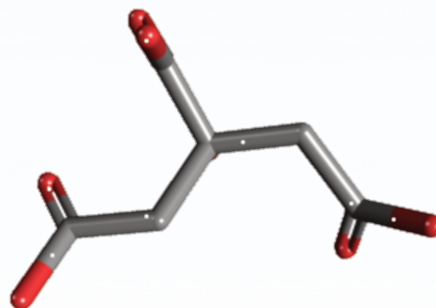


MÉMOIRE de fin d'études de la 2^{ème} année de Master

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

Sous la direction de Monsieur Alexandre WALLARD

*Master Ingénierie et Management de la Santé spécialité Healthcare Business
Ingénierie Biomédicale*



Composition du jury :

- Président de jury : **Pr DUROCHER Alain**
- Directeur de mémoire : **Mr WALLARD Alexandre**
- Troisième membre du jury : **Mlle LE RUMEUR Annick**

Date de soutenance : 10/10/2017

REMERCIEMENTS

- Tout d'abord, je souhaite remercier le Professeur Durocher de m'avoir donné la possibilité de suivre la formation enseignée à l'ILIS. Ces cinq années ont contribué à mon épanouissement personnel et permis de débiter une vie professionnelle avec un travail qui me passionne.
- Je voudrais remercier Mr Alexandre Wallard, directeur de mon mémoire et enseignant à l'ILIS pour la qualité de sa formation transmise aux étudiants et ses conseils.
- J'adresse mes remerciements à Mlle Annick Le Rumeur, Chef Produit Acute pour le laboratoire Fresenius Medical Care et troisième membre du jury pour ma soutenance, pour son aide et son soutien dans le laboratoire Fresenius.
- Mes remerciements vont pour Monsieur Bernard Puigblanque, Directeur de la division Thérapies Innovantes, pour sa confiance répétée, son soutien, mais aussi de m'avoir donné ma chance pour ma première expérience professionnelle.
- Je tiens à remercier Monsieur Jean-Marc Dorget, Directeur National et Régional des ventes France, pour m'avoir aidé lors de la réalisation de ce mémoire ainsi que pour son aide quotidienne et ses justes conseils.
- Je souhaite remercier Monsieur Pierre Lidove, Directeur Régional de la division Thérapies Innovantes, pour son accompagnement, sa formation, et son investissement contribuant à ma réussite professionnelle.
- Je voudrais remercier l'ensemble de l'équipe Thérapies Innovantes, qui m'a conseillé, renseigné, et aidé pour l'élaboration de ce mémoire.
- Je n'oublie pas de remercier l'équipe Ultrasons de Philips – Healthcare, chez qui j'avais débuté mon contrat de professionnalisation pour ma dernière année de Master, et dont l'expérience fut enrichissante aussi bien personnellement que professionnellement.
- Je remercie ma maman, sans qui la réalisation de ces cinq années d'études n'aurait pu être possible, ainsi que de son soutien continu. **Merci !**
- Je tiens à remercier mon parrain, Mr Humain Denis et sa femme, Mme Humain Stéphanie (Bayer) qui m'ont été d'un soutien sans failles depuis mes débuts à l'ILIS et sans qui ma réussite n'aurait été possible.
- Enfin, merci à toute ma famille, à tous mes amis et à toutes les personnes qui ont contribué à ma réussite à l'ILIS et qui ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

- À mon papa ...

PRÉFACE

Avant d'aborder ce mémoire, il me semblait nécessaire de préciser certains points importants qui se sont déroulés pendant ma dernière année à l'ILIS. En effet, dans le cadre du master II Healthcare Business – Ingénierie Biomédicale, j'ai effectué cette dernière année sous la forme d'un contrat de professionnalisation avec une entreprise spécialisée dans l'imagerie médicale : Philips (siège France : Suresnes). J'ai alors intégré l'équipe Ultrasons en tant qu'Ingénieur d'Application Ultrasons – Sud-Ouest, d'Octobre 2016 à Avril 2017.

Cette expérience en imagerie médicale fut l'occasion pour moi de rencontrer et de travailler avec de nombreux professionnels de santé présents dans différents secteurs : Cardiologie, Radiologie, Obstétrique ... dans le but de promouvoir, de démontrer et de former au mieux ces derniers sur la gamme d'échographes que possède Philips.

À la fin du mois d'Avril 2017, j'ai donc mis fin à mon contrat de professionnalisation pour revenir dans le laboratoire Fresenius Medical Care, entreprise où j'avais réalisé deux stages pendant mon cursus universitaire avec un contrat en tant qu'Application Specialist Acute pour la division THI (Thérapies Innovantes).

Fresenius Medical Care est un laboratoire proposant différentes solutions axées au monde de la dialyse. En effet, il existe deux divisions différentes au sein de Fresenius Medical Care :

- Dialyse Péritonéale – Hémodialyse Chronique
- Thérapies Innovantes (Dialyse Continue)

C'est vers le domaine de l'insuffisance rénale que je souhaite orienter ma formation et mes débuts professionnels. Dans cette préface, il me semblait donc important de replacer les choses dans son contexte par rapport à ma dernière année universitaire entre l'arrêt de mon contrat de professionnalisation chez Philips qui fut une expérience enrichissante, et le fait d'avoir trouvé un emploi dans un domaine qui me passionne.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	1
PRÉFACE	2
SOMMAIRE	3
TABLE DES FIGURES	5
TABLE DES TABLEAUX	5
TABLE DES ANNEXES	6
GLOSSAIRE	7
INTRODUCTION	10
Partie I État des lieux de l'insuffisance rénale	12
A. Présentation de l'insuffisance rénale	12
1. Historique.....	12
2. Le rein	16
3. Insuffisance Rénale Chronique.....	17
4. Insuffisance Rénale Terminale	19
5. Insuffisance Rénale Aiguë.....	20
B. Présentation des modalités de traitement	22
1. Dialyse Péritonéale.....	22
2. Hémodialyse Intermittente.....	23
3. Dialyse Continue.....	25
C. Les différents modes de thérapie	27
1. CVVH	27
2. CVVHD.....	28
3. CVVHDF	28
4. Pré & Post-dilution	29
Partie 2 Le citrate, un intérêt médical ?	30
A. Présentation du citrate	30
B. Facteurs influençant la thrombose du circuit	31
C. Les anticoagulants en Dialyse Continue	32
D. Intérêt médical à l'utilisation du citrate	37
1. Principe d'action du citrate.....	37
2. Métabolisme du citrate – Approche de Stewart.....	38

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

3. Contrôle, gestion.....	41
4. Avantages du citrate	42
E. Risque du citrate	43
1. Hypocalcémie systémique.....	43
2. Hypernatrémie	44
3. Accumulation de citrate	44
4. Magnésémie	44
5. Insuffisance Hépatocellulaire (IHC).....	45
6. Ionogramme sanguin.....	45
F. Les solutions de citrate sur le marché	45
1. Fresenius®.....	45
2. Baxter®	46
3. Gambro®	46
Partie 3 Le citrate : une solution économique	48
A. Dialyse continue : le marché mondial.....	48
1. Outils utilisés.....	49
2. Le marché français.....	49
2. L'évolution du marché	53
B. Intérêt économique	54
1. Les poches de citrate du marché	54
2. Pour les services de réanimation (étude CRRéa).....	55
3. Citrate vs Héparine.....	56
C. Mix Marketing : les cinq P	59
1. Produit	59
2. Place.....	60
3. Prix.....	60
4. Public	61
5. Promotion.....	61
D. Le citrate représente-t-il le futur de l'hémodialyse ?.....	62
E. Recommandations KDIGO	63
CONCLUSION	65
BIBLIOGRAPHIE.....	67
ANNEXES	69

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Willem Kolff	13
Figure 2 : Premier générateur de dialyse	13
Figure 3 : Dispositif de transfusion sanguine réalisée d'un bras à un autre	15
Figure 4 : Position des deux reins au sein de l'organisme	16
Figure 5 : Débit de Filtration Glomérulaire en fonction de l'âge	18
Figure 6 : Présentation des échanges lors d'une Dialyse Péritonéale	22
Figure 7 : Schéma d'une HDI	23
Figure 8 : Schéma d'une EERC Ci-Ca	25
Figure 9 : Échanges sous un gradient de pression	27
Figure 10 : Échanges sous un gradient de concentration	28
Figure 11 : Principes d'échanges en CVVHDF au sein de l'hémofiltre	29
Figure 12 : Représentation 3D du citrate	30
Figure 13 : Acide - Base	31
Figure 14 : Nombre d'actes d'EER/an	51
Figure 15 : Graphique démontrant les services où les actes d'EER sont prescrits	52
Figure 16 : Répartition des actes d'EER pour HDI et le continu selon les services	52

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Définition et stratification de la maladie rénale chronique	19
Tableau 2 : Les Héparines de Bas Poids Moléculaire	34
Tableau 3 : Principes de l'acidose et de l'alcalose	40
Tableau 4 : Nombre de passage et de séjour entre 2013 et 2015	50
Tableau 5 : Composition des poches de citrate Baxter et Fresenius	55

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE I : Appareil urinaire	I
ANNEXE II : Anatomie rénale	II
ANNEXE III : les différents cathéters.....	III
ANNEXE IV : Poids moléculaire des molécules	IV
ANNEXE V : Choix du bon anticoagulant	V
ANNEXE VI : Cascade de la coagulation	VI
ANNEXE VII : Schéma d'une thérapie CVVHD Ci-Ca avec une solution de calcium sur la ligne retour.....	VII
ANNEXE VIII : Le cycle de Krebs	VIII
ANNEXE IX : Le rôle du citrate dans le cycle de Krebs.....	IX
ANNEXE X : Interview Dr Egreteau.....	X
ANNEXE XI : Générateur d'hémofiltration de Baxter : Le Prismaflex	XII
ANNEXE XII : Générateur d'hémofiltration de Fresenius Medical Care : Le MultiFiltrate Pro.....	XIII

GLOSSAIRE

- **Acidose** : acidité excessive du sang qui passe à un pH inférieur à son taux normal (entre 7.38 et 7.42). L'acidose apparaît chez les personnes dont l'organisme a des difficultés à éliminer efficacement les déchets acides produits par l'organisme ou à une trop forte accumulation de ces acides.
- **Acidose lactique** : Correspond à un taux de lactate sanguin supérieur à 7 mmol/l et une acidité (pH) dosé dans le sang inférieure à 7,25 mmol/l (= acidité trop élevée du sang)
- **Alcalose** : contraire de l'acidose. Il s'agit d'un trouble de l'équilibre acido-basique de l'organisme, secondaire à une baisse de l'acidité du plasma, et les autres liquides de l'organisme
- **Anurie** : absence d'urine dans la vessie
- **ARC** : Anticoagulation Régionale au Citrate, anticoagulation exclusivement du circuit extracorporel.
- **Bicarbonatémie** : taux de bicarbonate contenu dans le plasma
- **Bicarbonate sérique** : présence de bicarbonate dans le sérum ou le plasma
- **Chélation** : processus physico-chimique au cours duquel est formé un complexe, le chélate, entre un ligand, dit chélateur, et un cation (ou atome) alors complexé, dit chélaté
- **Clairance** : la clairance d'une substance est le volume de solution totalement épuré (à concentration constante) de cette substance par unité de temps. C'est donc la capacité d'un tissu ou d'un organe à se débarrasser d'un fluide.
- **Consommable** : accessoire jetable ou réutilisable
- **Créatine** : elle est fabriquée par le foie et est stockée dans les muscles. Elle va servir à produire de l'énergie
- **Créatinine** : composé organique produite à partir de la dégradation de la créatine. C'est un déchet métabolique produit par l'organisme qui dépend de la masse musculaire et s'évalue dans le sang et les urines. Elle est un indicateur de la filtration rénale
- **Dialysat** : Solution dont la composition est proche de celle du plasma, utilisé pour favoriser les échanges au sein de la membrane semi-perméable
- **Diurèse** : volume d'urine sécrétée par les reins pendant une période donnée

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

- **EERC** : Épuration ExtraRénale Continue, utilisation d'une thérapie de dialyse de manière continue
- **Effluent** : fraction liquide rejetée à la suite d'un traitement qui l'a débarrassée de tout produit de valeur
- **Électrolytes** : substance chimique capable de transporter (ou conduire) une charge électrique dans une solution. Les électrolytes jouent un rôle majeur dans la transmission des influx nerveux, mais aussi dans le maintien du métabolisme cellulaire (ex : ions sodium Na⁺, ions potassium K⁺)
- **Équilibre acido-basique** : équilibre entre l'acidité et l'alcalinité du corps qui se mesure en pH
- **Fibrine** : intervient dans la formation d'un caillot sanguin lors du phénomène de coagulation qui arrête un saignement
- **Fibrinogène** : Facteur I de la coagulation, ou fibrinogène, protéine contenue dans le plasma sanguin (se transforme en fibrine sous l'action de la thrombine)
- **Filtrat** : liquide plus ou moins purifié recueilli après filtration d'un mélange
- **Hémodialyse** : technique de suppléance rénale utilisée chez les personnes dont les reins ne fonctionnent plus correctement (voire plus du tout)
- **Hémodynamique** : science des propriétés physiques de la circulation sanguine en mouvement dans le système cardio-vasculaire
- **Hémofiltration** : technique d'hémodialyse continue majoritairement utilisée en réanimation pour les patients souffrant d'insuffisance rénale aiguë
- **Hémostase** : ensemble des mécanismes biologiques concourant à la cessation de l'hémorragie et au maintien de la fluidité du sang dans les vaisseaux
- **Hémostase primaire** : première phase de l'hémostase, qui consiste en une vasoconstriction des vaisseaux (jusqu'à 30%) et à la formation du clou plaquettaire (= thrombus blanc)
- **Hémostase secondaire** : seconde phase de l'hémostase qui correspond à la coagulation, succession de r »actions qui opèrent en cascade (transformation du fibrinogène en fibrine).
- **Hépatopathie** : maladies hépatiques = foie. La maladie la plus fréquente est l'hépatite et se caractérise par une inflammation du foie
- **IRA** : Insuffisance Rénale Aiguë, diminution importante et rapide du pouvoir de filtration des reins, associée à un déséquilibre de l'organisme en sel et en eau, et à des difficultés de régularisation de la pression du sang (tension artérielle)

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

- **Membrane semi-perméable** : (= hémofiltre, = rein artificiel, = dialyseur), elle est le cœur de la circulation extracorporelle mise en place pour une hémodialyse
- **Métabolisation** : transformer par le métabolisme
- **Métabolisme** : ensemble des processus chimiques à types de réactions ou autres transformations ayant lieu dans les cellules d'un organisme
- **Natrémie** : concentration de sodium (Na) dans le plasma
- **pH** : potentiel Hydrogène, permet de mesurer l'activité des ions Hydrogènes (nommés protons), et aussi de mesurer l'acidité ou la basicité d'une solution
- **pKa** : pH pour lequel une fonction acide à libérer la moitié de ses protons : pH de $\frac{1}{2}$ dissociation
- **Sepsis** : syndrome d'infection générale et grave de l'organisme par des agents pathogènes
- **Septicémie** : (= sepsis) : infection grave qui se propage dans l'organisme par voie sanguine à partir d'un foyer infectieux initial (infection du sang)
- **Thrombine** : enzyme possédant la capacité de transformer le fibrinogène en fibrine
- **Thrombopénie** : quantité anormalement basse du nombre de plaquettes sanguines. Les plaquettes jouent un rôle dans la coagulation (hémostase primaire) et permettent la formation d'un thrombus pour arrêter un saignement
- **Thrombose** : (= caillot sanguin) qui se forme dans une veine, une artère, ou au sein d'un circuit extracorporel (CEC)
- **Ultrafiltrat** : Liquide provenant de la filtration du sang après le passage dans la membrane semi-perméable
- **Ultrafiltration** : technique de séparation des éléments contenus dans un liquide. Utilisation d'une membrane semi-perméable en dialyse pour la filtration du sang.
- **Insuffisance hépatique** : diminution de la masse fonctionnelle du foie. Cette diminution peut être consécutive à une destruction des cellules du foie appelées hépatocytes

Les méthodes et les techniques d'épuration extrarénale continue (EERC) sont en constante évolution chez les patients en réanimation. Elles consistent à la mise en place d'un circuit extracorporel (CEC) afin de traiter au mieux le patient ayant une insuffisance rénale aiguë (IRA).

