR \% = 100 \times (1 - (cp/cp_0))$), où cp_0 et cp sont les concentrations du soluté au début et à la fin de la séance de dialyse) de l'urée, la créatinine, les phosphates, la β 2-microglobuline (la β 2-microglobuline post-dialytique est corrigée au taux d'ultrafiltration selon l'équation de Bergström).

H. Déroulement d'une séance de dialyse

Ce schéma résume le déroulement d'une séance en RCA telle qu'elle est décrite dans le protocole :

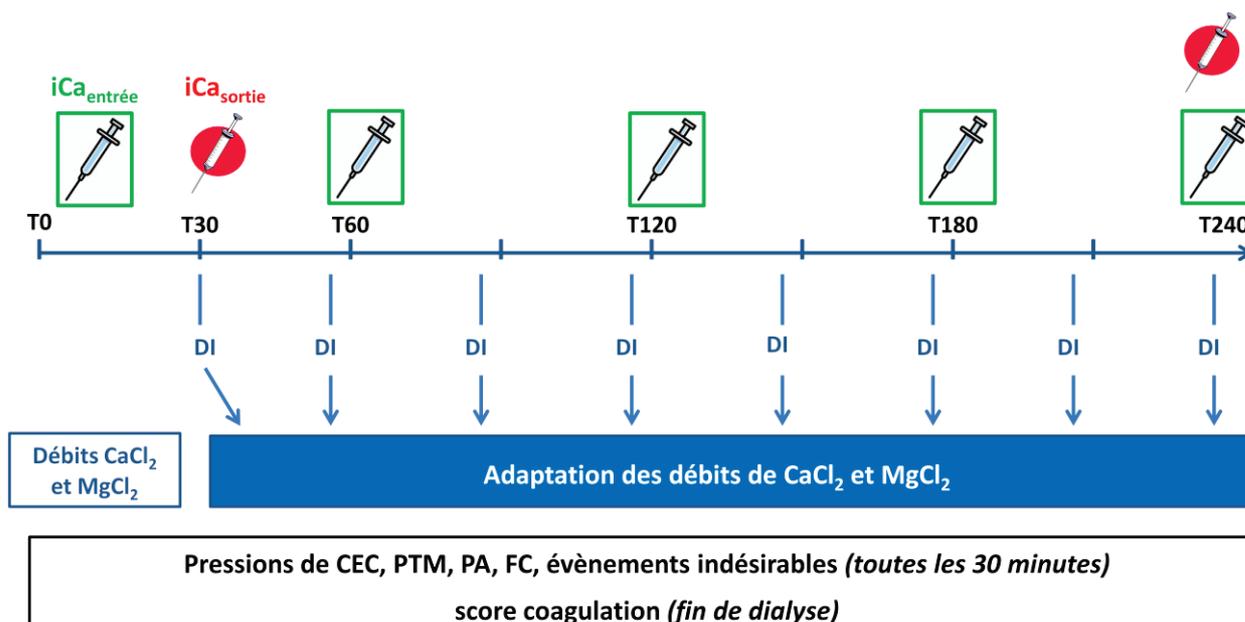


Figure 17 : Schéma de déroulement d'une séance (recueil de données, prélèvements biologiques)

I. Paramètres de sécurité

Les critères d'arrêt d'une séance de dialyse sont :

- le refus du patient de poursuivre

- la survenue d'effets indésirables graves monitorés de façon attentive comme détaillé ci-dessus (hypotension sévère, hypocalcémie sévère, alcalose métabolique..).
- la coagulation massive des lignes de CEC.

J. Analyse statistique

Les données sont exprimées en moyenne \pm déviation standard ou selon la médiane et les extrêmes. L'analyse comparative utilise le test t de Student de comparaison de deux valeurs quantitatives sur séries appariées ou non appariées, en situation bilatérale ($p < 0,05$ est considéré comme significatif).

V .RESULTATS

La mise en œuvre de la technique a été réalisée dans le centre de l'AURA Paris d'avril à août 2012 puis dans le centre de Rouen d'août à septembre 2012.

A. Description générale

Les caractéristiques des patients ayant participé à l'étude sont décrites dans le tableau 3. La moyenne d'âge est de 66,9±14.4 ans pour le groupe de patients ayant participé aux séances en RCA avec $Q_B=300\text{mL/min}$ contre 51.2±21.0 ans pour les séances en RCA avec $Q_B\geq 350\text{mL/min}$. Les patients sont majoritairement des hommes. Le poids moyen est d'environ 70kg. Les étiologies des néphropathies initiales sont principalement représentées par les néphropathies d'origine diabétique, les néphroangioscléroses et les néphropathies interstitielles chroniques.

Les deux groupes (RCA $Q_B=300\text{mL/min}$ et HDC) ne présentent pas de différence significative.

	$Q_B=300\text{mL/min}$			$Q_B\geq 350\text{mL/min}$
	Séances RCA	Séances HDC	$P_{RCA vs HDC}$	Séances RCA
Nombre de patients	10	9		11
Age (années)	66.9±14.4	67.8±13.3	0.81	51.2±21.0
Femme/Homme	3/7	3/6	0.68	2/9
Poids (kg)	70.7±14.3	70.8±14.4	0.98	71.4±19.5
Etiologie des néphropathies			0.77	
-Néphropathie diabétique (%)	17.9	14.8		18.1
-Néphroangiosclérose (%)	7.1	14.8		9.1
-Glomerulonephrite (%)	7.1	7.4		9.1
-Néphropathie interstitielle (%)	28.6	37.1		0
-Polykystose rénale (%)	17.8	14.8		9.1
-inconnue (%)	14.3	11.1		22.7
-autres (%)	7.1	0		31.8

Tableau 3 : Caractéristiques des patients de l'étude

Les caractéristiques des séances sont détaillées dans le tableau 2. Vingt huit séances ont été réalisées en RCA $Q_B=300\text{mL}/\text{min}$ (14 groupe 1 / 14 groupe 2), 27 séances HDC contrôles avec héparine ont été effectuées. Dans la deuxième phase d'étude, 22 séances en RCA ont été réalisées à $Q_B \geq 350\text{mL}/\text{min}$ (13 séances à $Q_B=350\text{mL}/\text{min}$ et 9 séances à $Q_B=400\text{mL}/\text{min}$).

La durée moyenne des séances n'est pas différente entre les groupes (d'environ 240minutes). Les débits dialysat sont compris entre 710 et 750 mL/min.

L'abord vasculaire est très majoritairement une fistule artério-veineuse native mais la technique a également été réalisée sur cathéter tunnalisé. Les doses d'énoxaparine habituellement utilisées en HDC pour les patients de l'étude sont des doses standards (d'environ 55UI/kg). Dans 18 à 25% des séances, le patient bénéficie d'un traitement par antiagrégant plaquettaire.

Le taux d'ultrafiltration est compris entre 2,6 et 3,0 L/séance.

	$Q_B=300\text{mL}/\text{min}$			$Q_B \geq 350\text{mL}/\text{min}$
	Séances RCA	Séances CHD	<i>P</i> <i>RCA vs</i> <i>HDC</i>	Séances RCA
Nombre de séances	28	27		22
Nombre séances groupe 1 / groupe 2	14/14	ND		ND
Durée moyenne (min)	239.9±0.6	240±0.0	0.33	240.0±0
Q_B (mL/min)	300.0±0.0	300.0±0.0	NA	370.5±25.2
Q_D (mL/min)	710.7±41.6	700.0±0.0	0.19	750.0±51.2
Abord vasculaire				
-Cathéter tunnalisé (% de séances)	14.3	14.8		0
-Fistule artério-veineuse (% de séances)	85.7	85.2		100
Dose d'énoxaparine (UI/kg)	54.21±13.45	54.03±13.66	0.96	55.4±22.3
Traitement antiagrégant (%)	25	22.2	0.80	18.2
Ultrafiltration par séance (L)	2.61± 0.92	2.87±0.83	0.27	3.00±1.26

Tableau 4 : Caractéristiques des séances

Les dialyseurs utilisés sont les suivants :

Dialyseur	Membrane	Séances RCA	Séances HDC	Séances RCA
		Q _B =300mL/min	Q _B =300mL/min	Q _B ≥350mL/min
		Nb of séances	Nb of séances	Nb of séances
ELISIO™-210H (Nipro)	PES	5	5	10
ELISIO™-170M (Nipro)	PES	7	6	0
VIE 18 (Asahi)	Vit-E PS	4	4	0
VIE 21 (Asahi)	Vit-E PS	8	8	1
APS 21U (Asahi)	PS	0	0	4
TS 21SL (Toray)	PS	0	0	2
CORDIAX FX 100 (Fresenius)	HX	0	0	5
POLYFLUX 210H (Gambro)	PA	2	2	0
BG 1.6F (Toray)	PMMA	2	2	0
Total		28	27	22

Tableau 5 : Différents dialyseurs utilisés

Abréviations : PES : polyethersulfone; Vit-E PS : polysulfone enduite de vitamine E ; PS : polysulfone; HX : Helixone; PA : polyamide; PMMA : polyméthylmétacrylate.

De nombreux dialyseurs ont été testés permettant d'obtenir des valeurs de dialysance ionique différentes afin de tester et valider la technique pour une large gamme de valeurs. Tous les dialyseurs sont des dialyseurs de haute perméabilité excepté l'ELISIO-170M qui est un dialyseur de basse perméabilité.

B. Analyse globale des 50 séances en RCA

1. Efficacité de la technique

- **Le taux de succès (critère primaire) de la technique est de 98%.** Seule 1 séance sur 50 a du être arrêtée à 237 minutes (soit 3 minutes avant la fin prévue) en raison d'un fort risque de coagulation de la CEC en relation avec un phénomène de blanchissement étonnant des fibres du dialyseur (figure 24, C). Ce phénomène a été observé au cours de 12 séances (principalement à $Q_B \geq 350 \text{ mL/min}$) avec des dialyseurs diverses (4 ELISIO 210H, 3 CORDIAX FX100, 3 APS 21UL, 2 TS 21SL). Ce phénomène est décrit en discussion.

- **Toutes les iCa_{sortie} à 30 minutes sont inférieures ou égales à 0,4mM** (moyenne : $0,28 \pm 0,06 \text{ mM}$ (0.19-0.4)).

- **Aucune injection de citrate** sur la ligne artérielle n'a été nécessaire sur les 50 séances.

- Au cours de la séance, les iCa_{sortie} **augmentent de façon significative** (moyenne $0.37 \pm 0.14 \text{ mM}$ (0.23-0.89), $p=0.001$) mais restent en dessous de 0.4mM en fin de séance dans 86% des séances. Aucune différence n'est mise en évidence entre les différents dialyseurs.

Les valeurs de la iCa_{sortie} dans les différents groupes sont les suivantes :

	iCa_{sortie} T30 mM	iCa_{sortie} T240 mM	<i>p</i>
Groupe 1 $Q_B=300 \text{ mL/min}$	0.27 ± 0.06 (0.20-0.40)	0.34 ± 0.16 (0.23-0.82)	<i>0.20</i>
Groupe 2 $Q_B=300 \text{ mL/min}$	0.28 ± 0.06 (0.19-0.35)	0.36 ± 0.16 (0.25-0.40)	<i>0.05</i>
<i>p</i> (groupe 1/groupe 2)	<i>0.85</i>	<i>0.68</i>	
Groupe $Q_B=350 \text{ mL/min}$	0.27 ± 0.06 (0.24-0.40)	0.36 ± 0.10 (0.25-0.55)	<i>0.03</i>
<i>p</i> (groupe 1/groupe 350)	<i>0.96</i>	<i>0.76</i>	
<i>p</i> (Groupe 2/ groupe 350)	<i>0.89</i>	<i>0.90</i>	
Groupe $Q_B= 400 \text{ mL/min}$	0.31 ± 0.04 (0.28-0.40)	0.41 ± 0.20 (0.27-0.89)	<i>0.26</i>
<i>P</i> (groupe 1/groupe 400)	<i>0.14</i>	<i>0.37</i>	
<i>P</i> (groupe 2/ groupe 400)	<i>0.16</i>	<i>0.50</i>	
<i>P</i> (groupe 350/ groupe 400)	<i>0.15</i>	<i>0.44</i>	

Tableau 6 : iCa_{sortie} à 30 minutes et 240 minutes dans les différents groupes

Il existe une augmentation significative de la iCa_{sortie} dans le groupe 2 ($Q_B=300\text{mL}/\text{min}$) et le groupe $Q_B=350\text{mL}/\text{min}$. Aucune différence n'est mise en évidence concernant les valeurs de iCa_{sortie} à T30 entre les différents sous-groupes (ni à T240min).

2. Fiabilité et tolérance de la technique

▪ Tolérance clinique

Aucun effet indésirable grave n'a été observé. Trois patients ont présenté des bouffées de chaleur au début de séance pendant quelques secondes d'évolution spontanément favorable. Les $iCa_{\text{entrée}}$ mesurées lors de ces épisodes étaient dans les valeurs attendues de 0,9 à 1,4mM.

▪ Dialysance ionique et réinjection de calcium et magnésium

Les quantités de calcium et magnésium réinjectées pendant les séances ont été déterminées dans le tableau 7. Ces quantités sont très proches des quantités théoriques calculées à partir de la modélisation. Ceci permet d'avoir une évaluation rétrospective visant à s'assurer que le modèle a bien été suivi et les débits de réinjection ont bien été adaptés aux valeurs de dialysance ionique mesurées.

	DI moyenne (mL/min)	Quantité Ca^{2+} injecté (mmol)	Quantité Mg^{2+} injecté (mmol)	Quantité Ca^{2+} théorique (déterminer selon modélisation) (mmol)	Quantité Mg^{2+} théorique (déterminer selon modélisation) (mmol)
RCA n=50	218±28.7 (118-288)	81.0±8.78	26.9±2.95	80.9	27.0
Groupe 1 QB=300mL/min n=14	204±10.9	73.6±4.56	24.5±1.56	73.4	24.5
Groupe 2 QB=300mL/min n=14	201±13.3	80.3±4.27	26.6±1.38	80.4	26.8
Groupe QB=350mL/min n=13	231±36.1	82.4±10.1	27.5±3.38	83.1	27.7
Groupe QB=400mL/min n=9	250±18.7	91.6±5.66	30.5±1.89	90.0	30.0

Tableau 7 : Quantités de Calcium et Magnésium réinjectées dans les différents groupes, quantités théoriques de calcium et magnésium déterminées par la modélisation en fonction de la dialysance ionique moyenne

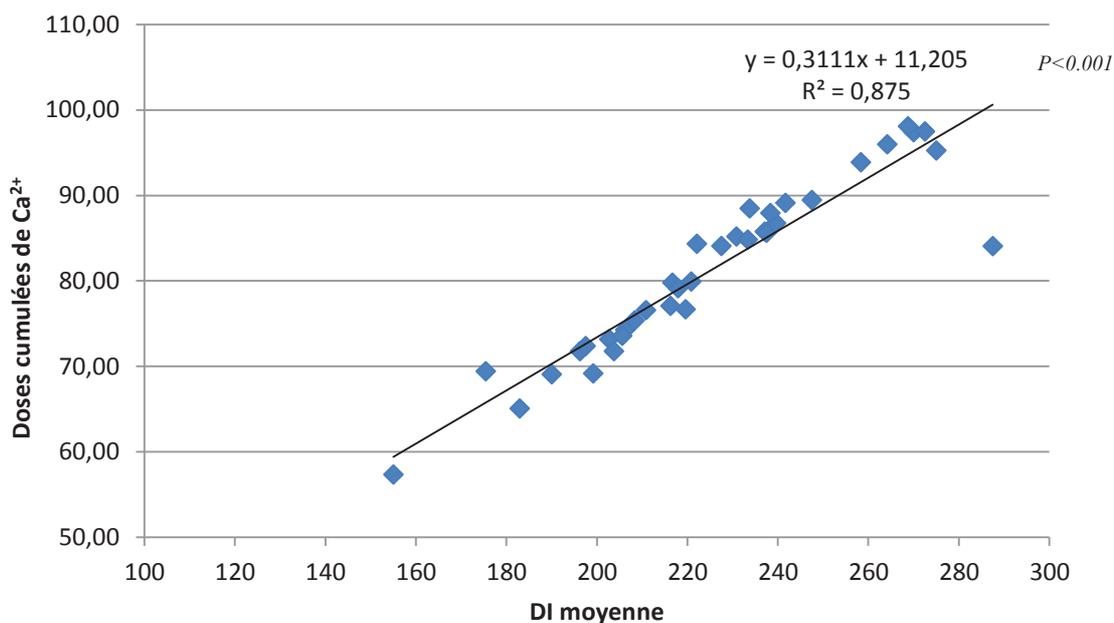


Figure 18 : Corrélation doses de calcium réinjectées avec valeur de dialysance ionique moyenne sur la séance

Il existe une bonne corrélation ($r^2=0,87$) entre la valeur de DI moyenne sur la séance et la dose cumulée de calcium réinjectée au patient (ne sont représentées ici que les séances pour lesquelles le ratio de réinjection est de 1/200 c'est-à-dire les séances du groupe 1 $Q_B=300\text{mL}/\text{min}$, du groupe $Q_B= 350\text{mL}/\text{min}$ et du groupe $Q_B=400\text{mL}/\text{min}$).

Cette corrélation est identique pour la réinjection de magnésium (puisque la solution de compensation a une composition fixe au cours de l'étude).

Pour le groupe 2 $Q_B= 300\text{mL}/\text{min}$, la corrélation est moins bonne avec un $r^2= 0.55$ ($p=0.001$).

Il est montré des différences entre le groupe 1 (séance en RCA avec balance calcique équivalente à une séance en HDC avec dialysat contenant 1.5mM) et le groupe 2 (séance en RCA avec balance calcique équivalente à une séance en HDC avec dialysat contenant 1.65mM). Les quantités de calcium et magnésium infusées sont significativement plus importantes dans le groupe 2 ($p<0,001$) à DI équivalente ($p=0.86$), comme le prévoit la modélisation.

▪ **Evolution des paramètres calciques, magnésiques et acido-basiques**

Les valeurs de $iCa_{\text{entrée}}$ (équivalent à la iCa du patient) augmentent de façon significative au cours de la séance. Toutes les $iCa_{\text{entrée}}$ mesurées dans l'étude (quel que soit le moment au cours de la séance, quel que soit la valeur de DI allant de 118 à 288mL/min) restent dans des valeurs acceptables physiologiquement (de 0.94 à 1.38mM) sans nécessité de modifier les débits de réinjection déterminés par le modèle cinétique.

La calcémie totale augmente significativement tandis que la magnésémie diminue (tableau 8).

Concernant l'équilibre acido-basique, le pH augmente au cours de la séance ainsi que la bicarbonatémie. Aucune alcalose sévère n'est observée.

Enfin la citratémie augmente significativement mais reste en dessous du seuil supérieur physiologique déterminé par le laboratoire de 130 μ M.

Tableau 8 : Evolution des paramètres biologiques (calcémies ionisée et totale, magnésémie, pH, bicarbonate, citratémie) au cours de la séance

	50 séances RCA					<i>p</i> (T0 vsT240)
	T0	T60	T120	T180	T240	
$iCa_{\text{entrée}}$ (mM)	1.00±0.08	1.12±0.08	1.15±0.07	1.16±0.10	1.16±0.08	<0.001
totCa (mM)	2.21±0.19				2.58±0.21	<0.001
Mg (mM)	0.93±0.12				0.86±0.08	<0.001
pH	7.43±0.05	7.47±0.05	7.49±0.05	7.49±0.05	7.50±0.05	<0.001
HCO₃⁻ (mM)	19.9±2.34				24.9±2,53	<0.001
Citratémie (μM) (sur 28 séances)	13.4±13.4				52.9±38.9	<0.001

Abréviations : T0, T60, T120, T180, T240 : Temps depuis le début de la séance; totCa : calcémie totale

Concernant les sous-groupes de réinjection (groupes 1 et 2), les $iCa_{\text{entrée}}$ du groupe 1 ont tendance à augmenter mais de façon non significative ($p=0.06$) tandis que les $iCa_{\text{entrée}}$ du groupe 2 augmentent significativement ($p=0.02$). On remarque que les $iCa_{\text{entrées}}$ augmentent au cours des 3 premières heures de séance puis ont tendance à se stabiliser à la quatrième heure.

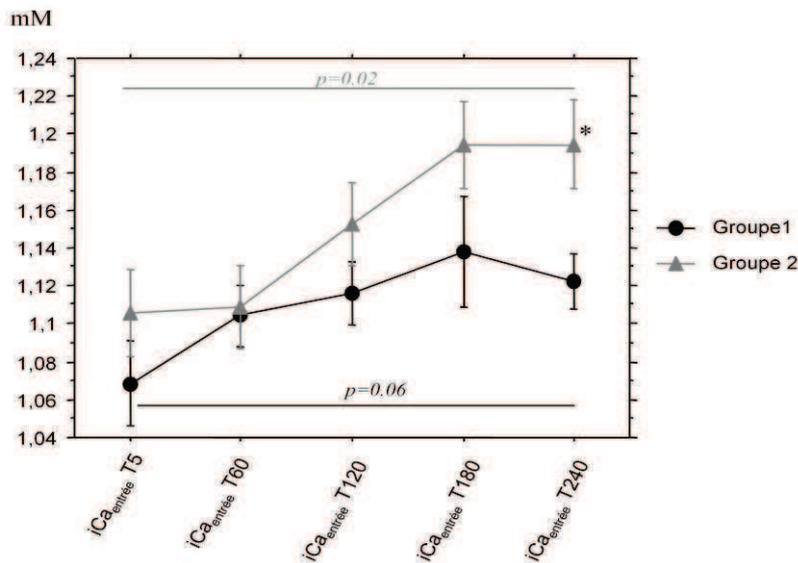


Figure 19 : Evolution des $iCa_{\text{entrée}}$ au cours de la séance pour le groupe 1 $Q_B=300\text{mL}/\text{min}$ et le groupe 2 $Q_B=300\text{mL}/\text{min}$

Les calcémies totales augmentent significativement dans les deux groupes mais augmentent de façon plus importante dans le groupe 2 ($p=0.04$). Les magnésémies diminuent dans le groupe 1 ($p=0.02$) tandis qu'elles restent stables dans le groupe 2 ($p=0.46$).