L'IRA est définie par une baisse brutale et importante de la filtration glomérulaire, qui devient une pathologie fréquente et associée à un taux de mortalité élevé chez les patients hospitalisés en réanimation. Environ 4 à 5% des patients admis en réanimation bénéficieront d'une suppléance rénale continue¹. À noter également que la prévalence de l'IRA en réanimation, sur une population non-sélectionnée s'élève à environ 40%. Parmi ces 40%, environ 20% des cas auront besoin d'une EER².

Ce chiffre, qui est en constante augmentation, prouve que la dialyse continue devient une technique de plus en plus utilisée dans les différents services de réanimation. Cette technique permet d'obtenir une meilleure tolérance hémodynamique pour les patients dits « instables » contrairement à l'hémodialyse intermittente (HDI) qui est une méthode bien différente avec des débits beaucoup plus élevés.

Comme l'explique le Dr M. Monchi, médecin anesthésiste-réanimateur au Centre Hospitalier de Melun, un des risques majeurs en EERC est la thrombose du circuit extracorporel (CEC) mis en place. « *L'épuration extrarénale (EER) nécessite une anticoagulation afin de prévenir les risques de coagulation du circuit. Les thromboses répétées du circuit d'EER engendrent une augmentation des coûts, de la charge en soins et des besoins transfusionnels* »³. Si jamais ce circuit venait à coaguler, il serait alors impossible de restituer le sang au patient. D'où l'importance d'une bonne anticoagulation du circuit, c'est-à-dire utiliser le bon anticoagulant au bon dosage.

En EERC, on peut retrouver plusieurs sortes d'anticoagulants, dont le citrate. C'est pourquoi, à travers ce mémoire, il sera question d'étudier la place du citrate en EERC.

¹ **UCHINO S KJ**, *Acute renal failure in critically ill patients : A multinational, multicenter study*, 2005, 294p.

² **VINSONNEAU C**, *Épuration extrarénale en réanimation adulte et pédiatrique*, 2014.

³ **MONCHI M**, *Anticoagulation pour l'épuration extra-rénale*, 2005.

Y-a-t-il un intérêt médico-économique à utiliser le citrate en EERC et comment assurer la compétitivité sur le marché de la dialyse continue ?

L'objectif de ce mémoire est de faire une étude scientifique et médicale du citrate comme anticoagulant de choix pour l'EERC, et d'évaluer le bénéfice/risque pour le patient ainsi que l'intérêt pour les équipes médicales en charge de la mise en place de l'EER.

Une étude économique sera également menée en parallèle, à destination des services de réanimation et des laboratoires faisant la promotion du citrate, afin de comprendre et d'analyser le marché de la dialyse continue et son évolution.

Annonce du plan :

Dans un premier temps, nous ferons un état des lieux de l'EERC d'un point de vue historique, puis nous développerons les différents types d'insuffisances rénales tout en expliquant les méthodes et principes de fonctionnement utilisés aujourd'hui en dialyse continue.

Dans une seconde partie, nous analyserons le citrate afin de savoir s'il y a un réel intérêt médical quant à l'utilisation de cet anticoagulant dans les CEC, tout en comparant les autres solutions utilisées. Il sera primordial de se pencher sur les bénéfices du citrate pour le patient, pour les médecins ainsi que pour les équipes soignantes, mais aussi sur les risques du citrate et de sa gestion.

Enfin, dans une troisième et dernière partie, nous nous intéresserons au marché de la dialyse continue, à sa compréhension, aux modes de prescription des services de réanimation, mais aussi à l'évaluation de la rentabilité de l'utilisation du citrate pour l'hôpital et le laboratoire promoteur.

Partie 1 **État des lieux de l'insuffisance rénale**

Avant de débiter l'analyse du citrate en dialyse continue, il est important de bien comprendre les différentes nomenclatures utilisées aujourd'hui via un historique de la dialyse et de la dialyse continue qui a son importance sur le marché d'aujourd'hui.

A. Présentation de l'hémodialyse

1. Historique

C'est en 1861 qu'apparaît le terme « **dialyse** ». Dialyse en grec, signifie « dissolution, séparation ». Ce terme fut inventé par Thomas Graham, professeur de chimie à l'université de Londres. Ce professeur a mis en évidence un phénomène physique très connu aujourd'hui, la diffusion. En effet, en 1854, il tenta l'expérience d'utiliser une vessie de bœuf faisant office de membrane semi-perméable en distinguant bien deux compartiments, l'un avec un mélange de molécules de tailles différentes dissoutes dans de l'eau, puis l'autre compartiment avec de l'eau pure. Après quelques temps, il obtint des concentrations identiques de chaque côté de la membrane pour les « petites molécules »⁴. Cette avancée permettra de développer les premiers prototypes de ce qui deviendra le Rein Artificiel.

En 1913, c'est le médecin John Abel qui testa un dispositif de dialyse, cette fois-ci sur des chiens. Ce dernier utilisa l'Hirudine comme anticoagulant dans le circuit. Cependant, l'Hirudine se révéla trop toxique et l'expérience ne sera pas tentée sur des êtres humains.

Le Dr George Haas en Allemagne, utilisa de l'hirudine purifiée. Cette méthode d'anticoagulation (avec la technique développait par Abel) lui donna des résultats concluants pendant 15 minutes de dialyse sur un malade en insuffisance rénale aiguë.

⁴ **Dr Dominique Robert**, *La dialyse : Traitement salvateur et questions éthiques*, 2011.

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

En 1922, découverte d'un anticoagulant qui est toujours utilisé aujourd'hui : l'héparine. Cet anticoagulant ne sera utilisé qu'à partir des années 1940 sur des humains.

L'une des avancées majeures dans l'histoire de la dialyse apparaît en 1943 avec la création du premier rein artificiel fonctionnel en Hollande, par le Dr Willem Kolff⁵. Le Dr Willem Kolff a considéré l'insuffisance rénale comme un problème mécanique en se disant que l'on pourrait « se focaliser sur le contenu du sang, en le nettoyant avec une machine ». En pleine seconde guerre mondiale, l'armée allemande envahit les Pays-Bas. C'est alors qu'il part migrer dans une petite ville nommée Kampen. Wolff va ainsi récupérer des pièces motrices sur une voiture Ford pour fabriquer un échangeur thermique, des pièces motrices d'avion pour concevoir une sorte de tambour telle une lessiveuse. Le sang du malade passera dans un « bain » pour qu'il soit épuré composé d'une solution d'électrolytes (= dialysat). Il ne manque qu'un filtre servant de membrane semi-perméable. Kolff trouvera



*Figure 1 :
Willem Kolff*



*Figure 2 : Premier générateur
de dialyse*

cette membrane chez le boucher du coin : des boyaux de saucisse. Herman Broers, biographe de Willem Kolff, explique dans le reportage que « les boyaux de saucisse fonctionnèrent très bien en guise de filtre, c'est semi-perméable. Lorsque vous remplissez ces boyaux de sang, seules les substances toxiques passent au travers et sortent dans le bain ». Willem Kolff traitera quinze patients en insuffisance rénale terminale avec sa nouvelle machine, sauf que ces quinze patients finiront par mourir. Suite à plusieurs remises en questions contre ses procédés, Kolff croit en son dispositif et prendra en charge une patiente atteinte d'insuffisance rénale aiguë, plus précocement que les autres patients, à l'âge de 67 ans. Problème, celle-ci est une pro-nazie. Il se rangera derrière le serment d'Hippocrate et réussira à la soigner, c'est une révolution pour la médecine de l'époque puisqu'une machine pouvait désormais soigner les reins. Cette patiente décèdera à l'âge de 73 ans d'une maladie indépendante de son insuffisance rénale. Seul bémol à la machine de Wolff pour l'époque, c'est que cette dernière n'est pas fonctionnelle pour les insuffisants rénaux chroniques puisqu'elle utilise des tubes en métal (ou en verre) pour

⁵ **Reportage télévisé sur France2**, *Les aventures de la médecine – Greffe, la deuxième chance*, 12 Octobre 2016.

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

accéder directement à une veine et à une artère. Ce procédé empêche un accès vasculaire permanent pour les patients⁶.

Après la deuxième guerre mondiale, ce modèle de rein à tambour rotatif de Kolff traversa l'Atlantique pour être présenté aux américains, à l'hôpital Peter Brent de Boston, et connaître de nouvelles améliorations techniques et scientifiques. Entre 1954 et 1962, ces nouvelles machines nommées Kolff-Brigham seront envoyées vers 22 autres hôpitaux dans le monde.

Le Dr Belding Schribner va réussir à corriger le bémol imposé par la machine de Wolff et utiliser un dispositif qui permet de soigner les insuffisants rénaux chroniques. Il va mettre au point deux matières plastiques différentes : le téflon et le silastic à la place des tubes en métal et en verre.

Suite à ces améliorations, le premier centre de dialyse est créé à Seattle aux Etats-Unis en 1962, et ce sont dans les années 70 que ce type de centre arrivera en France pour une dialyse accessible à tous. Cette transition des années 60-70 voit apparaître l'idée de la dialyse continue pour les IRA, mais la technologie à mettre en place est complexe et reste un frein à son développement.

En 1977, Krämer et coll. imaginent une nouvelle technique d'hémofiltration continue nommée CAVH (Continuous Arteriovenous Hemofiltration⁷) suite à un cathéter malencontreusement positionnée au niveau de l'artère fémorale. Cet emplacement a permis d'utiliser la pression de la circulation systémique pour amener le sang jusqu'au CEC, avec ajout d'héparine avant le filtre pour l'anticoagulation.

En 1979, utilisation pour la première fois de la CVVH, une hémofiltration continue veino-veineuse avec un système de pompe à sang (pour aspirer le sang de la circulation systémique jusqu'au circuit), et apparition d'un système de balance sur les machines d'hémofiltration.

⁶ www.tpe-rein-et-dialyse.e-monsite.com

⁷ **Dr Vincent Bourquin**, *Histoire de l'épuration extra-rénale continue*, Novembre 2011.

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

C'est entre 1990 et 2000 qu'arrive la notion **d'Épuration Extra-Rénale Continue** (EERC) avec des hémofiltres conçus spécialement pour cette technique et un développement des machines d'hémofiltration⁸.

Des années 2000 à aujourd'hui, l'EERC se voit de plus en plus comme un support de la fonction rénale (= suppléance) et comme soutien à d'autres organes (développement du concept d'atteinte multiple des organes = Multiple Organ Failure)⁹

Et le citrate, comment l'a-t-on connu ?

L'Histoire a également sa place dans la découverte du citrate comme anticoagulant. Au début de la première guerre mondiale et rapidement, la médecine doit faire face à de nouveaux types de blessures, c'est alors que l'on va tester de nouvelles techniques, telle que la transfusion sanguine.

À l'époque, la transfusion sanguine s'opérait de veine à veine, soit de bras à bras sans prendre en considération les groupes sanguins connus aujourd'hui (puisque nous n'avions pas de tests fiables et rapides). Cette technique permettait d'agir rapidement sans laisser le temps au sang de coaguler. Les médecins militaires préféraient remplir de sang leur soldat le plus vite possible, plutôt que de les laisser se vider¹⁰. C'est le 14 Octobre 1914 qu'un médecin belge, Albert Hustin, réalisa la première transfusion sanguine citratée à l'hôpital Saint-Jean à Bruxelles. Ce Professeur, suite à de nombreuses recherches, a découvert les propriétés anticoagulantes du citrate de soude, donc sans risque de coagulation, et qui allait être d'un incroyable secours pour les personnels hospitaliers, notamment pendant la guerre. On pouvait dès lors conserver le sang jusqu'à quatre jours de créer des réserves sanguines et transporter le sang à différents endroits

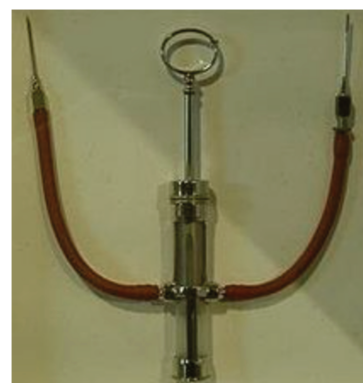


Figure 3 : Dispositif de transfusion sanguine réalisée d'un bras à un autre

⁸ RONCO C, BELLOMO R, HOMEL P, BRENDOLAN A, DAN M, PICCINI P, LA GRECA G, *Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure : a prospective randomised trial*, 2000, p 26-30.

⁹ RONCO C, BELLOMO R, *Acute renal failure and multiple organ dysfunction in the ICU: from renal replacement therapy (RRT) to multiple organ support therapy (MOST)*, 2002, p733-747.

¹⁰ http://www.1914-1918.be/soigner_transfusion_sang.php

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue
selon les besoin.¹¹ La dialyse continue s'inspirera du citrate plus tard dans l'anticoagulation des circuits.

2. Le rein

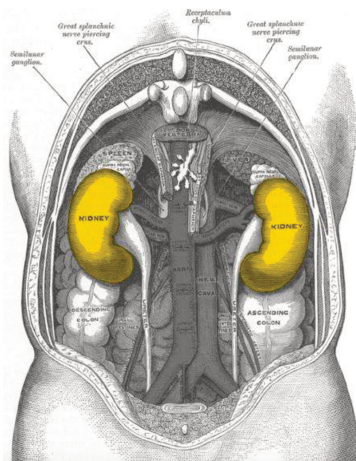


Figure 4 : Position des deux reins au sein de l'organisme

Les reins, qui figurent en jaune sur l'image situés à gauche, jouent un rôle de filtre pour l'organisme mais également d'épuration. Cet organe est primordial dans la purification du sang. Tous les déchets accumulés seront par la suite excrétés par nos urines. Si la fonction rénale venait à ne plus assurer son rôle de filtration sanguine, l'organisme se verrait subir des déséquilibres en eau et en minéraux, pouvant mener à des situations mortelles.