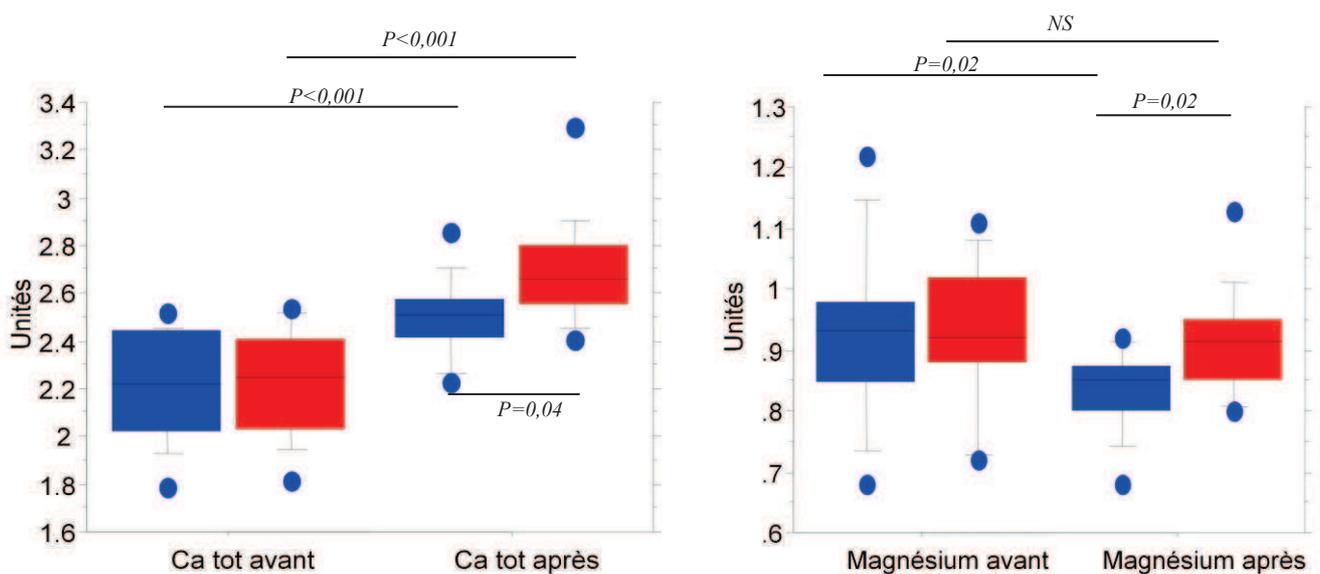


Figure 20 : Evolution des calcémies totales et magnésémies avant et après séance dans le groupe 1 $Q_B=300\text{mL}/\text{min}$ (■) et le groupe 2 $Q_B=300\text{mL}/\text{min}$ (■)

C. Comparaison RCA et séances contrôles (HDC avec héparine)

Les 28 séances en RCA avec $Q_B=300\text{mL}/\text{min}$ sont comparées à 27 séances en HDC contrôles ($Q_B=300\text{mL}/\text{min}$). Les caractéristiques patients et séances sont présentées tableau 3. Les 2 groupes sont similaires.

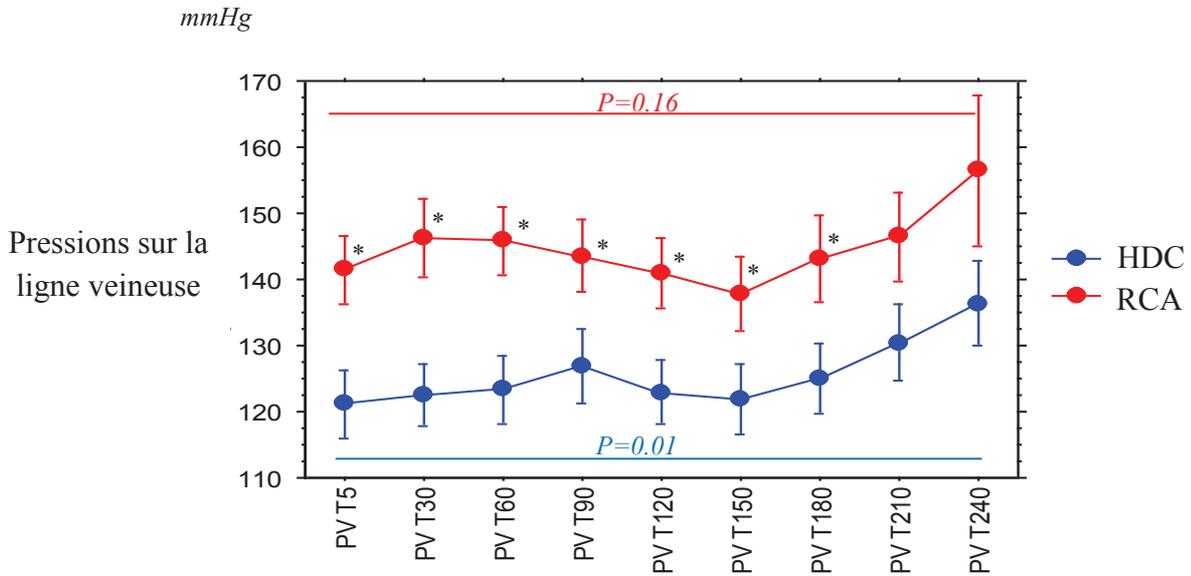
1. Comparaison des paramètres d'efficacité

- Le taux de succès des séances en HDC avec héparine est de 100% (vs 98% en RCA).
- Les **scores de coagulation** de la CEC ont été comparés entre les 2 techniques. Il n'est pas montré de différence sur le score global. Il est cependant mis en évidence moins de coagulation dans le piège à bulle veineux en RCA. A l'inverse, la restitution des dialyseurs est moins bonne dans cette technique.

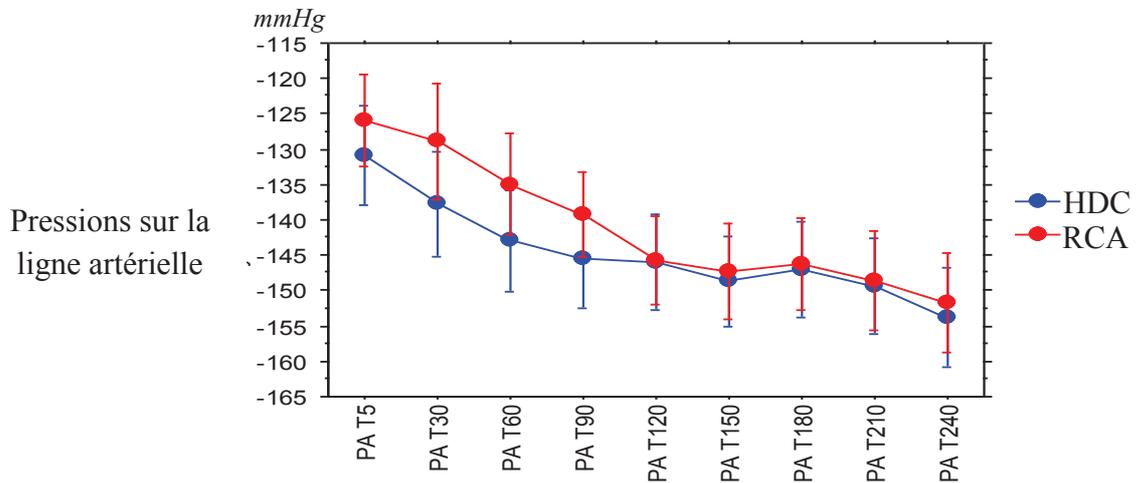
	Séances RCA n=28	HDC n=27	<i>p</i>
Lignes (<i>moy±DS</i>)	0.04±0.13	0.90±0.20	0.21
Dialyseurs (<i>moy±DS</i>)	0.50±0	0.17±0.24	<0.0001
Piège à bulles veineux (<i>moy±DS</i>)	0.09±0.27	0.32±0.37	0.01
GTI total (moy±DS)	0.62±0.29	0.57±0.51	0.65

Tableau 9 : Comparaison du score de coagulation en RCA et HDC

- L'évolution des valeurs des **pressions dynamiques de la CEC** mesurées par le générateur de dialyse met en évidence des pressions sur la ligne veineuse significativement plus élevées en RCA au cours des 180 premières minutes de séance. En fin de dialyse il n'est pas montré de différence significative entre les 2 techniques. Les pressions s'élèvent significativement entre le début et la fin de séance dans les deux groupes (HDC ($p=0.01$) et RCA ($p=0.016$)).



- L'évolution des pressions sur la ligne artérielle est similaire dans les deux groupes.



- L'évolution des pressions transmembranaires n'est pas différente dans les 2 groupes :

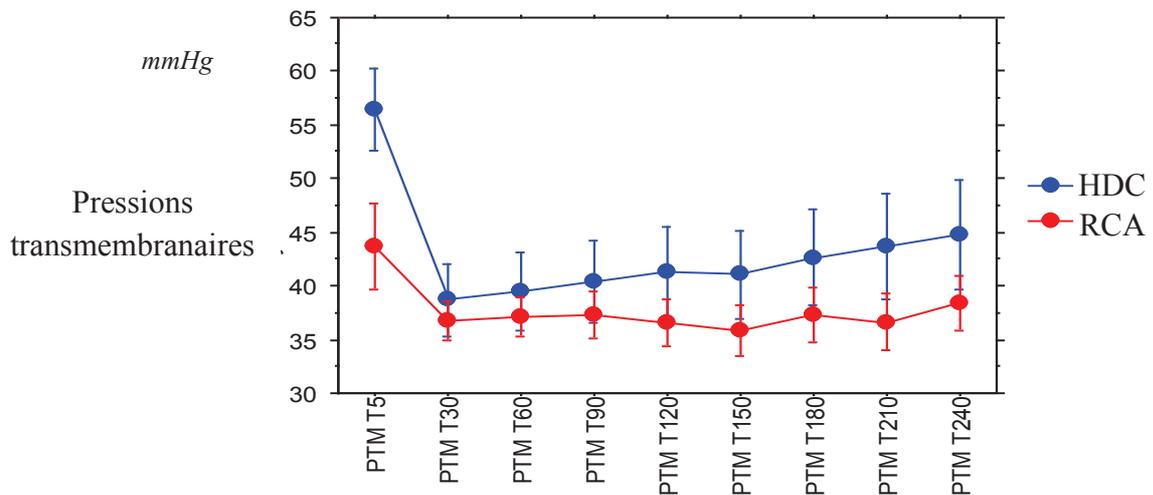


Figure 21 : Comparaison de l'évolution des pressions de la CEC sur les lignes artérielles et veineuses et les pressions transmembranaires au cours des séances en RCA et HDC

- Le **temps d'hémostase** des points de ponction en fin de séance est similaire en RCA et en HDC (respectivement 5.87 ± 2.15 vs 5.65 ± 1.72 min pour le site artériel ($p=0.69$) et 5.75 ± 2.34 vs 5.30 ± 2.38 min pour le site veineux ($p=0.52$)).

2. Comparaison des paramètres de fiabilité et tolérance

Tolérance clinique

Deux épisodes d'hypotension symptomatique sont survenus en RCA contre 4 épisodes en HDC.

Aucune différence n'a été observée concernant l'évolution de la pression artérielle ni de la fréquence cardiaque entre les 2 groupes.

Tolérance biologique : comparaison des balances en calcium et magnésium

La comparaison des balances calciques et magnésiques entre les séances en RCA et en HDC est détaillée dans le tableau suivant :

	Séances RCA ($Q_B=300\text{mL/min}$)		Séances HDC 27 séances	<i>p</i>	
	Groupe 1	Groupe 2		<i>groupe1 vs</i> <i>contrôle</i>	<i>groupe2 vs</i> <i>contrôle</i>
	14 séances	14 séances			
$\Delta \text{ totCa (mM)}$	0.28 ± 0.19	0.47 ± 0.24	0.36 ± 0.15	0.15	0.09
$\Delta \text{ Mg (mM)}$	-0.09 ± 0.12	-0.02 ± 0.08	-0.14 ± 0.09	0.16	0.001
$\Delta \text{ HCO}_3 \text{ (mM)}$	3.14 ± 2.63	4.86 ± 2.82	5.70 ± 2.75	0.008	0.34
$\Delta \text{ Na (mM)}$	0.29 ± 2.43	0.43 ± 2.38	1.38 ± 2.93	0.24	0.30
$\Delta \text{ K (mM)}$	-1.04 ± 0.73	-0.9 ± 0.48	-1.24 ± 0.64	0.36	0.09

Tableau 10 : Comparaison des différentielles en calcium, magnésium, bicarbonate, sodium et potassium entre le début et fin de séance en RCA et HDC

Abréviations : $\Delta x = [x]_{\text{après}} - [x]_{\text{avant}}$

Il n'est pas montré de différence entre la balance calcique et magnésique du groupe 1 et les séances en HDC (dialysat contenant 1.5mM de calcium et 0.5mM de magnésium). Cependant, pour le groupe 2, le $\Delta \text{ totCa}$ a tendance à être plus élevé que dans le groupe contrôle tandis que le $\Delta \text{ Mg}$ est augmenté de façon significative comparativement au contrôle.

Il n'existe pas de différence entre les groupes concernant les $\Delta \text{ HCO}_3$, $\Delta \text{ Na}$, $\Delta \text{ K}$.

3. Comparaison des paramètres d'efficacité d'épuration

L'épuration des petites et moyennes molécules est similaire dans les 2 groupes :

<i>Paramètres d'épuration</i>	Séances RCA ($Q_B=300\text{mL}/\text{min}$)	Séances HDC ($Q_B=300\text{mL}/\text{min}$)	<i>p</i>
RR urée (%)	76.9±6.97	76.6±4.73	0.83
Kt (L)	48.6±2.95	48.1±2.52	0.48
spKt/V daugirdas 2nd generation	1.79±0.34	1.78±0.24	0.88
eqKt/V daugirdas 2nd generation	1.56±0.29	1.54±0.20	0.80
RR phosphate (%)	48.7±25.04	40.3±22.27	0.19
RR beta2microglobuline (%)	52.6±31.17	52.6±32.03	0.99

Tableau 11 : Comparaison des paramètres d'épuration en RCA et HDC

Abréviations : RR : Pourcentage de réduction plasmatique ; Kt : dose de dialyse ; spKt/V : Dose de dialyse normalisée simple pool; eqKt/V : Dose de dialyse normalisée équilibrée

VI. DISCUSSION

Nous décrivons dans cette étude une nouvelle méthode originale de RCA utilisant un dialysat sans calcium contenant 0,8mM (soit 2,4mEq/L) de citrate avec réinjection de calcium asservie à la dialysance ionique. Pendant les séances en RCA, le transfert diffusif de citrate du dialysat vers le sang à travers la membrane de dialyse permet au citrate de chélater le calcium ionisé plasmatique. De plus, l'absence de calcium dans le dialysat permet un transfert diffusif de iCa du sang vers le dialysat. Ces deux phénomènes diminuent la iCa plasmatique au sein du dialyseur et dans la ligne veineuse avant la réinjection de calcium. L'absence de calcium mais aussi de magnésium dans le dialysat permet de rendre la totalité du citrate disponible pour la diffusion et chélater le iCa plasmatique.

A. Difficultés de mise en place et problèmes rencontrés

1. Mise en place du protocole

Deux difficultés principales ont été rencontrées au cours des séances d'essai de mise en place de l'étude :

- **La technique de prélèvement sanguin sur la ligne artérielle.**

La pression dans cette partie du circuit étant négative, il est indispensable d'utiliser des seringues adaptées avec un piston étanche à l'air, permettant de créer une forte dépression. Les seringues utilisées lors de la première séance d'essai étaient des seringues à gaz du sang utilisées habituellement dans le centre. Ces seringues ne possèdent pas de piston étanche à l'air. Nous avons observé une entrée d'air dans le circuit extra-corporel ayant entraîné un arrêt de pompe à sang de plusieurs minutes et par conséquent une coagulation du circuit ayant imposé une restitution en urgence. Pour le protocole, nous avons modifié et adapté notre matériel de prélèvement en utilisant des seringues simples BD Plastik de 2, 10 ou 20mL avec luer lock pour permettre la fixation de la seringue sur l'appareil IRMA Trupoint®.

- **Le site de réinjection des solutions de CaCl_2 et MgCl_2 .**

Le site initial de réinjection se situait dans le piège à bulle veineux. Or à ce niveau, le sang stagne, est exposé aux turbulences et est en contact avec l'air entraînant une activation de la coagulation. En recalifiant le sang à ce niveau, nous restaurions les propriétés coagulantes du sang et favorisions donc la création de caillots dans le piège à bulle. C'est ainsi que nous

avons observé une coagulation brutale du piège à bulle 17 minutes avant la fin de la séance. Pour le protocole, nous avons donc décidé de réinjecter la solution de compensation directement au niveau de l'aiguille veineuse.

Deux dispositifs sont possibles et utilisés selon les habitudes de l'infirmière en charge du patient :

- Soit l'utilisation d'une aiguille « uniponcture » en remplacement de l'aiguille veineuse habituelle. Ceci permet d'avoir une voie pour réinjecter la solution de compensation (figure 22, B).
- Soit l'utilisation d'un raccord en « Y » placé entre l'aiguille veineuse et la ligne veineuse de la CEC (figure 22, C).

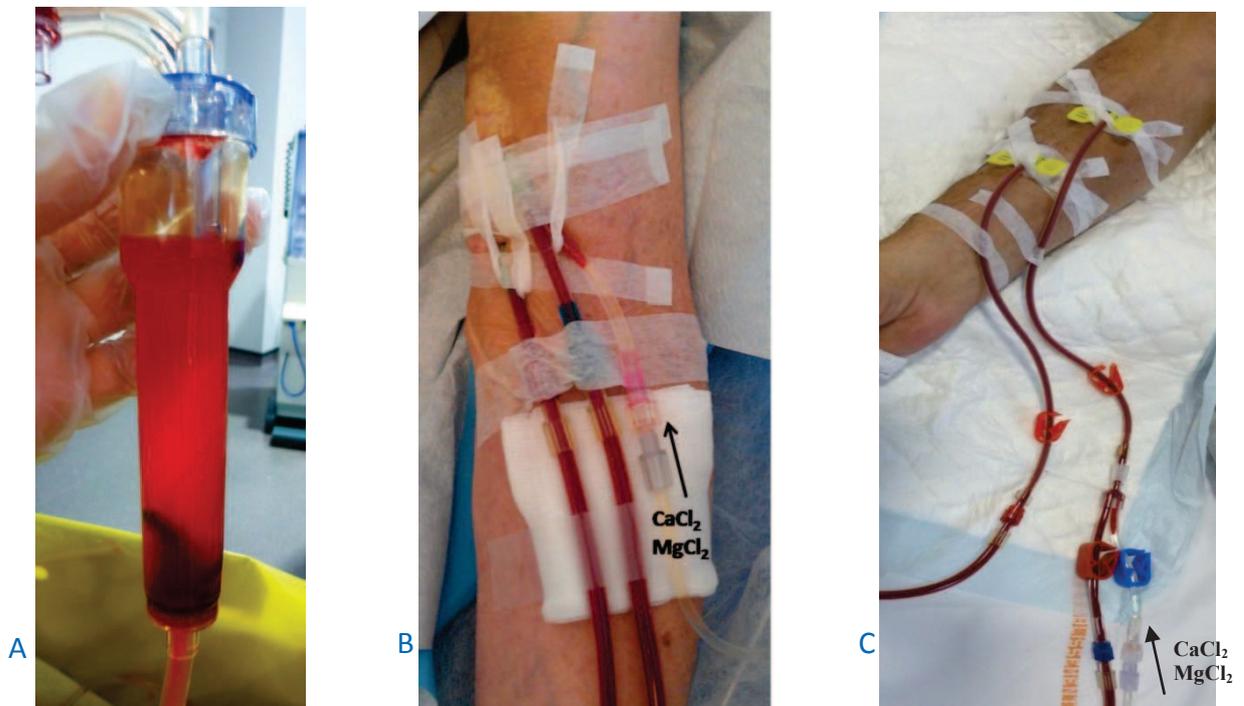


Figure 22 (A,B,C) : Caillot observé dans le piège à bulle veineux (A), dispositif de réinjection sur la ligne veineuse utilisant une aiguille d'uniponcture (B), dispositif de réinjection sur la ligne veineuse utilisant un raccord "Y" avant l'aiguille (C) [7]

2. Hypercalcémie en fin de dialyse

Il a été observé une hypercalcémie à 3,3mM asymptotique en fin de séance de dialyse. L'évolution des iCa de la patiente au cours de la séance est représentée ci dessous :

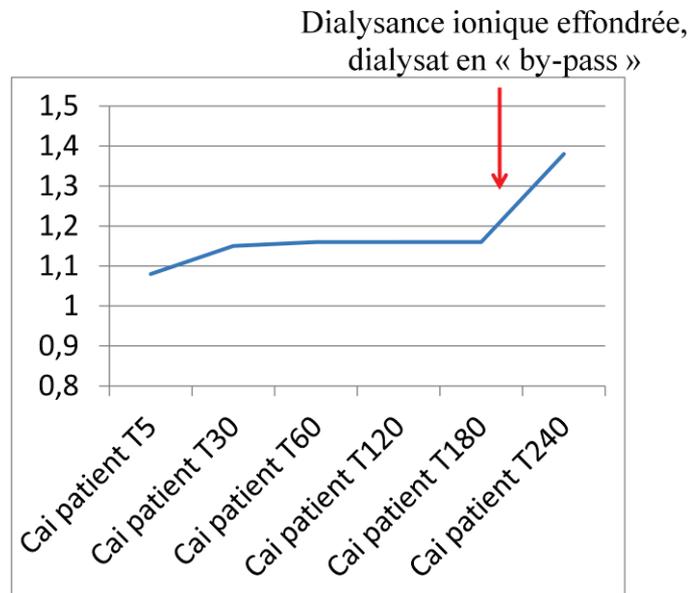


Figure 23 : Evolution de la iCa_{entrée} au cours de la séance

La iCa de la patiente est stable jusqu'à la 3^{ème} heure puis augmente brutalement à la 4^{ème} heure de dialyse. Au cours de cette dernière heure, le dialysat a été mis en dérivation en raison d'alarmes de conductivité dialysat pendant une durée totale de 10 à 15 minutes. La dialysance ionique s'est alors effondrée témoignant d'un effondrement des transferts de solutés au sein du dialyseur. Le sang en sortie de dialyseur n'était donc pas décalcifié. Or la réinjection de la solution de compensation de CaCl₂ et de MgCl₂ a été poursuivie par erreur pendant cette période sans adapter les débits à la dialysance ionique affichée (proche de 0mL/min). La patiente a donc subi une charge calcique importante et par conséquent une augmentation brutale de la iCa plasmatique à la 4^{ème} heure.

On peut faire deux remarques:

- L'asservissement des débits de réinjection de la solution de compensation de CaCl₂ et MgCl₂ à la dialysance ionique (reflet des transferts diffusifs de calcium et citrate au sein du dialyseur) semble essentiel de façon à prendre en compte les problèmes techniques survenant en séance qui entraîneraient une diminution de l'épuration et de la décalcification du sang.

- L'asservissement des débits de réinjection de CaCl_2 et MgCl_2 doit être automatisé afin d'éviter toute erreur ou oubli dans le réglage des débits. Ceci évite les risques d'hypercalcémie comme dans cet exemple à condition que les mesures de dialysance ionique soient suffisamment fréquentes tout au long de la séance.