Le système urinaire comprend deux reins situés de part et d'autre de la colonne vertébrale, à hauteur des dernières côtes. Chaque rein mesure environ 12 centimètres (cm) de haut, 6 cm de large et 3 cm d'épaisseur. Il pèse environ 160 grammes et possède la forme d'un haricot. Le rein est relié aux gros vaisseaux (artère aorte et veine cave inférieure) qui forment les pédicules rénaux (voir annexe I).

Le rein se décompose en trois parties¹²

- Le cortex (= la partie externe du rein).
- La médulla (= la partie interne du rein).
- Le bassinnet (= endroit où s'accumule l'urine avant de descendre dans les uretères).

Le rein possède environ un million de néphrons. On va retrouver ces structures au niveau de la médulla et du cortex. Ces néphrons sont reconnus comme étant l'unité fonctionnelle du rein.

¹¹ **SainteSanté**, *La découverte de la transfusion sanguine*, Mai 2015.

¹² **KUTCHAW L**, *La structure et la fonction du rein*, 2009.

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

Chaque néphron se compose d'un glomérule et d'un tubule (voir ANNEXE II). Le glomérule va jouer le rôle de filtre et est formé par un peloton de vaisseaux minuscules nommés les capillaires. Le tubule quant à lui, mesure 4 à 8 cm et débouche dans le tube collecteur. Ce tube collecteur aboutit dans le bassinet qui débouche sur l'uretère. L'urine formée dans les reins est transportée par les uretères jusqu'à la vessie où elle est stockée jusqu'à son élimination lors d'une miction.

Quelles sont les fonctions du rein ?

Nos artères rénales vont apporter quotidiennement environ 1700 litres de sang/jour, c'est-à-dire que nos reins filtrent la totalité de notre sang en 30 minutes. Les fonctions principales des reins sont d'éliminer les déchets ainsi que l'excès de liquide, mais aussi de garder et restituer les substances nécessaires et utiles au fonctionnement de notre organisme¹³.

Ils ont aussi pour fonction de :

- Maintenir la pression artérielle.
- Maintenir l'équilibre des substances chimiques (équilibre acido-basique) pour le bon fonctionnement du cœur et des muscles.
- Production de l'érythropoïétine, substance nécessaire à la production de globules rouges.
- Transformer la vitamine D pour favoriser l'absorption du calcium sur les os.

3. Insuffisance Rénale Chronique

On dit qu'un patient souffre d'une insuffisance rénale chronique (IRC) lorsque les reins perdent progressivement leurs capacités à accomplir leurs fonctions. Les causes d'une IRC peuvent être multiples :

- Diabète
- Hypertension artérielle
- Atteinte des glomérules rénaux
- Maladie génétique héréditaire
- L'âge (après 60 ans, les reins perdent peu à peu leurs fonctions)

¹³ www.ameli.fr

- Différents épisodes d'insuffisance rénale aiguë

Comme le précise le Professeur Ronco (chef du service de néphrologie et d'hémodialyse à Tenon), « 50% des insuffisances rénales chroniques sont dues à une hypertension artérielle ou à un diabète ». En plus de ces 50%, il tient à indiquer la prise de « médicaments toxiques », car selon lui, « trop de patients développent ou aggravent une maladie rénale par une consommation excessive d'anti-inflammatoires et antibiotiques »¹⁴.

L'IRC est irréversible et n'a pas de possibilité de guérison. La population n'a pas toujours conscience du non-fonctionnement de leurs reins car ces derniers ont un grand pouvoir d'adaptation. Si une partie du rein n'est plus en état de fonctionnement, la partie restante compensera en augmentant son activité. On va retrouver les premiers symptômes lorsque la fonction rénale chute à moins de 10%. L'un des déchets épurés les plus connus est la créatinine. La créatinine est un indicateur sur l'efficacité d'épuration des reins¹⁵. Son taux normal chez l'homme est compris entre 6 et 12 mg/l, et entre 4 et 10 mg/l chez la femme¹⁶.

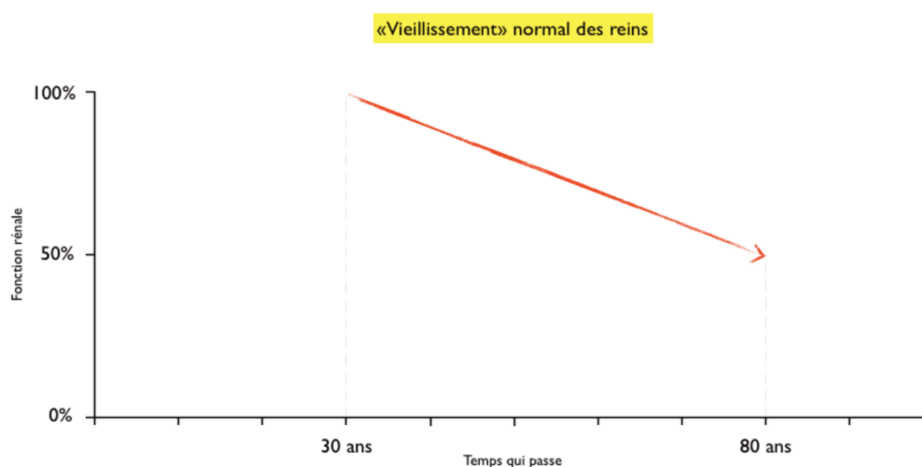


Figure 5 : Débit de Filtration Glomérulaire en fonction de l'âge

Le Dr Vincent Bourquin (néphrologue), explique que le Débit de Filtration Glomérulaire « correspond au pourcentage de fonctionnement des reins »¹⁷. Selon lui, le vieillissement normal d'un rein est de perdre 1% par année avec une fonction rénale à 100% à l'âge de 30 ans, et une fonction rénale estimée à 50% à l'âge de 80 ans :

¹⁴ <http://rein-echos.info/17.html>

¹⁵ **Mélanie HOARAU** *Traitements de l'insuffisance rénale*, 2011.

¹⁶ **MEDISITE**, *Créatininémie : le taux normal de créatinine dans le sang*, Juin 2017

¹⁷ **Dr Vincent BOURQUIN**, *Estimation du débit de filtration glomérulaire*, 2013.

4. Insuffisance Rénale Terminale

Lorsque les reins des patients ont perdu près de 85% de leurs capacités fonctionnelles, en plus de complications liées à l'IRC (fatigue, hypertension ...), c'est alors qu'arrive la mise en place d'un traitement de substitution, et ce traitement est indispensable pour la vie du patient. Ce traitement de substitution est nommé dialyse (nettoyer le sang à la place des reins) qui, dans le cas d'une insuffisance rénale terminale, présente deux méthodes différentes :

- L'hémodialyse
- La dialyse péritonéale

Il existe différents stades afin de savoir si le patient souffre d'une IRC ou d'une Insuffisance Rénale Terminale (IRT) :

STADE	DESCRIPTION	DFG
A risque élevé	Existence de facteurs de risque de maladie rénale (diabète, hypertension, antécédents familiaux, sujet âgé ...)	≥ 90
1	Signes d'atteinte rénale (protéinurie, taille des reins ...) et DFG normal	≥ 90
2	Atteinte rénale et réduction « légère » du DFG	60 à 89
3	Réduction « modérée » du DFG	30 à 59
4	Réduction sévère du DFG	15 à 29
5	IRT (dialyse ou transplantation nécessaire)	≤ 15

Tableau 1 : Définition et stratification de la maladie rénale chronique

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

Le DFG correspond au Débit de Filtration Glomérulaire. D'après le Docteur Vincent BOURQUIN (néphrologue), le débit « *permet d'évaluer la fonction des reins et en découle la classification actuelle de l'insuffisance rénale chronique en 5 stades* ».

Une autre solution est possible pour les patients en IRT : la greffe rénale. Cette greffe rénale est la meilleure solution pour que ces patients retrouvent une « vie normale ». En effet, implanter un organe vital sain permet à l'organisme de « reconnaître cet organe », de travailler avec lui mais également que ce nouvel organe produise des hormones dont il a besoin. En l'occurrence ici, un nouveau rein sain et accepté par l'organisme pourra reproduire l'érythropoïétine (Globules Rouges), le calcitrol (calcium sur les os) etc.

En France en 2014, près de 80 000 personnes étaient traitées pour une IRC terminale. 56% d'entre elles étaient dialysées et 44%¹⁸ étaient porteuses d'un greffon. À noter que 3241 greffes rénales ont été réalisées en France en 2014.

5. Insuffisance Rénale Aiguë

L'insuffisance Rénale aiguë (IRA) se définit comme la perte brutale de la fonction rénale, entraînant un profond déséquilibre de l'organisme (eau, sel, pression artérielle...). Elle survient généralement après une chute brutale de la pression artérielle, ou lors d'une hémorragie, d'une septicémie, d'une intoxication médicamenteuse ou au niveau du rein proprement dit avec une obstruction des voies urinaires. Cependant, et contrairement à l'IRC, l'IRA peut être réversible et peut très bien se guérir. Bien entendu, tout dépendra de la cause de la survenue de l'IRA et de la rapidité de la mise en place du traitement.

L'IRA va se traduire par une baisse soudaine de la filtration glomérulaire, et repose donc sur une élévation aiguë de la créatininémie (taux de créatinine)¹⁹ ainsi qu'une élévation rapide de l'urée sanguine²⁰. Cette baisse rapide de filtration glomérulaire conduit à une incapacité d'excrétion de l'urine pouvant aller jusqu'à l'anurie, à une acidose métabolique, à des déséquilibres électrolytiques (ex : hyperkaliémie)... Dans ces conditions, la mise en place d'une suppléance rénale extracorporelle s'avère nécessaire et vitale pour le patient.

¹⁸ **Dr Vincent BOURQUIN**, *Estimation du débit de filtration glomérulaire*, 2013.

¹⁹ <http://www.cnerea.fr/>

²⁰ **Dr PALLOT Jean-Louis**, *Démarche diagnostique d'une IRA*, 2011.

Différents stades caractérisent l'insuffisance rénale aiguë :

- **Stade 1** : augmentation supérieure de 26 micromoles de la créatinine sous 48 heures, ou augmentation de plus de 50% sous sept jours
- **Stade 2** : doublement de la créatinine avec une diurèse <0.5 ml/kg/h pendant plus de 12 heures
- **Stade 3** : triplement de la créatinine, ou augmentation supérieure à 354 micromoles

Il existe plusieurs sortes d'IRA²¹:

- **L'IRA dite fonctionnelle** : ce type d'IRA représente 40 à 50% des IRA, cela s'observe par une chute de la pression de filtration dans le glomérule. Nous pouvons l'expliquer par une anomalie hémodynamique systémique (patient) et d'une vasoconstriction rénale. En somme, le rein est sain et fonctionnel, mais ne peut sécréter d'urine car il ne reçoit pas le sang à pression suffisante.
- **L'IRA dite organique** : représente 40 à 45% des IRA. Ce type d'IRA est provoqué par la destruction d'un des constituants du rein assurant la filtration du sang. Cette destruction est due à une agression sur le site de filtration, telle qu'un choc hémorragique (intervention chirurgicale par exemple), une septicémie, transfusion sanguine incompatible
- **L'IRA dite obstructive** : cela concerne environ 10% des IRA et représente un obstacle sur les voies urinaires (urètre, uretère ...). Une dérivation rapide des urines doit être mise en place.

Dans certains services et pour bon nombre de médecins, il existe le choix de mettre en place une suppléance rénale continue ou intermittente. Cela peut dépendre des dispositifs médicaux présents dans les services (soit générateur Intermittent, soit générateur Continue). Ou alors, la décision est sous la responsabilité du médecin qui décide ce qui peut être le mieux pour le patient et avec la technique qu'il maîtrise le mieux (certains médecins choisissent de traiter l'IRA avec de l'HDI par exemple, donc avec des hauts débits sanguins).

Également, bien différencier une IRA d'une IRC. Ce que l'on va regarder est la créatininémie du patient (argument clé), mais aussi l'hypocalcémie et l'anémie sont

²¹ www.medisite.fr

souvent des éléments présents dans des situations aiguës, et des éléments tardifs dans des IRC.

B. Présentation des modalités de traitement

1. Dialyse Péritonéale

La Dialyse Péritonéale (DP) est une technique qui se fait au domicile du patient avec laquelle nous allons retrouver deux modalités différentes:

- La DP Continue Ambulatoire (DPCA)
- La DP Automatisée la nuit (DPA)

Pour la DP, il n'est pas nécessaire d'utiliser un filtre artificiel puisque c'est le péritoine qui fait office de membrane semi-perméable. En effet, le péritoine est une membrane séreuse composée de deux feuillets : feuillet pariétal (face interne des parois tels que l'abdomen, petit bassin et diaphragme) et le feuillet

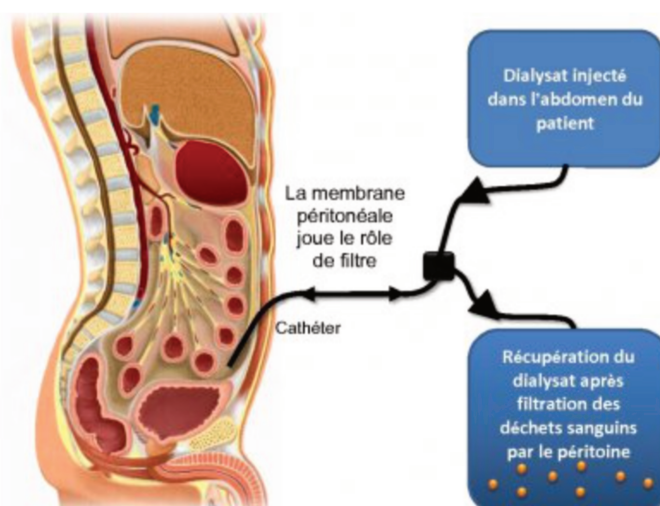


Figure 6 : Présentation des échanges lors d'une Dialyse Péritonéale

viscéral (face externe et entourant les organes). Entre ces deux feuillets, on va retrouver un espace nommé la cavité péritonéale²². Le péritoine, connu pour sa riche vascularisation (nombreux vaisseaux sanguins), va permettre de faciliter les échanges entre le sang rempli de déchets du patient et le liquide de dialysat que l'on viendra injecter, via un cathéter, au niveau de la cavité péritonéale.