3. Blanchissement du dialyseur

Au cours de quelques séances, un phénomène surprenant de blanchissement des fibres du dialyseur a été observé (figure 24). Les fibres blanchissent de la sortie du dialyseur vers l'entrée du dialyseur après la première heure de dialyse. Ce phénomène est plus ou moins important :

- Dans 4 cas, la quasi totalité des fibres "visibles" du dialyseur sont devenues blanches au bout d'une à deux heures de séance. Une diminution de la dialysance ionique est associée (figure 24). Une augmentation des $i\text{Ca}_{\text{sortie}}$ est par conséquent survenue en raison d'une diminution des transferts diffusifs de citrate et de calcium ionisé au sein du dialyseur. Des caillots de sang se sont formés dans le piège à bulle veineux associés à une élévation des pressions veineuses de la CEC à la dernière heure de dialyse (figure 24) obligeant une restitution prématurée d'une séance 3minutes avant la fin (figure 24). Il est à noter que malgré l'effondrement des valeurs de dialysance ionique, la $i\text{Ca}_{\text{entrée}}$ (du patient) reste stable grâce à la réadaptation du débit de la solution de compensation selon le modèle cinétique. Ceci est un argument prouvant la fiabilité de la modélisation réalisée.
- Dans 8 autres cas, seulement quelques faisceaux de fibres isolés ont blanchi pendant la séance sans conséquence observée sur la valeur de dialysance ionique, sur les valeurs de $i\text{Ca}_{\text{sortie}}$, sans formation de caillot dans la CEC.

Ce phénomène, non décrit dans la littérature, est associé à la formation de caillots de sang à l'entrée du dialyseur, en regard des fibres qui blanchissent en cours de séance (figure 25). En effet, dans notre technique, le sang entrant dans le dialyseur n'est pas encore décalcifié, il peut donc coaguler.

Le phénomène de blanchissement pourrait être expliqué selon deux principes :

- La présence de sang "incoagulable" (par "décalcification") dans les fibres du dialyseur empêcherait la fibre de coaguler sur toute sa longueur.

- L'absence de flux sanguin dans les fibres situées sous les caillots favoriserait le phénomène de rétrofiltration et le remplissage de la fibre par du dialysat.

En situation normale (figure 26 A), il existe une perte de charge côté sang (ΔP sang) au sein des fibres compensée par une pression côté dialysat déterminée par le maitriseur d'ultrafiltration. La perte de charge est définie par la Loi de Poiseuille : $\Delta P = Q \cdot 8\mu l / (\pi r^4)$ où ΔP est la perte de charge, Q : le débit sang, μ la viscosité sanguine, l la longueur de la fibre, r le rayon de la fibre.

Dans le cas particulier d'obstruction des fibres par des caillots, le flux sanguin au sein de la fibre serait inexistant (perte de charge nulle). Il persisterait cependant la pression côté dialysat déterminée par le maitriseur d'ultrafiltration (figure 26 B). Le phénomène de rétrofiltration de dialysat vers le sang aboutirait au remplissage progressif des fibres par le dialysat. Celui-ci diluerait le sang et « laverait » complètement la fibre jusqu'à ce que celle-ci apparaisse complètement blanche. Ce phénomène serait visible puisque les caillots semblent se former majoritairement en périphérie de la « tête » du dialyseur.

La surface d'échange serait alors considérablement réduite d'où une diminution importante de la dialysance ionique et une mauvaise décalcification du sang dans le dialyseur ($iCa_{\text{sortie}} > 0,4\text{mM}$).

Au moment de la restitution, la pompe à sang est arrêtée, les fibres blanches se recolorent et redeviennent rouge de la sortie vers l'entrée du dialyseur en raison de la pression hydrostatique positive dans la ligne veineuse de CEC (pression dans l'abord vasculaire) et le phénomène de capillarité. Ceci prouve que les fibres devenues blanches pendant la séance restent perméables.

Pendant la restitution en ligne, ces fibres ne peuvent être lavées par le liquide de rinçage à cause de la présence des caillots à l'entrée de celles-ci. Par conséquent, les fibres blanches pendant la séance sont des fibres rouges après restitution. Ce phénomène peut expliquer le fait que le score de coagulation observé dans l'étude est moins bon en RCA qu'en HDC. Les fibres rouges observés après restitution ne sont donc pas dans ce cas des fibres coagulées mais plutôt le reflet de la présence de caillots à l'entrée du dialyseur.

Plusieurs facteurs sembleraient favoriser ce phénomène :

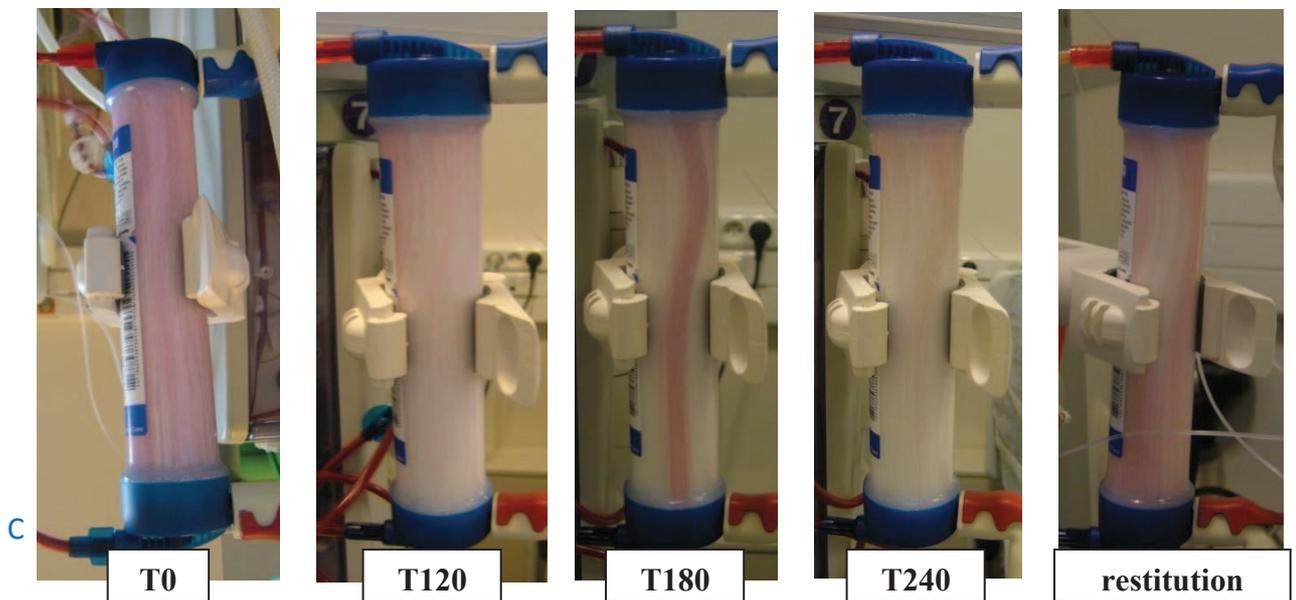
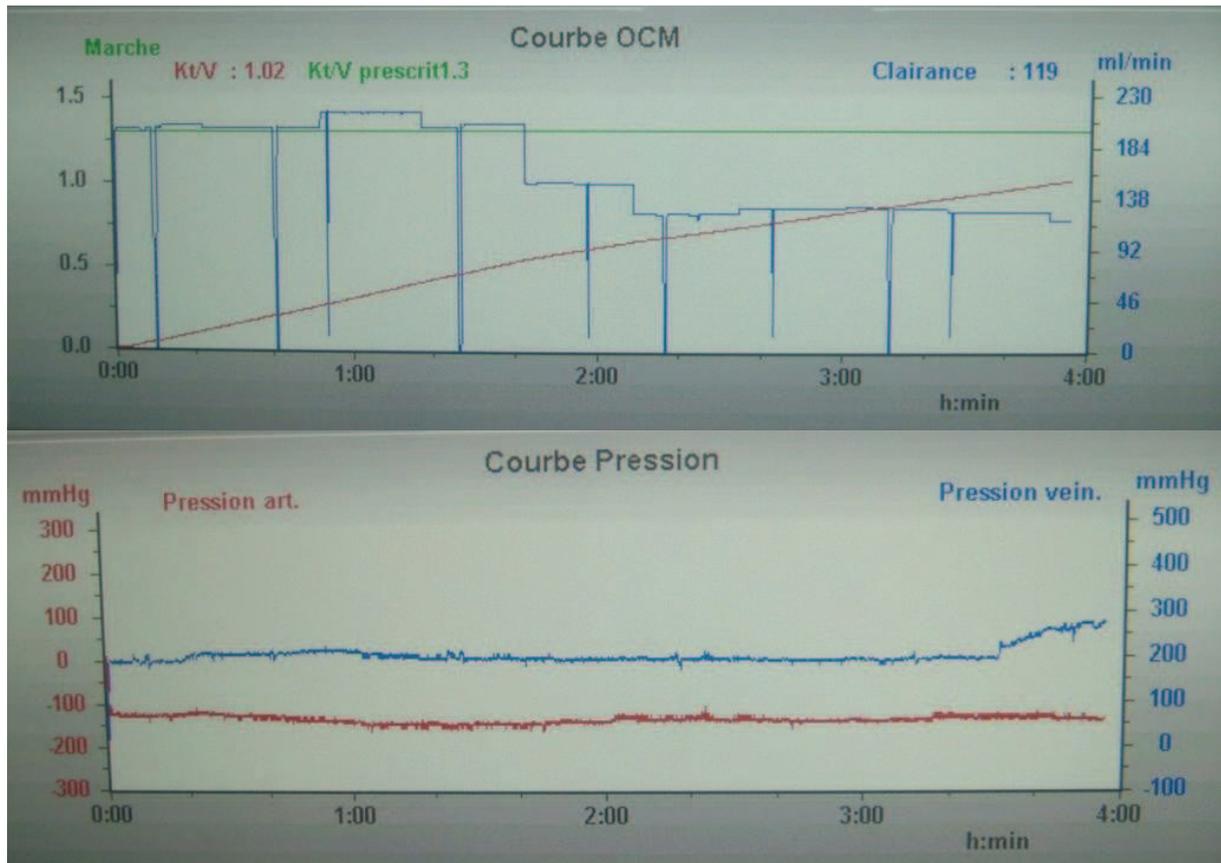
- L'hémodynamique locale du sang à l'entrée du dialyseur. Trois des 4 cas majeurs sont survenus avec le CORDIAX FX 100. Ce dialyseur a une entrée latérale entraînant le sang dans une trajectoire hélicoïdale et pourrait peut-être favoriser la

coagulation à l'entrée des fibres. Des séances ont été réalisées chez les mêmes patients avec d'autres dialyseurs sans observation de ce phénomène.

- Le débit de pompe à sang. Plus celui-ci est élevé, plus il semble que le phénomène s'accroisse : 1 séance sur 28 à Q_B 300mL/min contre 6 séances sur 13 à Q_B 350mL/min et 5 séances sur 9 à Q_B 400mL/min.
- Les propriétés de coagulation du sang du patient.

Ce surprenant phénomène montre l'importance d'éviter la coagulation non seulement au sein des fibres du dialyseur mais aussi à l'entrée du dialyseur où le sang subit de nombreuses turbulences.

Figure 24 : Evolution de la dialysance ionique (A), des pressions de CEC (B), de la coloration du dialyseur (C), des iCa_{sortie} et $iCa_{\text{entrée}}$ au cours d'une séance [7]

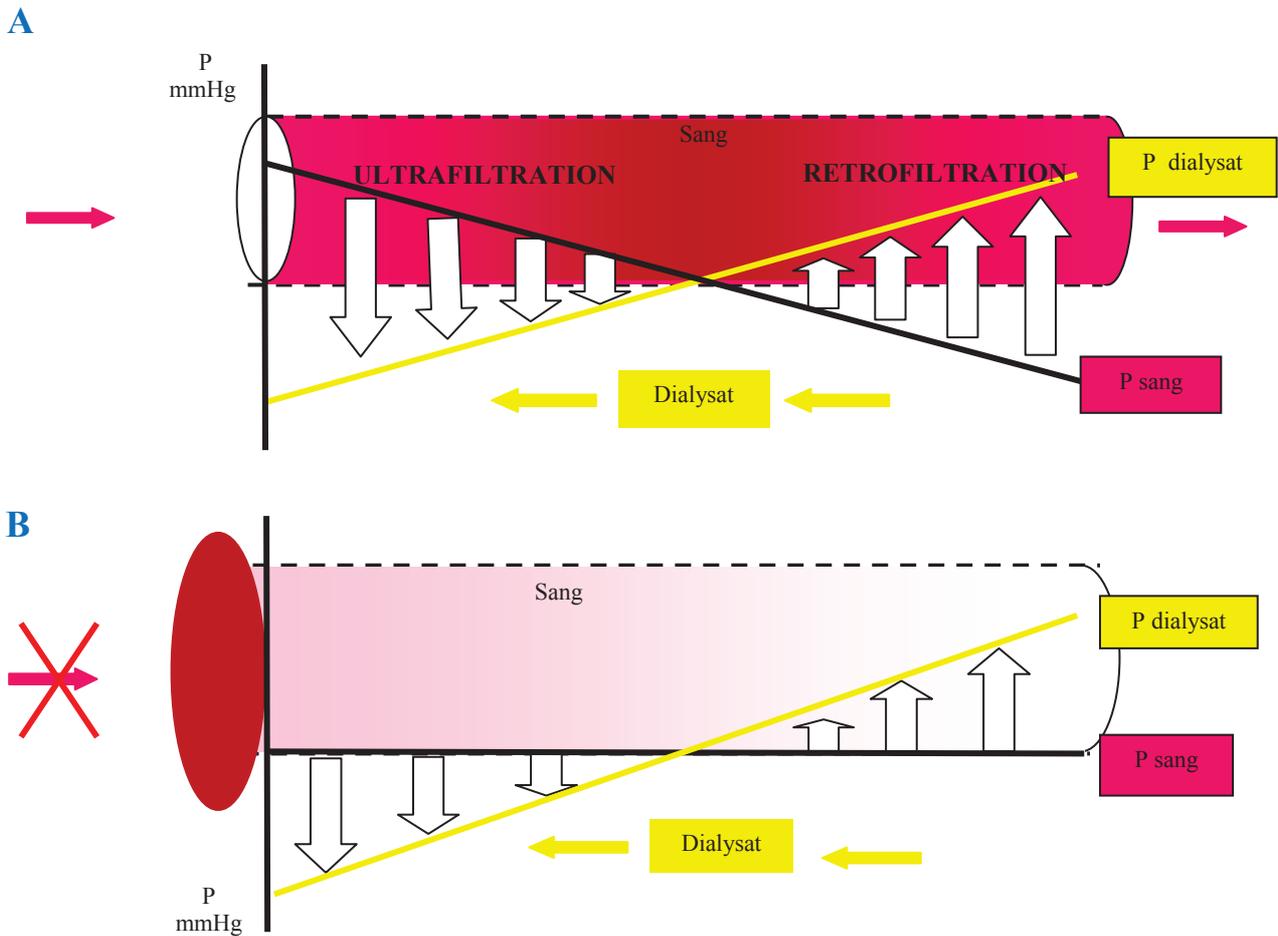


iCa_{sortie} (mM)	<0,2			0,62
$iCa_{\text{entrée}}$ (mM)	1,03	1,03	1,14	1,02

Figure 25 : Caillots à l'entrée du dialyseur observés pendant l'étude [7]



Figure 26 : Hypothèse explicative du blanchissement des fibres. Phénomènes d'ultrafiltration et rétrofiltration en situation « normale » (A), et en cas de caillotage à l'entrée des fibres (B)



Abréviation : ΔP : perte de charge.

B. Comparaison des résultats aux données de la littérature

1. Une technique efficace

Notre technique est efficace : 49 des 50 séances en RCA ont pu être poursuivies sans coagulation de la CEC au terme des 240 minutes prescrites (taux de succès 98%). Seule une séance a dû être interrompue 3 minutes avant la fin en raison du risque de coagulation. Nous avons observé un score de coagulation du dialyseur plus mauvais en RCA qu'en HDC avec héparine en raison du caillotage à l'entrée du dialyseur (où le sang n'est pas encore anticoagulé et subit des turbulences plus ou moins importantes en fonction du débit sang et de la configuration du dialyseur). Malgré cela, la dose de dialyse normalisée (Kt/V) et les pourcentages de réduction de l'urée, du phosphate, de la β 2microglobuline ne sont pas différents entre RCA et HDC avec héparine.

Le taux de succès est similaire au taux observé en technique de RCA classique variant de 96 à 100%^{32,35,41} et semble meilleure comparativement aux autres techniques de dialyse sans héparine telles que la réalisation de bolus de solutés salés (taux d'échec >25%)^{22,23,48}, l'utilisation de prostacycline, l'utilisation de membrane de polyacrylonitrile recouverte d'héparine^{32,48-53}.

Actuellement, l'utilisation d'un dialysat au citrate contenant du calcium et magnésium tend à se développer et prend une place de plus en plus importante en pratique clinique. Ce type de dialysat permet une réduction des doses d'héparine de plus de 30%⁵⁴ mais ne permet cependant pas la réalisation de séances d'hémodialyse conventionnelle sans héparine en raison de la coagulation de la CEC⁵⁵. En effet, la présence de calcium et magnésium dans le dialysat induit une faible diminution de iCa_{sortie} paraissant non suffisante pour obtenir une anticoagulation efficace (seuil $iCa < 0,4\text{mM}$). Une étude récente utilisant un dialysat au citrate avec calcium et magnésium en hémodiafiltration post-dilution en ligne chez 10 patients a permis de réaliser des séances de dialyse sans héparine⁵⁶. Cependant, il n'a pas été réalisé de séances comparatives dans cette étude.

2. Une technique fiable

Notre technique est fiable : toutes les valeurs de $iCa_{\text{entrée}}$ sont dans des valeurs physiologiques acceptables de 0,94 à 1,38 mM sans nécessité de modifier le débit d'infusion de calcium prévu par le modèle cinétique. Nous avons volontairement choisi de tester plusieurs dialyseurs permettant à la fois de démontrer l'efficacité de la technique pour diverses membranes mais aussi afin de valider le modèle de réinjection pour différentes

valeurs de dialysance ionique obtenues avec les différents dialyseurs. Cette étude confirme la validité du modèle décrit par Ridet et al.⁴⁶ pour optimiser l'ajustement de la compensation de calcium et magnésium au cours de 30 séances en RCA réalisées avec la technique particulière de DuoCart-biofiltration (non développée en pratique quotidienne, taux de succès 100%)⁵⁷.

Cet asservissement à la dialysance ionique semble plus fiable que la détermination arbitraire du débit d'infusion de calcium en fonction des valeurs de iCa mesurées comme cela est réalisé au cours des méthodes classiques de RCA pouvant conduire à d'importantes dyscalcémies^{35,58}. Les débits rapportés dans la littérature en RCA classique sont de l'ordre de 13 à 15 mmol/h pour des débits de pompe à sang de l'ordre de 200 à 300mL/min^{35,36}. L'objectif de ces protocoles est de maintenir la calcémie ionisée du patient stable au cours de la séance le plus proche possible des valeurs physiologiques.

Notre travail montre l'intérêt d'asservir les débits de réinjection du calcium à la valeur de la dialysance ionique (équivalente à la clairance du calcium dans le dialyseur) permettant d'adapter en temps réel la réinjection. Les débits de réinjection de calcium sont de 18 à 20 mmol/h pour des débits sangs à 300mL/min (légèrement plus élevés que dans la littérature). Ceci est en accord avec le fait que nous avons observé dans l'étude une augmentation de la calcémie ionisée du patient entre le début et la fin de la séance (+0,16mM) alors que Apsner et al.³⁵ décrit une diminution de 0,01mM. Janssen et al.³⁶ constate lui aussi une diminution de la calcémie totale après dialyse de 0,07mM.

Concernant le bilan calcique et magnésique, nous avons choisi de réaliser une modélisation permettant de compenser les pertes de calcium et de magnésium et d'obtenir une balance calcique et magnésique en fin de dialyse équivalente à la balance calcique et magnésique que l'on aurait obtenue en hémodialyse avec dialysat contenant 1,5 ou 1,65mmol/L de calcium et 0,5 ou 0,58 mmol/L de magnésium. Ceci permet d'expliquer que les débits de réinjection de calcium dans notre étude sont plus élevés que les débits de réinjection habituellement décrits dans la littérature. Ceci explique également le bilan calcique positif en fin de dialyse avec notre technique comparativement aux bilans calciques neutre ou négatif dans la littérature.

Avec une modélisation similaire à celle utilisée dans notre étude, C.Ridet et al.⁴⁶ avait décrit une augmentation de la calcémie ionisée de + 0,1mM pendant la séance.

De plus, il est possible avec cette méthode d'ajustement de modifier le ratio $R=Q_{inf}/DI$ de façon à personnaliser le débit d'infusion en fonction des besoins de chaque patient. En effet, il est possible de fixer très facilement un ratio de façon à déterminer finement la balance calcique voulue en RCA.

Concernant la balance calcique et magnésique, nous n'avons pas montré de différence entre la balance en RCA avec ratio Q_{inf}/DI à 1/200 et la balance en HDC avec héparine utilisant un dialysat à 1,5mM de calcium et 0,5mM de magnésium. Nous n'avons pas pu malheureusement nous procurer de dialysat contenant 1,65mM de calcium en HDC. En comparant les séances en RCA avec ratio à 1/180 et les séances en HDC avec héparine utilisant un dialysat à 1,5mM, la balance calcique est un peu plus élevée en RCA (comme la modélisation le suggère) mais cette différence n'est pas significative probablement en raison d'un nombre de séances insuffisant. Cependant, la balance magnésique est significativement plus élevée en RCA ratio 1/180 qu'en HDC avec dialysat à 0,5mM. L'ensemble de ces résultats sont des arguments supplémentaires en faveur de la validation du modèle cinétique d'asservissement du débit d'infusion de la solution de compensation à la valeur de dialysance ionique.

La citratémie augmente pendant la séance mais reste inférieure au seuil supérieur fixé par le laboratoire de $130\mu\text{M}$. L'apport de citrate par le dialysat semble plus fiable que l'infusion de citrate sur la ligne artérielle. En effet, la diffusion de citrate du dialysat vers le sang dépend du gradient de concentration et évite ainsi le surdosage en citrate et les complications telles que les alcaloses sévères comme cela a été observé en RCA classique⁵⁹⁻⁶¹. La charge en citrate est donc moins importante qu'en RCA classique (citratémies multipliées par 4 dans notre technique versus 5 en RCA classique décrite par Janssen et al³⁶).

L'un des inconvénients de la technique classique d'anticoagulation régionale au citrate provient de ce que tout incident à l'origine d'une diminution de l'efficacité d'épuration du dialyseur (diminution du débit sanguin, arrêt de la circulation du sang, mise en dérivation du dialysat, coagulation partielle ou massive du dialyseur, élévation de la recirculation par dysfonction de l'abord vasculaire ou l'abord veineux) provoque une diminution de la clairance du citrate injecté et du calcium plasmatique à l'origine d'un risque d'hypercitratémie et de troubles de la calcémie totale et/ou ionisée si les débits d'injection de citrate dans la ligne artérielle et de calcium dans la ligne veineuse ne sont pas immédiatement et convenablement diminués. Avec cette nouvelle technique de RCA, l'apport de citrate et

l'infusion de calcium sont « contrôlés » et adaptés évitant ces risques (sous réserve d'une automatisation de la technique).