Le principe de la DPCA est d'injecter une solution de dialyse (2 litres environ) dans l'abdomen du patient via le cathéter. Cette solution va rester entre 3 et 4 heures dans la cavité péritonéale et va prélever au fur et à mesure les déchets contenus dans le sang, de

²² http://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_152191/dp

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

l'eau et des molécules excédentaires qui s'écoulent à travers le péritoine. Le patient videra sa cavité péritonéale en écoulant le dialysat usagé avant de la remplir à nouveau avec un dialysat neuf. À savoir que l'échange de substances dure trente minutes à peu près, et qu'il est nécessaire de répéter cette opération 3-4 fois par 24 heures.

La DPA utilise exactement le même principe mais elle est effectuée la nuit, pendant le sommeil du patient, pendant 8 à 12 heures. Avant de s'endormir, ce dernier relie son cathéter abdominal à plusieurs poches de dialysat (16 à 20 litres), qui sont raccordées également à un appareil automatisé. Cette fois, c'est le dispositif médical qui va régler les heures d'échange, tout se fait de manière automatique. (Solution adaptée pour les personnes qui travaillent ou qui ont des enfants en âge d'aller à l'école).

2. Hémodialyse Intermittente

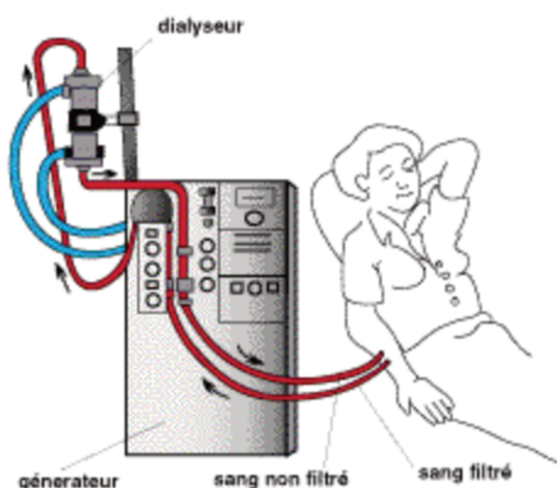


Figure 7 : Schéma d'une HDI

L'HDI est un processus d'épuration extrarénale permettant le transfert des molécules par **diffusion** (transfert passif)²³ et par **convection** (transfert actif). En HDI, nous avons besoin d'un circuit extracorporel, d'une machine d'hémodialyse permettant de réaliser un échange entre le sang du malade et une solution de dialysat. Ces échanges vont s'effectuer dans une membrane semi-perméable (= dialyseur ou rein artificiel) où le sang et le dialysat circuleront à contre-courant

afin de favoriser au maximum les échanges le long du rein artificiel.

Le circuit sang va assurer la circulation du sang dans le CEC avec l'aide d'une pompe (nommée pompe à sang sur la machine) qui va fonctionner en continue et qui est placée juste avant la membrane.

²³ PALLOT JL, AUGENDRE L, *Travaux pratiques, traitement de l'IR : HDI et HFVVC*, 2015.

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

Le circuit dialysat quant à lui va assurer la circulation du dialysat jusqu'à la membrane semi-perméable. Ce dialysat va circuler à contre-courant et va acheminer le filtrat jusqu'aux eaux usées. Le dialysat est une solution composée de bicarbonate, d'acide et d'eau osmosée.

L'HDI présente de nombreux avantages. Tout d'abord, les avantages liés au matériel. Il faut compter entre 15 et 20 minutes pour que les équipes médicales puissent mettre en place tout le CEC. De plus, cette modalité de traitement permet de réaliser des séances de dialyse sur de courte durée. Une séance dure entre 3 et 4 heures. Et enfin, l'HDI dégage une sécurité d'utilisation grâce à un dispositif de surveillance mis en place sur le circuit sanguin et le circuit de dialysat. Tout problème survenant sur le circuit (en terme de pression, fuite de sang ...) entraîne l'arrêt de la pompe à sang, la fermeture des clamps placés sur les lignes vasculaires et déclenchement des alarmes sonores et visuelles.

L'HDI possède malgré tout, certains inconvénients. Tout d'abord, le coût de la machine qui peut varier entre 18 000 et 25 000€ selon les laboratoires. De plus, des problèmes liés à la tolérance du patient pour une dialyse intermittente. Celui-ci peut avoir certains effets secondaires tels que des vomissements, des céphalées ... mais le principal facteur limitant de l'HDI est sa mauvaise tolérance hémodynamique. l'HDI utilise de fort débit sanguin, c'est-à-dire que le générateur de dialyse va aspirer du sang chez le patient avec un débit compris entre 200 et 500 ml/min. L'anticoagulation du circuit est donc primordiale en HDI puisque le sang contenant les déchets pris chez le patient doit lui être retourné « propre ». Il faut donc éviter toute thrombose du CEC. Dans les anticoagulants en HDI, nous allons retrouver²⁴ :

- HNF : Héparine Non Fractionnée
- HPBM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
- Mini héparinisation (utilisant de faible posologie d'HNF et de HBPM)
- L'organan
- Le citrate de Sodium
- La Prostacycline PGI2

²⁴ **PALLOT JL**, *Anticoagulation et Épuration extrarénale*, 2013.

L'HDI travaille donc sur des séances de dialyse qui sont courtes mais intenses au niveau du débit sanguin, à raison de 4 fois par semaine (voire quotidiennement, jusqu'à 6 séances par semaine).

3. Dialyse Continue

Ou CRRT (Continuous Renal Replacement Therapies = Dialyse Continue = EERC) va être basée sur des séances plus longues de dialyse (24h/24) et avec des débits sanguins beaucoup plus faibles. La CRRT est définie comme suit par Ronco et Bellomo : « La CRRT correspond à tout traitement extracorporel à visée d'épuration sanguine se substituant à une fonction rénale défaillante, pour une durée visant à atteindre 24h/jour ». Les méthodes continues répondent aux dénominations **CVVHD** (Continuous Venovenous HemoDialysis), **CVVHF** (Continuous Venovenous HemoFiltration) ou **CVVHDF** (Continuous Venovenous HemoDiaFiltration).²⁵ Ces techniques de dialyse seront détaillées dans le chapitre suivant.

Ces méthodes sont réalisées avec des moniteurs assurant la circulation sanguine de manière continue. Le rein artificiel utilisé est de haute perméabilité, pouvant aller d'une surface d'échange (dialysat et sang) comprise entre 0,6 et 1,8 m². Les constructeurs mettent cette membrane avec l'ensemble des tubulures nécessaires pour le montage de la dialyse continue.

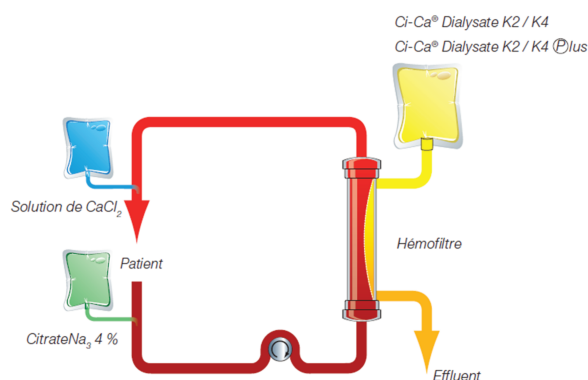


Figure 8 : Schéma d'une EERC Ci-Ca

Dans le but de mieux visualiser à quoi peut ressembler une EERC avec une anticoagulation au citrate trisodique, le schéma de gauche explique comment est réalisée celle-ci. Le sang du patient sera aspiré via un cathéter et entrera dans le CEC par la ligne artérielle.

Sur le générateur d'hémofiltration, la pompe citrate est asservie à la pompe à sang. En fonction du débit sang prescrit par le médecin, la pompe citrate va adapter son débit automatiquement. Comme décrit sur le schéma, l'injection de citrate se fait sur la ligne artérielle, c'est-à-dire sur la ligne d'entrée. Une fois que le sang entre dans le CEC, il va

²⁵ Dr LEGRAND M et Dr JOURNOIS D, *Épuration extrarénale en réanimation*, 2014.

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

passer par la pompe à sang (pompe d'aspiration) et entrer dans l'hémodiffuseur. Selon le mode de thérapie choisi, les échanges entre le sang et le dialysat vont se faire à l'intérieur de la membrane. Le dialysat est une solution que l'on injecte à contre-courant du sang afin d'optimiser les échanges qui se font le long de la membrane. Le dialysat est, selon les fabricants, une solution contenant des électrolytes à différentes concentrations (Magnésium, Sodium, Potassium, Bicarbonate...) dans le but d'éviter tout déséquilibre acido-basique suite à l'épuration sanguine.

En sortie d'hémodiffuseur, une poche de solution de Calcium est positionnée sur la ligne retour (ligne veineuse) afin de compenser les pertes de Calcium épurées lors des échanges dans l'hémodiffuseur.

Comme dit précédemment, les débits sont plus faibles en Dialyse Continue qu'en HDI, de l'ordre de 80 à 200 ml/min (avec du citrate), et des débits dialysat de l'ordre de 2L/h, soit en moyenne 50L/j. Cependant, les débits sang et dialysat sont adaptés en fonction de la thérapie choisie et en fonction de l'état de santé du patient.

L'un des principaux avantages de la dialyse continue (= hémofiltration continue) est qu'elle donne une bonne tolérance hémodynamique due à la répartition de l'ultrafiltration sur 24 heures (continuité du traitement avec faible débit sanguin), une épuration des déchets azotés (clairance de l'urée et de la créatinine par exemple), un équilibre hydrique (bonne épuration extrarénale à poids constant via une stricte compensation de l'ultrafiltration), un bon équilibre électrolytique (les électrolytes éliminés pendant une dialyse continue sont compensés par un liquide de restitution à concentration adaptée).

L'hémofiltration continue présente aussi des inconvénients. L'immobilisation prolongée du patient peut entraîner une gêne pour les soins infirmiers par exemple, maintenir un CEC pendant plusieurs jours demande une anticoagulation continue et permanente. Tout cela ajouté représente alors un coût financier supérieur à l'HDI, mais aussi une charge de travail plus importante pour les équipes médicales.

Les principaux anticoagulants connus aujourd'hui pour une EERC sont les héparines (HNF et HBPM) ainsi qu'une anticoagulation régionale réalisée avec du citrate trisodique.

C. Les différents modes de thérapie

En dialyse conventionnelle (= intermittente) comme en dialyse continue, les thérapies mises en place pour traiter les patients sont basées sur différents principes physiques. Nous allons retrouver ces principes au niveau de l'hémofiltre, endroit où ont lieu les échanges entre le sang et le dialysat. Ces principes physiques répondent principalement à deux mécanismes : **la diffusion** et **la convection**. Ces deux principes peuvent être associés et plusieurs variantes sont possibles.

1. CVVH

Continuous Venovenous Hémofiltration est une thérapie utilisant un transfert **convectif** de soluté. La convection est le principe physique de l'**hémofiltration**. Comme son nom l'indique, en CVVH, le sang du patient sera soustrait et restitué via les veines à l'aide d'une pompe de traitement. C'est-à-dire qu'un cathéter (voir annexe III) sera positionné soit au niveau de la veine fémorale, soit au niveau de la veine jugulaire interne droite (bon débit sanguin) ou en veine sous-clavière. C'est la pompe de traitement qui va imposer l'aspiration et donc assurer une efficacité continue.²⁶

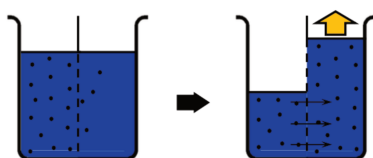


Figure 9 : Échanges sous un gradient de pression

Comme présenté sur le schéma ci-dessus, les échanges au niveau du rein artificiel vont se faire par transport convectif, soit par un gradient de pression hydrostatique qui va déterminer le passage de l'eau et de solutés (transfert actif de molécules). En fonction de la taille des pores du rein artificiel (plusieurs tailles existent), les molécules dont la dimension est compatible avec celle des pores peuvent fuir du plasma vers l'extérieur²⁷, cela représente le « point de coupure » de la membrane, c'est-à-dire le poids moléculaire maximal qu'un rein artificiel laisse passer.

²⁶ Pr JOURNOIS D, *Épuration extrarénale : ce qu'il faut retenir*, 2007.

²⁷ Pr D. JOURNOIS, *Épuration extrarénale continue en réanimation*, 2016.

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

Pour information, l'eau est la molécule la plus petite et la plus abondante du plasma, elle est celle qui passe le mieux par convection. La solution obtenue suite au transfert de molécules à travers les pores représente l'ultrafiltrat. Ne pas confondre avec l'ultrafiltration correspondant à la perte de poids patient. Cet ultrafiltrat va contenir ainsi toutes les substances que l'on souhaite éliminer du patient (électrolytes, acides aminés, urée, créatinine (voir annexe IV)...). C'est pourquoi il est nécessaire et vital pour le patient de compenser cette perte de charges par un liquide de substitution, dont la composition va être proche de celle du plasma en ce qui concerne les électrolytes.

2. CVVHD

Continuous Venovenous Hemodialysis est basé sur le principe de la diffusion. À la différence de la CVVH, la diffusion utilise un gradient de concentration, c'est un transfert passif de solutés et de molécules de faible poids moléculaires allant du milieu le plus concentré vers le moins concentré.

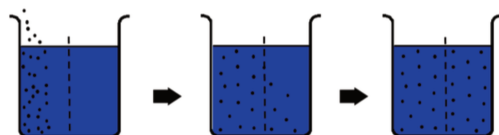


Figure 10 : Échanges sous un gradient de concentration

Comme l'explique le Pr Didier Journois, « *la vitesse de transfert évolue inversement au poids moléculaire de la substance. En cas de fort gradient de concentration entre le plasma et le dialysat, le transport est maximal. L'Hémodialyse peut donc être efficace pour les petites molécules présentes en grandes concentrations (potassium, créatinine, urée etc.)* ».

3. CVVHDF

Continuous Venovenous HemodiaFiltration va utiliser deux méthodes : le convectif et le diffusif. Cette technique d'épuration extrarénale est réalisée en faisant circuler un liquide à faible débit et toujours à contre-courant du sang dans le compartiment de recueil d'ultrafiltrat :

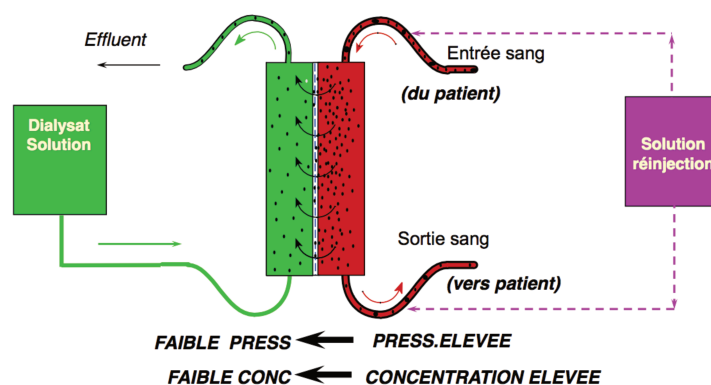


Figure 11 : Principes d'échanges en CVVHDF au sein de l'hémofiltre

Le fait d'utiliser un faible débit permet de ne pas recycler le liquide de dialyse et de le jeter simplement avec l'ultrafiltrat.

4. Pré & Post-dilution

En plus des différents modes de thérapies décrits juste au-dessus, il est possible d'y ajouter soit de la pré-dilution et/ou de la post-dilution. C'est-à-dire que la solution de substitution (= de réinjection) peut-être positionnée en amont de l'hémofiltre (pré-dilution), ou en aval de l'hémofiltre (post-dilution).

Faire de la pré-dilution va réduire la concentration des facteurs déclenchant la coagulation, mais cette technique sera moins efficace en terme d'épuration (perte de clairance). À l'inverse, faire de la post-dilution est plus favorable à l'hémoconcentration du sang dans l'hémofiltre. Certes, la clairance sera de meilleure qualité qu'en pré-dilution, mais le risque de coaguler plus rapidement doit être pris en compte²⁸.

Pour résumer cette première partie, il était important de bien définir le contexte historique et de se rendre compte de l'évolution des connaissances scientifiques sur l'insuffisance rénale (chronique et aiguë), mais aussi des connaissances techniques mises en place. De plus, l'explication des modes de thérapies utilisés aujourd'hui est nécessaire pour la compréhension des différents anticoagulants présents sur le marché de la dialyse.

²⁸ HONORE PM, JOANNES-BOYAU O, *Gestion Pratique de l'épuration extrarénale continue au quotidien*, 2008.

Partie 2 Le citrate, un intérêt médical ?

La première étude sur l'anticoagulation régionale au citrate remonte aux années 60 pour l'hémodialyse conventionnelle, et aux années 90 pour les techniques d'épuration continue en réanimation²⁹. Un facteur majeur empêchant le développement de l'anticoagulation régionale au citrate venait des fabricants, n'ayant pas les moyens ni la technique nécessaire pour la maîtriser au mieux et proposer des dispositifs médicaux sécurisés quant à son utilisation. Ronco, Ricci et al. ont démontré lors d'une étude en 2006 qu'à la fin des années 2000, l'Anticoagulation Régionale au Citrate (ARC) n'était utilisée que par moins de 10% des réanimateurs³⁰.

A. Présentation du citrate

Le citrate est utilisé dans d'autres domaines que le médical. En effet, on peut retrouver cette molécule dans l'alimentation, comme additif alimentaire jouant un rôle d'aromatisant ou comme conservateur, mais aussi dans les boissons telles que les limonades pour donner un goût acide.

Comme dit dans l'historique du mémoire, c'est le docteur Albert Hustin (Belgique) qui a découvert au début de la première guerre mondiale que l'on pouvait utiliser du citrate comme anticoagulant dans les poches de transfusion sanguine. Il est aujourd'hui utilisé pour réaliser des dialyses afin d'éviter toute thrombose d'un CEC.

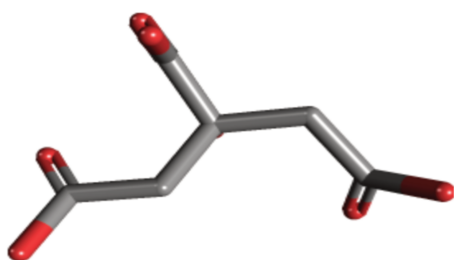


Figure 12 : Représentation 3D du citrate

Le citrate a pour formule brute $C_3H_7O(COO)_3$, et le citrate de sodium $Na_3C_6H_5O_7$. Cette molécule de citrate, qui est chargée négativement, est naturellement présente dans notre organisme³¹. Elle est dotée de trois groupements Carboxylate dont les pK sont 3,15, 4,77 et 6,40, c'est pourquoi l'acide citrique

²⁹ MEHTA RL, MCDONALD BR, AGUILAR MM, *Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients*, 1990.

³⁰ RICCI Z, RONCO C, *Practice Patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patients : an international survey*, 2006.

³¹ VELLY L, VAISSE, C PELLEGRINI M, *Hémofiltration continue veino-veineuse : le citrate*, 2019.

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

est totalement dissocié au pH plasmatique. Comme sur l'image ci-dessus, on remarque que la molécule de citrate possède une chaîne centrale tricarbonée avec trois radicaux carboxylate.

Avec l'utilisation du citrate, l'équilibre acido-basique du patient est primordial à gérer. C'est pourquoi quelques petits rappels sont nécessaires pour la compréhension de la suite de l'étude de ce mémoire :

- Le pH, signifiant Potentiel Hydrogène, permet de savoir si une solution est acide, neutre ou basique

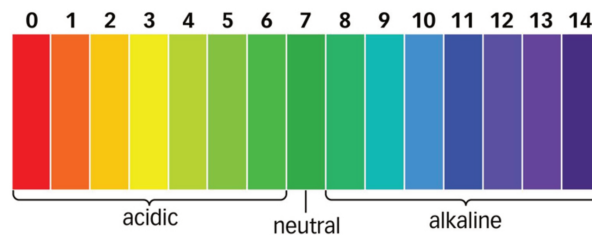


Figure 13 : Acide - Base

De plus, le pH d'une solution (tel que le sang) est le cologarithme décimal de sa concentration en ions H⁺, c'est-à-dire : $\text{pH} = -\log(\text{H}^+)$. Avoir un pH sanguin faible signifie être en **acidose**. Alors qu'une augmentation du pH sanguin se traduira par une **alcalose**. Pour information, le sang a un pH compris entre 7,34 et 7,45.

- Le pK représente le point de dissolution et le pKa représente le point de dissolution d'un **acide** (ici le citrate de sodium). Si l'on s'intéresse au Ka définit comme la constante d'acidité, plus le Ka est grand et plus un acide va se dissocier. La formule suivante : $\text{pKa} = -\log\text{Ka}$ signifie que si l'on a un Ka élevé, on obtiendra un pKa faible (les acides forts ont des pKa < 0)³².

Au vue de son pK, Nous pouvons ainsi en déduire que le citrate est donc un acide qui est malgré tout facilement dissociable.

B. Facteurs influençant la thrombose du circuit

Facteurs liés au patient

³²<http://www.lachimie.fr>

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

La durée de vie des circuits est l'un des éléments majeurs pour être efficace et performant lors d'une EERC. C'est ici que l'hémostase primaire et secondaire du patient a son importance dans la survie du circuit car le nombre de plaquettes initiales du patient est corrélé à cette durée de vie.

Facteurs liés à la durée du traitement

En EERC, la durée d'une séance peut être de plusieurs jours, c'est pourquoi le rein artificiel (= hémofiltre) doit garder des performances optimales le temps de la séance et requiert une anticoagulation continue et sans arrêt. Le CEC, composé de tubulures plastifiées, est l'endroit idéal pour que le sang coagule sans agent antithrombique. Ainsi, un manque temporaire d'anticoagulation, ou un arrêt du traitement peut avoir des répercussions rapides sur le débit sanguin dans le CEC, mais aussi dans l'hémofiltre. D'où l'intérêt de garder un flux sanguin régulier, permettant une anticoagulation régulière, sans interruption pendant toute la durée du traitement.

Facteurs liés au CEC

Comme dit précédemment, le fait d'utiliser des tubulures plastifiées favorise la coagulation du CEC (contact sang-matériau) et engendre des réactions de bio-incompatibilité activant la cascade de la coagulation.³³ Cependant, il n'y a pas que le CEC à prendre en compte, mais aussi le cathéter pour lequel il faut vérifier son positionnement et sa perméabilité avant tout début d'une thérapie.

Selon le Professeur D. Journois (chef de service anesthésie-réanimation à Cochin) : « *le choix dépend du risque hémorragique, du risque thrombotique du patient, de l'existence d'une Thrombose Induite par Héparine (TIH), d'une dysfonction hépatique, des molécules disponibles et des habitudes des équipes* » (voir annexe V)

C. Les anticoagulants en Dialyse Continue

Il faut savoir que la première cause d'arrêt de traitement en DC est la formation de thrombose dans le CEC, d'où l'importance du choix du bon anticoagulant, à la bonne concentration et au bon débit. La formation de caillots sanguins peut entraîner de

³³ **KISSILING S, WILSON P, RIDEL C, BURNIER M, VOGT B**, *What reasonable applications for regional citrate anticoagulation in renal replacement therapy?*, 2012, p 452-456.

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

nombreuses conséquences comme l'augmentation de perte sanguine pour le patient ainsi qu'un besoin transfusionnel, une augmentation de la charge de travail pour les équipes médicales (gestion de l'appareil d'hémodiafiltration continue + les poches de traitement + gestion du patient), ce qui se traduit par une augmentation du coût financier pour le service de réanimation et l'hôpital. C'est pourquoi le choix du traitement antithrombotique implique de trouver un compromis entre :

- Le risque thrombotique du circuit
- Le risque hémorragique du patient
- Le coût de la séance de DC

HNF : Héparine Non-Fractionnée

HNF a longtemps été l'anticoagulant de premier choix. Facile à administrer et peu coûteuse, elle présente certains avantages. L'héparine s'exprime toujours en Unités Internationales (UI) et jamais en millilitres (1 ml = 5 000 UI). L'HNF possède une demi-vie assez courte de 90 minutes³⁴. Se méfier avec le calcul de la demi-vie puisque cette mesure représente le temps que met une substance médicamenteuse à diminuer de moitié sa concentration plasmatique. Pour le cas de l'HNF par exemple, suite à une injection de 10000UI, on aura 5000 UI après 90 minutes (1^{ère} demi-vie), 2500UI après 180 minutes (2^{ème} demi-vie), 1125 après 270 minutes (3^{ème} demi-vie) etc.

Le mode d'action de l'HNF est connu des médecins puisqu'elle va se lier à l'antithrombine (qui est un anticoagulant naturel) et qui va permettre d'accélérer son interaction avec la thrombine³⁵. Cette même thrombine est tout simplement une enzyme importante dans la cascade de la coagulation (voir annexe VI). En se liant à l'antithrombine, l'HNF va empêcher l'activation de la thrombine et inhiber les facteurs X et XI de la cascade de la coagulation³⁶, responsables de la coagulation.

Il n'est pas sans rappeler les inconvénients des HNF :

- Augmentation du risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II.
- Augmentation du risque hémorragique (survenue de risque hémorragique dans 10 à 50% des cas). Bien entendu, ces chiffres varient en fonction du débit

³⁴ <http://cemv.vascular-e-learning.net/>.

³⁵ **Revues Vigitox**, *Le sulfate de protamine : antidote des héparines*, 2009.

³⁶ **BEIOT Yannick**, *Héparine non fractionnée*, juin 2011.

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

d'anticoagulation tout comme le risque thrombotique de l'hémofiltre qui, quant à lui, est inversement proportionnel à l'intensité de l'anticoagulation.

- l'HNF possède une demi-vie (90 minutes), ce qui veut dire qu'une partie de l'héparine sera éliminée au niveau du rein artificiel, mais une autre partie sera renvoyée vers le patient, signifiant que les effets anticoagulants persistent. Cela expose le patient à un risque majeur hémorragique.

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

Les HBPM sont obtenues à partir des HNF mais sont différentes de par leur structure et leur poids moléculaire. Le mode d'action d'anticoagulation des HBPM est d'inhiber deux facteurs de la cascade de la coagulation : la thrombine (IIa) et le facteur Xa.

Cependant, les HBPM possèdent une demi-vie assez longue, comprise entre 180 et 240 minutes avec une durée d'action de 12 à 20h après injection sous-cutanée ce qui signifie une augmentation des risques hémorragiques puisque le patient recevra ces HBPM, et donc une augmentation potentielle en besoin transfusionnel. De plus, leur élimination se fait au niveau des reins³⁷, ce qui est contraignant chez les sujets insuffisants rénaux. Les HBPM ne sont pas éliminées au travers de la membrane mais elles peuvent être absorbées sur celle-ci en fonction de leur poids moléculaire (PM). Au plus leur PM est élevé, au plus elles seront facilement absorbées. Néanmoins, le fait qu'un patient soit en insuffisance rénale et donc ne puisse éliminer ces HBPM, l'expose à un risque d'accumulation, et donc un risque hémorragique accru et un besoin transfusionnel.

La daltéparine et l'énoxaparine sont les deux HBPM utilisées essentiellement en EERC. Voici un tableau reprenant les informations présentées ci-dessus :

HBPM	PM (dalton)	Activité Anti Xa (U/mg)	Activité Anti IIa (U/mg)	½ Vie (heure)
Énoxaparine (Lovenox)	5000	105	30 à 50	4.4 +/- 1
Daltéparine (Fragmine)	4000 à 6000	148	40	2 +/- 0.30

Tableau 2 : Les Héparines de Bas Poids Moléculaire

³⁷ SY O, ROLIN N, MONCHI M, *Anticoagulation in renal extrapurification*, 2009.

La surveillance de l'activité anti-Xa est un élément clé dans le dosage des héparines et des HBPM. En effet, on définit la mesure de l'activité anti-Xa pour le dosage dans le sang des HBPM, alors que l'on parlera d'héparinémie pour le dosage des HNF dans le sang. Le fait de mesurer l'activité anti-Xa permet d'évaluer la capacité de l'héparine à inhiber un facteur de coagulation (facteur X) primordial dans la cascade de la coagulation, et donc d'éviter la formation d'un caillot sanguin³⁸.

Le Fondaparinux

Le mode d'action du Fondaparinux est un dérivé de la portion de l'héparine se liant à l'antithrombine, il est un inhibiteur du facteur Xa, et donc qui désactive la cascade de la coagulation via ce processus³⁹. La demi-vie du Fondaparinux est longue (environ 17h) qui a tendance à augmenter lorsque le patient a une insuffisance rénale. En effet, le Fondaparinux est majoritairement éliminé par les reins. Il est la cause également de nombreux saignements et doit être utilisé avec précaution.

En 2007, un suivi de pharmacovigilance a été mis en place suite à plusieurs accidents hémorragiques avec le Fondaparinux⁴⁰.

Anticoagulation Régionale à l'Héparine (avec association Protamine)

La protamine représente l'antidote de l'héparine et inhibe totalement les effets dégagés par celle-ci. Cette méthode consiste à faire une injection d'héparine sur la ligne artérielle, donc en amont de l'hémofiltre afin d'anticoaguler le CEC ainsi que la membrane, puis de procéder à une injection de protamine sur la ligne veineuse, en aval du filtre dans le but d'arrêter totalement les effets anticoagulants de l'héparine.

Comme le rapporte le Professeur Journois, le principe est séduisant et les résultats sont plutôt positifs avec un rallongement de la durée de vie des filtres (les changements de kits de traitement représentent un risque majeur pour les équipes médicales), et peu de risque de complications hémorragiques pour le patient. Néanmoins, la survenue de

³⁸ **VIGITOX**, *Le sulfate de protamine : Antidote des Héparines*, Avril 2016

³⁹ **ANSM**, *Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance*, Avril 2014.