C. Limites et forces de l'étude

Le point faible de l'étude est le petit nombre de séances (n=50) réalisées. Cependant c'est une étude de faisabilité destinée à décrire et tester l'efficacité et la fiabilité de la technique. D'autres études de plus grande envergure sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Le point fort de l'étude est de décrire une nouvelle technique originale de RCA, jamais décrite auparavant, qui permet de simplifier la technique classique dans le but de développer et pouvoir réaliser cette technique en pratique courante. Plusieurs études ont montré la faisabilité en pratique courante de l'anticoagulation régionale au citrate^{35,36,62-64}. Cependant cette pratique reste limitée à quelques centres d'hémodialyse chronique ayant une grande expérience de la technique ou aux services de réanimation permettant un suivi rapproché des calcémies ionisées du patient. L'avantage majeur de la technique serait la simplicité de mise en œuvre de la technique en hémodialyse chronique : l'utilisation d'un dialysat contenant du citrate évite l'injection de citrate sur la ligne artérielle et l'utilisation d'un modèle cinétique pour la réinjection de calcium au niveau de la ligne veineuse en fonction de la dialysance ionique mesurée automatiquement par le générateur permet d'obtenir une balance calcique fiable. Monitorer les $iCa_{\text{entrée}}$ (iCa du patient) ne serait donc plus nécessaire.

L'un des points forts de l'étude est de tester différents dialyseurs, différents débits sanguins, différents ratios de réinjection permettant de démontrer l'efficacité et la fiabilité de la technique selon ces différents paramètres.

D. Perspectives de l'étude

1. Développement en hémodiafiltration

Le but de l'étude serait de poursuivre le développement de cette technique en hémodiafiltration notamment en mode mixed et post-dilutionnel puisque ces techniques se développent de plus en plus et ont tendance à montrer leurs bénéfices en terme de morbi-mortalité comparativement à l'HDC⁶⁵.

2. Privilégier l'hémodiafiltration mixed-dilution en cas de survenue des phénomènes de coagulation à l'entrée du dialyseur

L'un des freins à la généralisation pourrait être la survenue des phénomènes de coagulation à l'entrée du dialyseur où le sang n'est pas décalcifié dans cette technique et garde toutes ses propriétés coagulantes. Le développement de cette technique en hémodiafiltration mixed-dilution (injection du liquide de substitution en amont et en aval du dialyseur selon les variations de la pression transmembranaire) pourrait permettre de décalcifier le sang en amont du dialyseur par l'injection de dialysat contenant du citrate sans calcium ni magnésium. Le citrate pourrait ainsi chélater le iCa avant l'entrée du dialyseur et par conséquent réduire les phénomènes de coagulation à ce niveau.

3. L'automatisation de la réinjection

Pour obtenir un développement de la technique en routine en hémodialyse chronique, il est nécessaire de développer, comme en duocart-biofiltration⁵⁷, un système pour ajuster automatiquement les débits de réinjection de la solution de compensation de CaCl₂ et MgCl₂ et les taux d'ultrafiltration (à la dialysance ionique et au volume infusé respectivement) et d'arrêter de façon automatique l'injection de la compensation en cas d'arrêt du débit sang ou du dialysat^{46,57}. Un tel système éviterait les erreurs ou oublis liés à l'adaptation manuelle et permettrait de ne plus avoir à répéter les dosages de la calcémie ionisée peu disponibles dans les services d'hémodialyse chronique (absence de laboratoire de proximité, coût..).

E. Retombées dans le domaine de la néphrologie

Cette technique sans héparine utilisant un dialysat au citrate pourrait améliorer la biocompatibilité. Premièrement, elle évite les effets délétères de l'héparine (thrombopénie, troubles lipidiques, ostéoporose, alopecie⁶⁶, dégranulation des polynucléaires neutrophiles et stress oxydant^{30,67,68}). Deuxièmement, le dialysat au citrate utilisé contient seulement 0,3mM d'acétate et permet de diminuer ses effets secondaires (troubles gastro-intestinaux, hypotension^{5-7,44}). Actuellement, des dialysats contenant uniquement du citrate (sans acétate) sont commercialisés mais ne sont pas disponibles sans calcium et magnésium.

Enfin en l'absence de calcium et de magnésium dans le dialysat, la présence d'un acide (ici l'acide citrique) pour acidifier le dialysat et éviter la précipitation des carbonates n'est plus indispensable. Ceci pourrait amener à remplacer, dans le concentré acide, l'acide citrique par le citrate trisodique (à la même concentration molaire) afin de garder la même concentration en citrate. On obtiendrait ainsi, par mélange avec le concentré bicarbonate, un dialysat alcalin (du fait de la présence de bicarbonate) et non plus acide (du fait de la présence

de $\text{CO}_{2\text{dissous}}$). Ceci éviterait l'acidification du sang dans le dialyseur et ses conséquences potentiellement délétères, en particulier l'activation de la synthèse de la bradykinine et de l'oxyde nitrique (NO) susceptible de provoquer une réaction d'hypersensibilité en début de séance⁶⁹ et l'intolérance ou la décompensation respiratoire chez les patients insuffisants respiratoire chronique.

Ainsi la technique développée dans ce travail permet-elle de réaliser une dialyse sans acétate, sans héparine, sans anticoagulation systémique du patient et sans acide. Ceci pourrait constituer un progrès important en hémodialyse chronique.

CONCLUSION

L'anticoagulation régionale au citrate reste actuellement une alternative à l'utilisation de l'héparine chez le patient allergique à l'héparine ou à haut risque hémorragique.

La technique d'anticoagulation régionale avec dialysat au citrate sans calcium que nous avons développée s'est avérée efficace et fiable dans cette étude de faisabilité. Sa réalisation en pratique courante serait simple et sûre à condition d'asservir automatiquement le débit de réinjection de la solution de compensation de chlorure de calcium et de magnésium à la dialysance ionique. L'un des freins reste le développement industriel de générateurs de dialyse qui permettraient la réinjection de calcium par un pousse seringue intégré dont le débit serait modifié automatiquement, en temps réel à la dialysance ionique mesurée.

Cette technique pourrait être généralisée et devenir l'une des techniques sans héparine de référence, facile à réaliser au quotidien. Par ailleurs, la technique pourrait bénéficier à termes à l'ensemble des patients hémodialysés puisqu'elle permet d'envisager en routine une dialyse sans acétate, sans acide et sans anticoagulation du patient, représentant ainsi un progrès majeur en dialyse chronique.

REFERENCES DES ILLUSTRATIONS

1. <http://www.sfdial.org/f2n/pro/hemodialyse/Materiel/systeme.htm>
2. Canaud B. Principes et modalités d'application de l'hémodialyse au traitement de l'insuffisance rénale chronique. EMconsulte néphrologie 2006 ; 18-063-B-10
3. <http://tsspesvt.over-blog.com/article-12856563.html>
4. Zandecki M. Hématologie biologique, CHU Angers, 2006.
5. Falkenhagen D. et al. Correlation between ACT and iCa in RDT-patients. poster EDTA 2011 ; F318
6. Ridet C. et al. Regional citrate anticoagulation in hemodialysis. Blood Purif 2006 ; 23 : 473-480.
7. Banque de photographies de l'AURA et du Centre hospitalier universitaire de Bois Guillaume

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Laville M, Hannedouche T, Deschenes G, Glotz D, Grunfeld JP. The Etats Generaux du Rein, a unique opportunity for the French nephrology. *Nephrol ther* 2012;8(4):197-198.
2. Petitclerc T, Coevoet B. Ionic dialysance and quality control in hemodialysis. *Nephrologie* 2001;22(5):191-197.
3. Canaud B. Principes et modalités d'application de l'hémodialyse au traitement de l'insuffisance rénale chronique. *EMconsulte Nephrologie* 2006;18(063):B10.
4. Petitclerc T, Diab R, Le Roy F, Mercadal L, Hmida J. Acetate-free hemodialysis: what does it mean? *Nephrol ther* 2011;7(2):92-98.
5. Amore A, Cirina P, Mitola S, Peruzzi L, Bonaudo R, Gianoglio B, Coppo R. Acetate intolerance is mediated by enhanced synthesis of nitric oxide by endothelial cells. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(9):1431-1436.
6. Noris M, Todeschini M, Casiraghi F, Roccatello D, Martina G, Minetti L, Imberti B, Gaspari F, Atti M, Remuzzi G. Effect of acetate, bicarbonate dialysis, and acetate-free biofiltration on nitric oxide synthesis: implications for dialysis hypotension. *Am J Kidney Dis* 1998;32(1):115-124.
7. Kuragano T, Kida A, Furuta M, Yahiro M, Kitamura R, Otaki Y, Nonoguchi H, Matsumoto A, Nakanishi T. Effects of acetate-free citrate-containing dialysate on metabolic acidosis, anemia, and malnutrition in hemodialysis patients. *Artif Organs* 2012;36(3):282-290.
8. Mercadal L, Ridel C, Petitclerc T. Ionic dialysance: principle and review of its clinical relevance for quantification of hemodialysis efficiency. *Hemodial Int* 2005;9(2):111-119.
9. Petitclerc T. Recent developments in conductivity monitoring of haemodialysis session. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(11):2607-2613.
10. Petitclerc T. Do dialysate conductivity measurements provide conductivity clearance or ionic dialysance? *Kidney Int* 2006;70(10):1682-1686.
11. Lindsay RM, Bene B, Goux N, Heidenheim AP, Landgren C, Sternby J. Relationship between effective ionic dialysance and in vivo urea clearance during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2001;38(3):565-574.
12. Davenport A. What are the anticoagulation options for intermittent hemodialysis? *Nature reviews Nephrology* 2011;7(9):499-508.
13. Transplantation EeGoR. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.2.6. Chronic graft dysfunction. Late recurrence of other diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 4:18-19.
14. Guillet B, Simon N, Sampol JJ, Lorec-Penet AM, Portugal H, Berland Y, Dussol B, Brunet P. Pharmacokinetics of the low molecular weight heparin enoxaparin during 48 h after bolus administration as an anticoagulant in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(11):2348-2353.

15. Jang IK, Hursting MJ. When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2005;111(20):2671-2683.
16. Polkinghorne KR, McMahon LP, Becker GJ. Pharmacokinetic studies of dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Clexane), and danaparoid sodium (Orgaran) in stable chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40(5):990-995.
17. Saxer SB, Smith BS, Gandhi PJ, Tataronis GR, Krikorian SA. Recommended and actual lepirudin doses in patients with renal insufficiency. *Am J Health-syst Pharm* 2003;60(24):2588-2593.
18. Lindhoff-Last E, Betz C, Bauersachs R. Use of a low-molecular-weight heparinoid (danaparoid sodium) for continuous renal replacement therapy in intensive care patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001;7(4):300-304.
19. Haase M, Bellomo R, Rocktaeschel J, Ziemer S, Kiesewetter H, Morgera S, Neumayer HH. Use of fondaparinux (ARIXTRA) in a dialysis patient with symptomatic heparin-induced thrombocytopenia type II. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(2):444-446.
20. Balik M, Waldauf P, Plasil P, Pachel J. Prostacyclin versus citrate in continuous haemodiafiltration: an observational study in patients with high risk of bleeding. *Blood Purif* 2005;23(4):325-329.
21. Kozek-Langenecker SA, Kettner SC, Oismueller C, Gonano C, Speiser W, Zimpfer M. Anticoagulation with prostaglandin E1 and unfractionated heparin during continuous venovenous hemofiltration. *Critical Care Medicine* 1998;26(7):1208-1212.
22. Glaser P, Guesde R, Rouby JJ, Eurin B. Haemodialysis without heparin is possible. *Lancet* 1979;2(8142):579-580.
23. Sagedal S, Hartmann A, Osnes K, Bjørnsen S, Torremocha J, Fauchald P, Kofstad J, Brosstad F. Intermittent saline flushes during haemodialysis do not alleviate coagulation and clot formation in stable patients receiving reduced doses of dalteparin. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(2):444-449.
24. Klingel R, Schaefer M, Schwarting A, Himmelsbach F, Altes U, Uhlenbusch-Körwer I, Hafner G. Comparative analysis of procoagulatory activity of haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration with a polysulfone membrane (APS) and with different modes of enoxaparin anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(1):164-170.
25. Swartz RD, Port FK. Preventing hemorrhage in high-risk hemodialysis: regional versus low-dose heparin. *Kidney Int* 1979;16(4):513-518.
26. Morabito S, Guzzo I, Solazzo A, Muzi L, Luciani R, Pierucci A. Continuous renal replacement therapies: anticoagulation in the critically ill at high risk of bleeding. *J Nephrol* 2003;16(4):566-571.
27. Van der Voort PH, Gerritsen RT, Kuiper MA, Egbers PH, Kingma WP, Boerma EC. Filter run time in CVVH: pre- versus post-dilution and nadroparin versus regional heparin-protamine anticoagulation. *Blood Purif* 2005;23(3):175-180.
28. Falkenhagen D. Correlation between ACT and iCa in RDT-patients. *poster EDTA* 2011;F318.
29. Flanigan MJ, Von Brecht J, Freeman RM, Lim VS. Reducing the hemorrhagic complications of hemodialysis: a controlled comparison of low-dose heparin and citrate anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 1987;9(2):147-153.