⁴⁰ **Rapports anticoagulants**, *Les anticoagulants en France en 2012 : État des lieux et surveillance*, Juillet 2012.

thrombose sur la ligne veineuse est assez fréquente, le principe est assez technique à mettre en place, et le calcul du bon dosage de protamine fastidieux.

Danaparoïde sodique (Orgaran)

Cette molécule est extraite de la muqueuse intestinale du porc avec divers composés sulfatés. Son mode d'action est d'inhiber le facteur Xa de la cascade de la coagulation. Cependant, elle possède une demi-vie très longue, environ 31h +/- 8, ce qui augmente le risque de complications hémorragiques.

Les Hirudines

L'hirudine est une chaîne d'acides aminés aux propriétés anticoagulantes. Elle est sécrétée par les glandes salivaires des sangsues, qui comptent environ 600 espèces différentes. La plus connue et la plus utilisée dans le monde médical est l'Hirudo-médicinalis. L'hirudine est donc un inhibiteur direct de la thrombine (action sur le facteur IIa, donc anti-IIa)⁴¹.

La bivaldurine fait partie de la famille des Hirudines possédant une AMM en tant qu'anticoagulant. Sa demi-vie est de 25 minutes chez les patients ayant une fonction rénale normale. En cas d'insuffisance rénale, son élimination se fait à 80% via les protéases plasmatiques et 20% par les reins. Comme nous pouvons l'imaginer, son application lors d'une EERC semble compliquée, surtout en cas de risques hémorragiques.

La prostacycline (PGI2)

La PGI2 est un produit physiologique de l'endothélium humain. Elle possède une forte activité anti-agrégante plaquettaire, causée par le contact des plaquettes avec le CEC, mais aussi un effet vasodilatateur. La PGI2 a une demi-vie très courte de deux minutes pour l'effet vasodilatateur, cependant son effet anti-agrégant perdure deux heures après administration. L'effet vasodilatateur présente un risque pour les patients,

⁴¹ MICHAUT-PATERNO F , VAN DREDEN P, *Hirudine : sa place parmi les anticoagulants*, 2011.

notamment d'hypotension mais également un coût élevé pour les services de réanimation (durée de vie des filtres réduite, achat de la PGI2...).

Absence d'anticoagulant

Il est plus possible de réaliser une hémodialyse sans anticoagulation en HDI qu'en EERC du fait de la durée des thérapies. Cependant, dans le but d'éviter toutes thromboses du CEC et de la membrane semi-perméable, des rinçages réguliers au sérum physiologique sont possibles.

En EERC, il est recommandé de rincer la membrane au sérum physiologique hépariné. L'objectif est que la membrane adsorbe l'héparine, évitant toutes thromboses. Cependant en pratique, même si cela s'avère simple, elle n'évite pas la survenue de coagulation.

D. Intérêt médical à l'utilisation du citrate

En EERC, la durée de vie des hémofiltres ont un impact majeur sur la réduction des coûts d'une thérapie continue, sur la charge de travail des équipes médicales, mais aussi sur la qualité d'épuration, d'où l'importance du bon anticoagulant, de son dosage et de son débit.

1. Principe d'action du citrate

Le citrate est une molécule ayant un fort pouvoir de chélation avec le calcium ionisé, dit le calcium libre présent dans le plasma sanguin. Ce calcium ionisé n'est donc pas lié aux protéines et possède plusieurs rôles dans l'organisme⁴²

- La contraction des muscles lisses et striés
- L'automatisme cardiaque
- La conduction nerveuse
- Les sécrétions hormonales endocrines et exocrines
- **La coagulation**

⁴² JOURNOIS D, *L'ARC pour EERC en réanimation*, 2009.

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

L'un des gros avantages du citrate est de permettre une anticoagulation régionale, c'est-à-dire que le citrate anticoagule exclusivement le CEC et ne procède pas à une anticoagulation systémique (= sang patient). Son administration se fait à l'entrée du circuit, au même niveau que l'entrée du sang (voie artérielle). Le citrate exerce une anticoagulation régionale en formant des complexes citrate-calcium⁴³.

Le calcium ionisé est indispensable à la cascade de la coagulation (voir annexe VI) puisqu'il joue un rôle majeur dans l'activation de différents facteurs de la coagulation : facteurs II, V, VII, VIII, IX, X et XIII. Le fait créer des complexes Citrate – Calcium (CiCa) permet d'empêcher l'activation de la cascade de la coagulation et d'empêcher toute interaction des éléments sanguins avec la membrane semi-perméable. Selon O. Sy et al, « *il faut environ 4,3 mmol de citrate pour neutraliser le calcium contenu dans 1 litre de sang* ». Le complexe CiCa est un anion (possède plus d'électrons que de protons, chargé négativement) d'un PM de 298 daltons (Da), qui est donc facilement dialysable⁴⁴. Créer ces complexes CiCa permet d'inhiber les enzymes de la coagulation comme la fibrinolyse.

Selon le mode de thérapie sélectionnée (CVVH, CVVHD, CVVHDF), les complexes CiCa seront en partie éliminés au niveau du rein artificiel (environ 60% en CVVHD et 20-40% en CVVH), et l'autre partie sera réinjectée dans la circulation systémique. La perte de complexes CiCa dans la membrane pourrait provoquer des hypocalcémies chez le patient, de par l'élimination du Calcium. C'est pourquoi, pour compenser toute éventuelle hypocalcémie, une solution de calcium est positionnée sur la ligne retour (ligne veineuse) (voir annexe VII).

2. Métabolisme du citrate – Approche de Stewart

Le citrate est présent naturellement dans l'organisme, et dans la plupart des cellules comme composé énergétique intermédiaire⁴⁵. Très peu de citrate est apporté de l'extérieur, hormis de l'alimentation générale et des boissons. Le seul citrate pouvant être apporté est celui utilisé comme anticoagulant lors d'une EERC. De plus, le citrate est métabolisé par les reins, les muscles et le foie. Pour des patients étant en réanimation et où l'activité physique est nulle, les muscles ne peuvent métaboliser le citrate. De plus, ces derniers font régulièrement l'objet de troubles de perfusion lors des états de choc par

⁴³ **SY O, ROLIN N, MONCHI M**, *Anticoagulation en EER*, 2011.

⁴⁴ **LEGRAND M, JOURNOIS D**, *EER en réanimation*, 2010.

⁴⁵ **JOURNOIS D**, *Anticoagulation au CiCa en EER de réanimation*, 2009.

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

exemple. Dans le cas d'une EERC, la fonction rénale est altérée et ne peut donc pas métaboliser le citrate. Il ne reste alors que le foie pour se présenter comme le principal organe métabolisant le citrate

Le citrate est un composé du cycle tricarboxylique de Krebs, nommé aussi cycle de l'acide citrique. Le cycle de Krebs est un mécanisme métabolique ayant lieu dans toutes les cellules. Il participe au métabolisme des glucides, lipides et protides, mais il est surtout connu pour sa production d'énergie cellulaire (GTP à partir d'une molécule de GDP)⁴⁶. (Voir annexe VIII).

Le citrate est donc un élément majeur du cycle de Krebs puisqu'il va être transformé en cis-acotinate, puis en D-isocitrate, puis en alpha-cétoglutarate régénérant un nicotinamide adénine dinucléotide (NAD⁺) en nicotinamide adénine dinucléotide hydrogène (NADH), puis via l'isocitrate déshydrogénase, éliminant une molécule de dioxyde de carbone (CO₂) (voir annexe IX). Toutes ces métabolisations ont un impact sur l'équilibre acido-basique du patient. En effet, l'acidose métabolique ou l'alcalose métabolique sont des conséquences susceptibles d'être causées par le citrate. Comme l'indique le Professeur Journois, beaucoup d'experts font un raccourci très rapide dans l'explication de l'équilibre acido-basique en précisant que l'origine d'une éventuelle alcalose métabolique serait causée par une production accrue de bicarbonate. Il précise que « *cette explication est fausse puisque le cycle de Krebs ne peut différencier le citrate exogène du citrate issu du catabolisme des acides aminés, auxquels personne n'attribue de vertus alcalinisantes* ». Pour comprendre cet équilibrage acido-basique ainsi que l'anticoagulation CiCa, il est nécessaire de comprendre l'approche globale de Stewart.

Approche globale de Stewart

Stewart a permis de donner une explication sur l'implication des électrolytes dans les désordres acido-basique. Cet équilibre acido-basique est un état d'équilibre qui est permanent au sein de l'organisme, régulé par le pH plasmatique (pH déterminé par la concentration d'ions H⁺ présents dans une solution)⁴⁷. Le pH normal est d'environ 7.4 +/- 0.02, et le pH compatible avec la vie est compris entre 6.6 et 7.7. Stewart a réalisé son étude en prenant en compte plusieurs paramètres :

⁴⁶ <http://www.cycledekrebs.fr>

⁴⁷ LEVRAUT J, GIUNTI S, *L'équilibre acido-basique : l'approche de Stewart*, 2006.

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

- La PaCO₂
- La concentration totale en acides faibles plasmatiques
- SID (Strong Ion Difference)

Selon lui, l'équilibre acide-base est permis par les systèmes de tampons (Bicarbonates, acides faibles, anions organiques), ainsi que par les systèmes d'élimination (poumon, rein et foie). Le pH, à l'origine de l'équilibre acide-base, est régulé par la différence des ions forts **DIF** (= SID : Strong Ion Différence) :

SID = Cations forts – Anions forts

Cations forts = Na⁺ + K⁺ + Ca²⁺ + Mg²⁺

Anions forts = Cl⁻ + An⁻ (Anions Indosés)

DIF = (Na⁺ + K⁺ + Ca²⁺ + Mg²⁺) – (Cl⁻ + Lactate⁻)

Stewart montre dans son approche que ce n'est pas la transformation du citrate en bicarbonate qui est responsable d'une alcalose métabolique (le bicarbonate est une conséquence de l'alcalose). Une molécule de citrate trisodique donne trois moles de sodium. Un défaut de métabolisation impliquera une hypernatrémie ainsi responsable de la Différence des Ions Forts (DIF). Cette hypernatrémie traduira une alcalose métabolique, d'où l'importance de la quantité de citrate trisodique délivrée au patient.

Tandis qu'un défaut de métabolisation du citrate, provoquant une accumulation de celui-ci, traduira une acidose métabolique puisque le citrate est considéré comme un acide faible.

Troubles	Acidose	Alcalose
Respiratoire	↑ PCO ₂	↓ PCO ₂
Métabolique		
SID anormal		
• Excès, déficit en eau	↓ SID, ↓ [NA ⁺]	↑ SID, ↓ [NA ⁺]
• Déséquilibre ions forts		
- Excès, déficit Cl	↓ SID, ↑ [CL ⁻]	↑ SID, ↑ [Cl ⁻]
- Excès UA	↓ SID, ↑ [UA ⁻]	
Acides faibles		
• Albumine sérique	↑ [Alb]	↓ [Alb]
• Phosphore inorganique	↑ [Pi]	↓ [Pi]

Tableau 3 : Principes de l'acidose et de l'alcalose

En résumé, le citrate trisodique lié au calcium ionisé et qui retournera dans la circulation systémique sera métabolisé par le foie (et très peu par les muscles squelettiques). Cette métabolisation aboutira à un relargage du calcium chélaté au citrate (le patient récupère son calcium) et à la formation d'acide citrique + bicarbonate de sodium. C'est cet acide citrique qui entrera dans le cycle de Krebs. La vitesse de métabolisation du citrate et du sodium sera interprétée soit par une acidose (accumulation de citrate), soit par une alcalose (accumulation de Na^+).

3. Contrôle, gestion

Le citrate est une molécule pouvant présenter plusieurs avantages en tant qu'anticoagulation régionale mais cette molécule n'est pas sans risque et demande donc une surveillance accrue de la part des équipes médicales, notamment de la calcémie ionisée systémique et de la calcémie circuit, permettant d'identifier des hypocalcémies chez le patient, ou un défaut de réglage d'anticoagulation au citrate du CEC. Chaque constructeur propose aux équipes médicales leur propre protocole d'anticoagulation au CiCa, et donc les surveillances nécessaires :

Calcémie ionisée circuit

Le contrôle de la calcémie ionisée circuit s'effectue en post-filtre sur un site de prélèvement présent sur le kit de traitement. Cette calcémie ionisée doit être comprise entre 0,25 et 0,34 mmol.l-1, 5 minutes après avoir débuté le traitement selon le protocole de Fresenius Medical Care®, 15 minutes pour les autres fabricants. Puis, un contrôle régulier en post-filtre est nécessaire toutes les 6 à 8 heures. Cette vérification permet de savoir si la dose de citrate est adaptée pour anticoaguler correctement le CEC.

Calcémie ionisée systémique

Avant tout lancement d'une EERC, il est préconisé aux équipes médicales d'avoir « un calcium de référence », c'est-à-dire de calculer le rapport $\text{Ca}_{\text{total}}/\text{Ca}_{\text{ionisé}}$. Le résultat permet de savoir si le patient est en hypo ou hypercalcémie et de rééquilibrer le taux de calcium ionisé systémique avant l'EERC. La calcémie physiologique est comprise entre 2,2 et 2,5 mmol.l-1, et le calcium ionisé doit être compris entre 1,12 et 1,2 mmol.l-1.

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

Une vérification de la calcémie doit être réalisée sur patient quelques minutes après le branchement afin de vérifier qu'il n'y ait pas eu inversement de poches de solutions ou d'erreurs sur le montage du CEC⁴⁸.

Dès la réception des résultats, les débits citrate et calcium peuvent être adaptés. L'apparition d'une hypocalcémie systémique verra le débit de la pompe calcium augmenté alors qu'un taux de calcium ionisé circuit $< 0,25 \text{ mmol.l}^{-1}$ se traduira par une diminution de la dose de citrate.

4. Avantages du citrate

L'avantage du citrate par rapport à d'autres anticoagulants est qu'il permet une anticoagulation régionale et non systémique, c'est-à-dire une anticoagulation exclusivement du CEC. Sa demi-vie est très courte, environ 30 minutes contrairement à l'héparine.

Cet anticoagulation régionale est donc adaptée pour des patients à haut risque hémorragique, soit des patients en postopératoire, soit des patients ayant déjà des hémorragies, ou encore des patients traumatisés ou polytraumatisés⁴⁹.

Le citrate présente également l'avantage de la durée de vie des hémofiltres et des CEC. En effet, selon Hoffmann RM⁵⁰, après 48h de traitement, 70% des CEC avec ARC étaient toujours opérationnel contrairement à 16% avec une anticoagulation à l'HNF ou aux HBPM, sans augmenter le risque de complications hémorragiques. Il est rapporté régulièrement dans les études qu'un hémofiltre anticoagulé au citrate pouvait tenir entre 70 et 120 heures ; contre 30 à 40 heures sous HNF. De ce fait, l'ARC diminue le nombre d'épisodes hémorragiques, mais aussi le besoin de transfusions sanguines⁵¹. Lors de la

⁴⁸ VELLY C, VAISSE C, *Hémofiltration continue veino-veineuse : le citrate*, 2009.