30. Hofbauer R, Moser D, Frass M, Oberbauer R, Kaye AD, Wagner O, Kapiotis S, Druml W. Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis. *Kidney Int* 1999;56(4):1578-1583.
31. Kutsogiannis DJ, Gibney RT, Stollery D, Gao J. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. *Kidney Int* 2005;67(6):2361-2367.
32. Evenepoel P, Dejegere T, Verhamme P, Claes K, Kuypers D, Bammens B, Vanrenterghem Y. Heparin-coated polyacrylonitrile membrane versus regional citrate anticoagulation: a prospective randomized study of 2 anticoagulation strategies in patients at risk of bleeding. *Am J Kidney Dis* 2007;49(5):642-649.
33. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet JL, Dubois B, Damas P. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 2004;30(2):260-265.
34. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, van der Voort PH, Wester JP, van der Spoel JI, Dijkman LM, Zandstra DF. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Critical Care Medicine* 2009;37(2):545-552.
35. Apsner R, Buchmayer H, Gruber D, Sunder-Plassmann G. Citrate for long-term hemodialysis: prospective study of 1,009 consecutive high-flux treatments in 59 patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45(3):557-564.
36. Janssen MJ, Deegens JK, Kapinga TH, Beukhof JR, Huijgens PC, van Loenen AC, van der Meulen J. Citrate compared to low molecular weight heparin anticoagulation in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996;49(3):806-813.
37. Janssen MJ, Huijgens PC, Bouman AA, Oe PL, Donker AJ, van der Meulen J. Citrate versus heparin anticoagulation in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8(11):1228-1233.
38. Morita Y, Johnson RW, Dorn RE, Hall DS. Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate. *Am J Med Sci* 1961;242:32-43.
39. Pinnick RV, Wiegmann TB, Diederich DA. Regional citrate anticoagulation for hemodialysis in the patient at high risk for bleeding. *N Engl J Med* 1983;308(5):258-261.
40. Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, Ward DM. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int* 1990;38(5):976-981.
41. Evenepoel P, Maes B, Vanwalleghem J, Kuypers D, Messiaen T, Vanrenterghem Y. Regional citrate anticoagulation for hemodialysis using a conventional calcium-containing dialysate. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2):315-323.
42. Kossman RJ, Gonzales A, Callan R, Ahmad S. Increased efficiency of hemodialysis with citrate dialysate: a prospective controlled study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(9):1459-1464.
43. Ahmad S, Callan R, Cole JJ, Blagg CR. Dialysate made from dry chemicals using citric acid increases dialysis dose. *Am J Kidney Dis* 2000;35(3):493-499.
44. Gabutti L, Lucchini B, Marone C, Alberio L, Burnier M. Citrate- vs. acetate-based dialysate in bicarbonate haemodialysis: consequences on haemodynamics, coagulation, acid-base status, and electrolytes. *BMC nephrology* 2009;10:7.

45. Cheng YL, Yu AW, Tsang KY, Shah DH, Kjellstrand CM, Wong SM, Lau WY, Hau LM, Ing TS. Anticoagulation during haemodialysis using a citrate-enriched dialysate: a feasibility study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(2):641-646.
46. Ridel C, Mercadal L, Bene B, Hamani A, Deray G, Petitclerc T. Regional citrate anticoagulation during hemodialysis: a simplified procedure using Duocart biofiltration. *Blood Purif* 2005;23(6):473-480.
47. Hemodialysis Adequacy Work G. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006;48(Suppl 1):S2-90.
48. Richtrova P, Rulcova K, Mares J, Reischig T. Evaluation of three different methods to prevent dialyzer clotting without causing systemic anticoagulation effect. *Artif Organs* 2011;35(1):83-88.
49. Keller F, Seemann J, Preuschhof L, Offermann G. Risk factors of system clotting in heparin-free haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5(9):802-807.
50. Caruana RJ, Raja RM, Bush JV, Kramer MS, Goldstein SJ. Heparin free dialysis: comparative data and results in high risk patients. *Kidney Int* 1987;31(6):1351-1355.
51. Caruana RJ, Smith MC, Clyne D, Crow JW, Zinn JM, Diehl JH. Controlled study of heparin versus epoprostenol sodium (prostacyclin) as the sole anticoagulant for chronic hemodialysis. *Blood Purif* 1991;9(5-6):296-304.
52. Geary DF, Gajaria M, Fryer-Keene S, Willumsen J. Low-dose and heparin-free hemodialysis in children. *Pediatr Nephrol* 1991;5(2):220-224.
53. Sanders PW, Taylor H, Curtis JJ. Hemodialysis without anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 1985;5(1):32-35.
54. Sands JJ, Kotanko P, Segal JH, Ho CH, Usvat L, Young A, Carter M, Sergeyeva O, Korth L, Maunsell E, Zhu Y, Krishnan M, Diaz-Buxo JA. Effects of citrate acid concentrate (citrasate(R)) on heparin N requirements and hemodialysis adequacy: a multicenter, prospective noninferiority trial. *Blood Purif* 2012;33(1-3):199-204.
55. Stegmayr BG, Jonsson P, Mahmood D. A significant proportion of patients treated with citrate containing dialysate need additional anticoagulation. *Int J Artif Organs* 2013;36(1):1-6.
56. Aniert J, Petitclerc T, Creput C. Safe use of citric acid-based dialysate and heparin removal in postdilution online hemodiafiltration. *Blood Purif* 2012;34(3-4):336-343.
57. Mercadal L, Petitclerc T, Bene B, Jaudon MC, Jacobs C. Duocart biofiltration: a new method of hemodialysis. *ASAIO J* 1999;45(3):151-156.
58. Meier-Kriesche HU, Finkel KW, Gitomer JJ, DuBose TD, Jr. Unexpected severe hypocalcemia during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 1999;33(4):e8.
59. Charney DI, Salmond R. Cardiac arrest after hypertonic citrate anticoagulation for chronic hemodialysis. *ASAIO Trans* 1990;36(3):M217-219.
60. Kelleher SP, Schulman G. Severe metabolic alkalosis complicating regional citrate hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1987;9(3):235-236.
61. Silverstein FJ, Oster JR, Perez GO, Materson BJ, Lopez RA, Al-Reshaid K. Metabolic alkalosis induced by regional citrate hemodialysis. *ASAIO Trans* 1989;35(1):22-25.

62. Buturovic J, Gubensek J, Cerne D, Ponikvar R. Standard citrate versus sequential citrate/anticoagulant-free anticoagulation during hemodialysis: a randomized trial. *Artif Organs* 2008;32(1):77-81.
63. Clark JA, Schulman G, Golper TA. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation during 8-hour sustained low-efficiency dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(3):736-742.
64. Kreuzer M, Bonzel KE, Buscher R, Offner G, Ehrich JH, Pape L. Regional citrate anticoagulation is safe in intermittent high-flux haemodialysis treatment of children and adolescents with an increased risk of bleeding. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(10):3337-3342.
65. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, Soler J, Torres F, Campistol JM, Martinez-Castelao A, ESHOL Study Group. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(3):487-497.
66. Apsner R, Horl WH, Sunder-Plassmann G. Dalteparin-induced alopecia in hemodialysis patients: reversal by regional citrate anticoagulation. *Blood* 2001;97(9):2914-2915.
67. Gritters M, Grooteman MP, Schoorl M, Schoorl M, Bartels PC, Scheffer PG, Teerlink T, Schalkwijk CG, Spreeuwenberg M, Nubé MJ. Citrate anticoagulation abolishes degranulation of polymorphonuclear cells and platelets and reduces oxidative stress during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(1):153-159.
68. Bohler J, Schollmeyer P, Dressel B, Dobos G, Horl WH. Reduction of granulocyte activation during hemodialysis with regional citrate anticoagulation: dissociation of complement activation and neutropenia from neutrophil degranulation. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(2):234-241.
69. Renaux JL, Thomas M, Crost T, Loughraieb N, Vantard G. Activation of the kallikrein-kinin system in hemodialysis: role of membrane electronegativity, blood dilution, and pH. *Kidney Int* 1999;55(3):1097-1103.

ANTICOAGULATION LOCO-REGIONALE PAR L'UTILISATION D'UN DIALYSAT AU CITRATE SANS CALCIUM EN HEMODIALYSE CHRONIQUE

Introduction

L'anticoagulation régionale au citrate (RCA) est une alternative à la dialyse sans héparine. Sa mise en oeuvre reste difficile en hémodialyse chronique (HD).

Matériels et Méthodes

Cette étude de faisabilité décrit une technique de RCA simplifiée. Elle utilise un dialysat au citrate sans calcium : le transfert diffusif de citrate du dialysat vers le sang permet de s'affranchir de l'injection de citrate sur la ligne artérielle. La quantité de calcium à injecter sur la ligne veineuse est déterminée précisément en temps réel (modélisation cinétique) en fonction des valeurs mesurées de dialysance ionique. Cinquante séances en RCA (Q_B 300, 350 et 400 mL/min) et 27 séances contrôles (HD conventionnelle avec héparine) sont réalisées chez 17 patients. L'objectif primaire est de déterminer le taux de succès de la technique (pourcentage de séances menées à terme sans coagulation du circuit de dialyse).

Résultats

Le taux de succès est de 98% (49 des 50 séances). Toutes les calcémies ionisées (iCa) en sortie de dialyseur sont inférieures à 0,4 mM (seuil pour obtenir une anticoagulation efficace). Les iCa du patient augmentent de $1,00 \pm 0,08$ à $1,16 \pm 0,10$ mM pendant la séance (valeurs extrêmes de iCa mesurées sur l'étude [0,94-1,38 mM]). Les citratémies augmentent pendant la séance (de $13,4 \pm 13,4$ à $52,9 \pm 38,9$ μ M, $p < 0,001$). Aucun effet secondaire du citrate n'est observé. Le pH augmente (de $7,43 \pm 0,05$ à $7,50 \pm 0,05$, $p < 0,001$) ainsi que la bicarbonatémie (de $19,9 \pm 2,34$ à $24,9 \pm 2,53$ mM, $p < 0,001$) sans alcalose sévère observée. Les paramètres de coagulation au cours des séances en RCA ne sont pas différents de ceux observés au cours des séances contrôles. L'augmentation de la iCa du patient pendant la séance est similaire dans les 2 groupes. Aucune différence n'est notée sur les paramètres d'épuration.

Discussion et Conclusion

Cette technique originale de RCA est efficace et fiable. L'asservissement automatique de la réinjection de calcium à la dialysance ionique permettrait sa réalisation en routine.

MOTS CLES : Hémodialyse, Dialysat au citrate, Anticoagulation, Modélisation cinétique