⁴⁹ STRAATEN M, WESTER J, DE PONT A, *Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based? Intensive Care Med*, 2006, p 188-202.

⁵⁰ HOFFMAN RM, *A novel method for regional citrate anticoagulation in CVVHF. Renal Failure*, 2002.,

⁵¹ NEPHROL J, *Regional citrate versus heparin anticoagulation during venovenous hemofiltration in patient at low risk of bleeding : similar hemofilter survival but significantly less bleeding*, 2007).

survenue d'une thrombose d'un CEC due à une thrombopénie induite à l'héparine, l'ARC fait figure d'alternative intéressante.

L'ARC permet également une anticoagulation continue du CEC, même pendant les soins prodigués au patient par l'équipe médicale par exemple. Une étude de Koch et de Bellomo⁵² montre que les temps morts (temps de non-anticoagulation) en EERC représentent 10% sous héparine, sans prendre en compte la gestion des alarmes, les changements de débit de filtration, et la non-formation des équipes médicales.

Et enfin, le citrate aurait un impact positif concernant le taux de mortalité avec des patients traités pour une IRA et bénéficiant d'une EERC.

Bien entendu, la réduction en besoins transfusionnels, l'augmentation de la durée de vie des CEC et des filtres auront un impact financier non-négligeable pour les services de réanimation.

E. Risque du citrate

Afin de prévenir tous risques de survenue de thrombose de circuit, de complications métaboliques, ou de déséquilibre acido-basique du patient, une surveillance accrue de l'EERC est nécessaire. C'est pourquoi le citrate n'est pas sans risque.

1. Hypocalcémie systémique

Le fort pouvoir chélateur du citrate avec le calcium ionisé peut entraîner des hypocalcémies systémiques. C'est pourquoi la poche de solution de calcium sur la ligne retour (ligne veineuse) est primordiale pour compenser toute hypocalcémie. Le débit d'injection de cette solution de calcium doit être adapté en fonction de la calcémie ionisée patient (calcémie ionisée systémique comprise entre 1.12 et 1.2 mmol.l⁻¹). Lors d'une ARC, la surveillance de la calcémie ionisée systémique est cruciale. Cette surveillance permet de savoir également si le patient a une accumulation de citrate, un problème de métabolisation du citrate et de relargage du calcium dans l'organisme.

⁵² **BELLOMO R, KOCH B**, *Blood flow reductions during continuous renal replacement therapy and circuit life*, 2004.

2. Hypernatrémie

L'hypernatrémie traduit une augmentation importante du sodium. Elle n'est possible qu'avec une anticoagulation au citrate trisodique. En effet, dans ce cas de figure, l'apport de sodium est beaucoup plus important que son élimination. Une mole de citrate donne trois moles de sodium, un défaut de métabolisation du sodium provoquera une hypernatrémie, et donc une alcalose (Cf Stewart). La meilleure solution serait de réduire le débit de la pompe à sang pour diminuer l'apport de citrate trisodique dans le circuit, et par conséquent réduire l'injection de celui-ci dans la circulation systémique⁵³.

3. Accumulation de citrate

L'importance de la surveillance quotidienne du calcium systémique Ca_{tot}/Ca^{2+} (Cf contrôle et gestion) permet d'identifier une accumulation de citrate et un défaut de métabolisation. Le résultat de ce calcul permet d'identifier une baisse de la calcémie ionisée systémique. En effet, si le citrate n'est pas métabolisé, il va rester lié à la molécule de calcium que le patient ne pourra récupérer, d'où une diminution du calcium ionisé systémique et le passage en acidose métabolique (insuffisance hépatocellulaire ou états de choc). La solution la plus adaptée est de diminuer le débit sang pour réduire l'injection de citrate dans le CEC et dans la circulation systémique, favoriser l'élimination des complexes CiCa au niveau de la membrane soit par diffusion, soit par convection.

4. Magnésémie

Le citrate possède également un pouvoir de chélation avec le magnésium (mais beaucoup moins qu'avec le calcium). Afin de remédier à ce manque de magnésium (puisque nous aurons une perte au niveau des échanges dans l'hémofiltre), les poches de dialysat chez certains fabricants possèdent une concentration en magnésium. Un apport de 2g de chlorure de magnésium est nécessaire quotidiennement pour pallier à une hypomagnésémie⁵⁴.

⁵³ Dr LEGRAND M et Dr JOURNOIS D, *Épuration extrarénale en réanimation*, 2014.

⁵⁴ VELLY C, VAISSE C, *Hémofiltration continue veino-veineuse : le citrate*, 2009.

5. Insuffisance Hépatocellulaire (IHC)

Cela peut causer un réel problème lors d'une ARC. En effet, le citrate est majoritairement métabolisé par le foie. Une IHC ne permettrait plus cette métabolisation, et impliquerait une accumulation de citrate chez le patient. Lors d'une IHC, il existe une baisse réelle de production de facteurs de la coagulation, ce qui est dans la lignée directive de l'anticoagulation au citrate. Kramer et al ont travaillé sur l'utilisation de l'ARC chez ces patients ayant une IHC⁵⁵ et ont prouvé qu'en utilisant le principe de l'EER sur des durées limitées (même à être répétées) avec de faibles débits (faible débit sanguin, faible débit d'injection de citrate, faible débit dialysat), il était possible de les traiter.

6. Ionogramme sanguin

Dans la réalisation d'une EERC avec une ARC, il est vivement conseillé de faire un ionogramme sanguin quotidiennement afin d'avoir une valeur de référence sur les différentes concentrations ioniques du sang (Na, K, Ca, Mg, Cl et CO₃). En cas de valeurs anormales, il sera possible de réajuster les dosages via les poches de dialysat. La calcémie totale quant à elle permettra de savoir si le patient est en hypocalcémie avant le début d'une thérapie, ou de réajuster la dose de réinjection sur la ligne retour pendant le traitement.

F. Les solutions de citrate sur le marché

Aujourd'hui, sur le marché français, il existe quatre moniteurs d'hémodiffusion continue ayant un asservissement des pompes citrate et calcium : Fresenius Medical Care® avec le MultiFiltrate Pro, Baxter® avec l'Aquarius, Gambro® avec le moniteur Prismaflex et B Braun® avec l'OMNI. Par contre, seulement trois solutions de citrate sont actuellement commercialisées.

1. Fresenius®

Fresenius Medical Care® propose une solution de citrate trisodique concentré à 4%, soit une poche de 1500 ml avec une concentration de 136 mmol/l de citrate et 408

⁵⁵ **KRAMER L**, *Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients*, 2003.

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

mmol/l de sodium. Il est possible d'utiliser cette solution pour faire de la CVVHD (recommandée), CVVH et CVVHDF.

Le dialysat de Fresenius Medical Care® ne contient pas de calcium mais contient de faibles concentrations en Sodium (133 mmol/l), Potassium (2 ou 4 mmol/l), Magnésium (0,75 ou 1 mmol/l), Chlorure, Bicarbonate, Glucose et Phosphate. Le fait d'utiliser du citrate trisodique en CVVHD permet de définir de faible débit sanguin (80 à 120 ml/min) par rapport aux convectifs. Les poches de solutions proposées par Fresenius ainsi que son moniteur d'hémofiltration continue permettent de pallier à toutes survenues d'acidose ou d'alcalose métabolique en modifiant les débits sang ou débit dialysat.

2. Baxter®

Le laboratoire Baxter® utilise une poche de citrate contenant un mélange de :

- Dextrose (124 mmol.l-1)
- Citrate trisodique 2,2% (224 mmol/l-1 de sodium et 74,8 mmol/l-1 de citrate)
- Acide citrique 1,1% (38 mmol.l-1)

Cette poche se nomme ACD-A 3,3% et est largement utilisé pour des séances d'aphérèses ou de plasmaphérèses.

3. Gambro®

La poche de citrate utilisée par Gambro® se nomme Prismocitrate. C'est un citrate faiblement concentré (0,4%) composé de citrate trisodique (18,2 mmol/l de citrate et 136 mmol/l de sodium) et d'acide citrique (2 mmol/l) dans une poche de 5 litres, donc un citrate dilué et faiblement concentré. Il est possible d'utiliser ce citrate en pré-dilution pour les techniques CVVH ou CVVHDF.

Prism0cal est la poche de dialysat de Gambro®. Ce dialysat ne contient pas de calcium, et l'utiliser avec la technique CVVHDF (diffusif + convectif) permet d'éliminer en grande partie les complexes CiCa au niveau de l'hémofiltre, et donc de limiter l'injection de complexe CiCa dans la circulation systémique.

Avec la pré-dilution, le sang sera très dilué avant l'hémofiltre (donc limitation maximale de la coagulation à l'intérieur de la membrane) mais cette pré-dilution aura un impact sur la qualité d'épuration. En effet, pré-diluer entraîne une perte de la clairance et

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

un surcoût de consommation de poche de réinjection puisqu'avec un débit sang de 130 ml.min⁻¹, il est nécessaire d'avoir un débit de pré-dilution de 2600 ml.h⁻¹.

Partie 3

Le citrate : une solution économique

Après avoir étudié l'intérêt médical du citrate, nous allons analyser le marché de la dialyse continue. Au vue des propriétés anticoagulantes du citrate de sodium, y-a-t-il un intérêt financier pour les laboratoires d'utiliser cette molécule dans leurs offres de thérapies ? Y-a-t-il un intérêt pour les services hospitaliers et les équipes soignantes de mettre en place des thérapies avec une anticoagulation au citrate ? Nous allons tenter d'y répondre dans cette dernière partie.

A. Dialyse continue : le marché mondial

Selon les marketeurs et notamment le cabinet « Markets and Markets », le marché mondial de la dialyse continue est évalué à 1,07 milliard de dollars en 2017, et pourrait atteindre 1,56 milliard de dollars à l'horizon de 2022, soit une augmentation de 7%⁵⁶.

Selon ces prévisions, le marché de la dialyse continue n'est pas en perte de vitesse et continue à progresser lentement, mais progressivement. Cela peut s'expliquer tout d'abord par l'augmentation de la population mondiale, mais aussi par l'augmentation du nombre de différentes pathologies diagnostiquées (cardiaques, pulmonaires, neurologiques ...), car rappelons que la dialyse continue traite les insuffisances rénales aiguës, qui apparaissent bien souvent après dégradation de l'état de santé d'un patient.

Aujourd'hui, quatre laboratoires se partagent l'ensemble du marché :

- Fresenius Medical Care
- Baxter (rachat de Gambro en Décembre 2012 pour 4 milliards d'euros)
- BBraun (qui commence à s'intéresser au marché de la dialyse continue)
- Nikkiso

Le marché de la dialyse continue étant difficilement quantifiable, il est compliqué d'obtenir des données fiables sur le marché mondial.

⁵⁶ **MARKETS**and**MARKETS**, *Continuous Renal Replacement Therapy*, 2017.

1. Outils utilisés

Il sera plus facile de réaliser une étude de marché pour la France, où la récupération de données est plus facile qu'au niveau mondial, même si cela reste basé sur beaucoup d'estimations. Travaillant pour le laboratoire allemand Fresenius Medical Care – Division Thérapies Innovantes, j'ai ainsi récupéré des données internes propres au laboratoire, qui m'ont permis d'identifier et d'analyser ce marché. De plus, je me suis basé sur les données PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) auxquelles chacun peut avoir accès. Ces données PMSI sont actualisées chaque année et permettent aux centres de soins de quantifier leurs activités, ce qui donne une mesure de leur production médicale. En plus de ces données PMSI, j'ai analysé les données SAE qui correspond aux Statistiques Annuelles des Établissements, ces données renseignent sur l'équipement et l'activité des établissements de santé (nombres d'entrées, personnels médicaux ...). Ces données SAE sont dites fiables de par l'obligation de déclaration administrative pour toutes activités réalisées au sein d'un établissement de santé.

2. Le marché français

En France, deux laboratoires majeurs se partagent le marché de la dialyse continue :

- Fresenius Medical Care (environ 35% de parts de marché)
- Baxter (environ 65% de parts de marché)

Les parts de marché de ces deux laboratoires ont été estimés en interne, en croisant les données SAE, les données PMSI ainsi que les données ventes de Fresenius Medical Care. En fonction de ces données, cela a donné une estimation des parts de marché détenues par Baxter.

Nikkiso quant à lui, est un laboratoire japonais possédant un générateur d'hémofiltration continu, mais ce dernier est en perte de vitesse et semble disparaître au fur et à mesure du marché français. À l'inverse, BBraun a lancé une gamme d'hémofiltration continue et commence à tenter de pénétrer le marché.

Comme dit précédemment dans ce mémoire, les patients bénéficiant d'une épuration extrarénale continue sont traités dans les services de réanimation (très peu

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

dans les services de Soins Continus et/ou Soins Intensifs). Chaque EERC doit être déclarée par les médecins. En récupérant le nombre de réanimation, le nombre de lits de réanimation, le nombre de patients admis dans les services de réanimation, et le nombre d'actes déclarés d'EERC, cela permet d'avoir une vue plus générale du marché français.

En France, il existe 312 services de Réanimation en 2016 pour 5336 lits (Public et Privé compris). Toujours en 2016, le nombre de patients ayant une IRA était de 23 200 (contre 23 555 en 2015) pour 188 033 actes d'EER. Dans les actes d'EER, on retrouvera les actes des médecins ayant voulu traiter l'IRA avec le mode « intermittent », et les médecins ayant voulu traiter l'IRA avec le mode « continu ». Selon les données SAE, il est possible d'observer le nombre de séjours et le nombre de passages en services de Réanimation. Un séjour est comptabilisé comme le premier passage d'un patient par le service durant son séjour hospitalier. Un passage est comptabilisé quant à lui à chaque fois qu'un patient passe par la Réanimation durant son séjour.

	Séjour	Passage
2013	241223	257682
2014	245585	263536
2015	252100	270818

Tableau 4 : Nombre de passage et de séjour entre 2013 et 2015

Certes, le nombre de passages a augmenté, ce qui ne renseigne pas réellement sur le nombre de patients admis en réanimation (puisque un même patient peut effectuer plusieurs passages dans le service). On remarque alors que le nombre de séjours augmente de manière continue entre 2013 et 2015, cela signifie que le nombre de patients admis chaque année augmente, et sont des patients qui, potentiellement, peuvent bénéficier d'une EER.

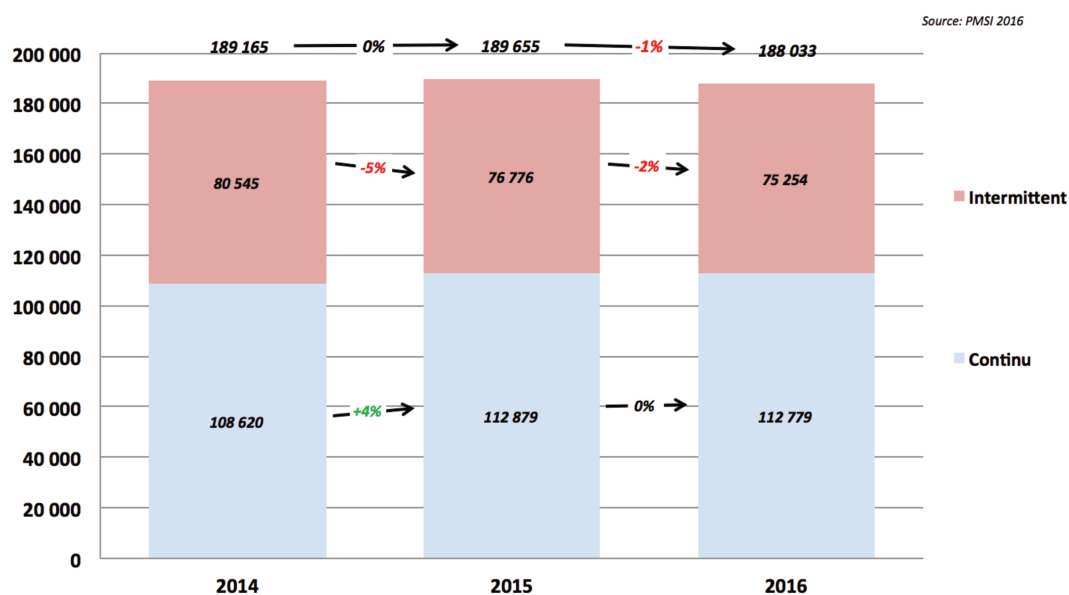


Figure 14 : Nombre d'actes d'EER/an

Ce graphique nous montre le nombre d'actes d'EER entre 2014 et 2016. Sur les trois dernières années, ce chiffre est relativement stable où l'on voit que 189165 actes ont été déclarés en 2014, 189655 en 2015 et une légère baisse de 1% en 2016 avec 188033 actes. Cependant, il est intéressant de noter la différence entre les actes déclarés pour de l'intermittent, et ceux pour le continu. On remarque que l'intermittent est en légère baisse entre 2014 et 2016 (de 80545 à 75254), alors que le continu est en augmentation (de 108620 en 2014 à 112779 en 2016). Le Docteur Egreteau, qui est médecin réanimateur-anesthésiste au Centre Hospitalier de Morlaix, a accepté de répondre à quelques questions concernant la différence du continu et de l'intermittent pour des patients en insuffisance rénale aiguë, et donne son avis sur le choix de la technique utilisée (voir annexe X). On peut en déduire que le marché français de la dialyse continue est un marché stable depuis quelques années, et qui devrait progresser légèrement dans les années à venir.

Il est intéressant de se pencher sur l'analyse de la répartition des actes d'EER pour des IRA dans les différents services de soins. Selon les données PMSI de 2016 :

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

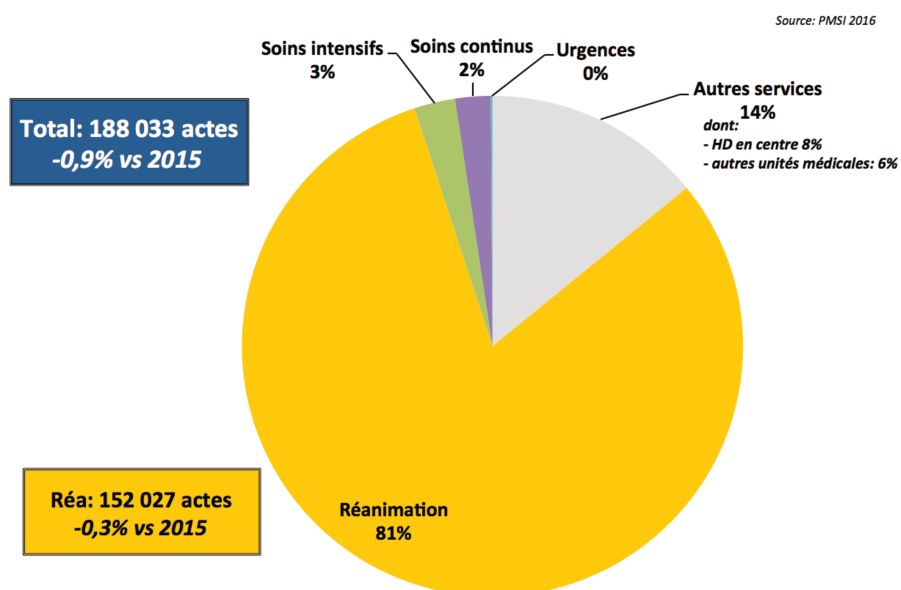


Figure 15 : Graphique démontrant les services où les actes d'EER sont prescrits

Ce graphique nous montre la répartition des actes d'EER. Sur 188033 actes déclarés, 81% de ces derniers ont été prescrits dans les services de réanimation, 3% dans les services de Soins Intensifs, 2% dans les services de Soins Continus, et 14% dans les autres services.

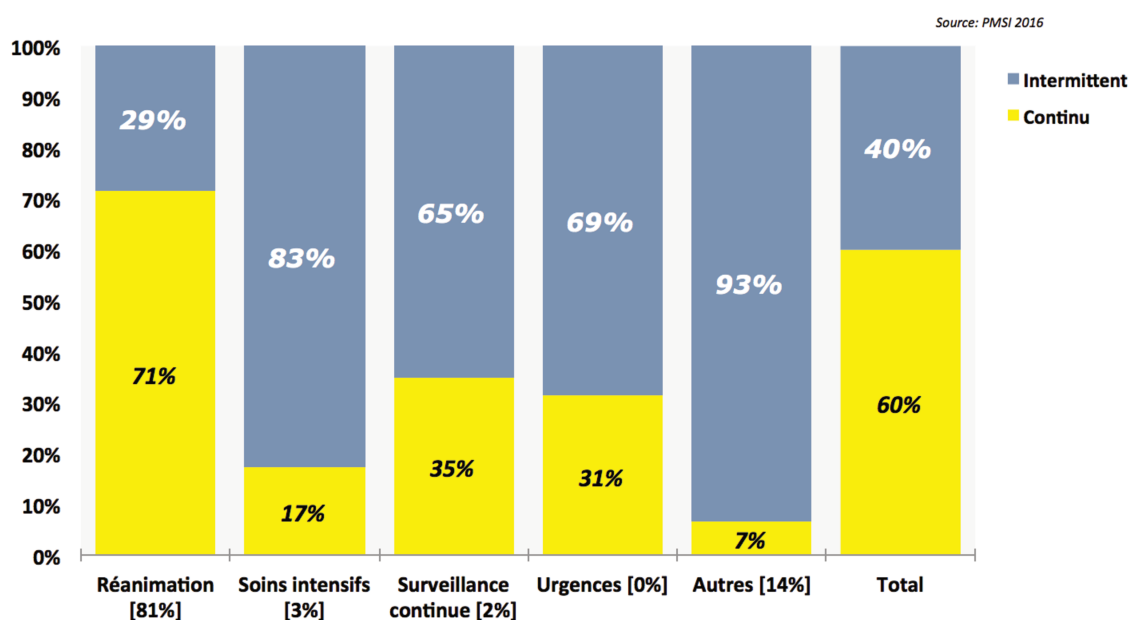


Figure 16 : Répartition des actes d'EER pour HDI et le continu selon les services

Ce graphique présente la distribution des prescriptions des services (Réanimation, Soins Intensifs ..), et permettent aux laboratoires de définir leurs stratégies de communication et commerciales. On retrouve les 81% de prescription d'actes d'EER en

réanimation, et parmi ces 81%, 71% de ces actes sont pour la dialyse continue, contre 29% pour l'HDI⁵⁷.

En résumé, la majorité des actes d'EERC sont prescrits dans les services de réanimation (312 réanimations pour 5336 lits), où 252100 séjours ont été enregistrés en 2015 pour 152027 actes.

Pour l'année 2016, le marché français de l'EERC est estimé à 29.000.000 d'euros. Ce chiffre est une estimation car il est compliqué de récupérer des données fiables tels que le nombre de patients admis en réanimation, le prix moyen d'un acte d'EERC, le nombre d'actes prescrit par les médecins etc.

3. L'évolution du marché

L'héparine a été, et est toujours, régulièrement utilisée comme anticoagulant en DC. Le marché de l'IRA est un marché où il est difficile de pénétrer pour des nouveaux fabricants, puisqu'il est fermé et dirigé par deux grands laboratoires pharmaceutiques : Baxter et Fresenius. Le citrate a été un élément nouveau dans la gamme offre-thérapies-produits pour ces deux entreprises, permettant de se différencier et de donner comme une sorte de second souffle dans les techniques d'EERC (notamment en terme d'innovation technologique).

En effet, les techniques d'anticoagulation héparinées sont devenues au fil des années sensiblement les mêmes pour Baxter et Fresenius où, aujourd'hui, la guerre des prix est l'un des leviers majeurs dans la prise de décision chez les clients (pas de différenciation pour les différentes héparines existantes sur le marché, les poches de solutions se ressemblent à quelques concentrations près, mêmes principes physico-chimiques). Le marché de l'héparine était devenu un marché qui s'essouffait pour les laboratoires. Parmi ces techniques héparinées, on va retrouver :

- CVVHD
- CVVHDF post
- CVVHDF pré
- CVVH post

⁵⁷ VINSONNEAU C, *Hémofiltration vs hémodialyse intermittente*, 2005.

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

- CVVH pré
- CVVH Pré-Post

Avec l'arrivée du citrate, ces deux concurrents historiques ont eu l'occasion de revoir, renouveler et relancer leurs stratégies marketing et commerciales. Tout d'abord, la poche de citrate Baxter et la poche de citrate Fresenius diffère de par leurs concentrations (citrate dilué VS citrate concentré). Avec des concentrations différentes, la thérapie d'EERC se différencie totalement de par ses principes physico-chimiques utilisés, mais aussi dans la surveillance du CEC et du patient. C'est pourquoi le citrate a permis de relancer totalement le marché de la DC puisque chaque laboratoire possède sa propre thérapie. Afin de maîtriser tous ces éléments, ces derniers ont mis en place des processus de formation (technique et scientifique à différents niveaux) dans les services de réanimation afin de rendre autonomes les équipes médicales le plus rapidement possible avec l'utilisation de leur citrate mais aussi de leur génération d'hémofiltration continue. Ce générateur est également un élément de différenciation :

- Prismaflex pour Baxter (voir annexe XI)
- MultiFiltrate Pro pour Fresenius (voir annexe XII)

Les services de R&D se sont basés sur les thérapies pour concevoir les générateurs d'hémofiltration continue, dans le but de rendre le montage et la gestion aussi facile que possible pour les équipes de réanimation. Nous pouvons dire que le citrate, d'une manière générale, a relancé le marché de la dialyse continue puisque les laboratoires ont revu leurs offres commerciales, mais aussi tout le suivi client (formation, maintenance ...).

B. Intérêt économique

Suite à cette présentation du marché de la dialyse continue, nous allons étudier l'intérêt économique pour les laboratoires, et nous allons chercher à savoir s'il y a un réel intérêt pour les services hospitaliers et équipes soignantes de choisir le citrate comme anticoagulant de référence pour les thérapies continues.

1. Les poches de citrate du marché

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

Afin d'établir une équité entre les laboratoires (Baxter vs Fresenius Medical Care), nous avons estimé un prix moyen de vente de la poche de citrate à 13€. Fresenius possède une poche de 1,5 litres de citrate concentré (136 mmol/l), alors que Baxter possède une poche de 5 litres de citrate dilué (18 mmol/l). En se basant sur le prix d'une poche à 13€ à débit sanguin équivalent et sur les thérapies de référence de chacun :

	BAXTER	FRESENIUS
Thérapies	CVVH Pré&Post	CVVHD
Prix/mmol de citrate	0,14€	0,06€
Coût citrate/heure	3,90€	1,72€
Coût citrate/3 jour	281€	124€

Tableau 5 : Composition des poches de citrate Baxter et Fresenius

On peut remarquer qu'il existe une différence significative entre le citrate concentré de Fresenius, et le citrate dilué de Baxter. Fresenius utilise son citrate avec sa technique de référence, la CVVHD à faible débit sanguin, alors que Baxter utilise sa poche de citrate dilué en CVVH Pré-Post, avec une pré-dilution et une post-dilution. Comme expliqué précédemment, la dialyse continue nécessite un anticoagulant, des poches de dialysat contenant des concentrations d'électrolytes (Sodium, Potassium ...), et une poche de calcium si utilisation de l'anticoagulation au citrate. En fonction du mode de thérapie choisi ainsi que le débit sanguin, le nombre de changements des poches de dialysat peut varier.

2. Pour les services de réanimation (étude CRRéa)

Mettre en place une dialyse continue mobilise le personnel pendant plusieurs jours et nécessite une surveillance continue du générateur d'hémofiltration, mais également une charge de travail conséquente via les changements de poche de dialysat, les changements de kit de traitement/hémofiltre survenu après une coagulation par exemple, les poches de recueil etc.

Bernard Garrigues (médecin du département d'information médicale au CH d'Aix-en-Provence) a réalisé en 2010 une étude médico-économique du coût réel d'une journée

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

en réanimation. Cette étude⁵⁸ a été réalisée avec 21 unités de réanimation et sur 104 patients. L'objectif était d'observer les ressources consommées sur une journée passée avec un patient et estimer le coût réel de cette journée. Plusieurs informations intéressantes ressortent de cette étude :

Le temps consacré au patient :

Pour toutes interventions, un patient mobilise 13h32 de personnels hospitaliers sur 24h. Parmi ces 13h32, les infirmières passent 6h53 avec le patient, soit plus de 51% du temps. Les aides-soignantes passent 3h36, et les médecins 2h45 (autres : 17 minutes).

Le temps estimé en coût :

Pour 13h32 d'interventions du personnel, de soins et de surveillance par jour, un patient coûte 350,10€ en moyenne. Le coût des soins donnés par les infirmières représente 49%, soit 169,03€. Le temps des médecins est estimé à 101,82€, et celui des aides-soignantes à 72,13€ (7,12€ pour les autres).

Le coût total des traitements administrés :

Il ressort de cette étude que 82% des traitements administrés chez les patients sont des traitements continus, ce qui intègre donc les dialyses continues. Le coût moyen de ces traitements est estimé à 125€ en moyenne/jour.

Bien entendu, ces chiffres datent de 2010, on peut supposer une légère augmentation des coûts aujourd'hui. Ce qui est important de souligner, c'est le temps consacré aux patients par le personnel médical ainsi que le coût de ce temps. Il serait judicieux pour les laboratoires d'établir des thérapies adaptées aux besoins des équipes soignantes, ainsi que leurs offres de prix. De plus, la réduction de la charge de travail permettrait de consacrer moins de temps personnel auprès des dispositifs médicaux en fonction, ainsi que réduire le coût du service.

3. Citrate vs Héparine

⁵⁸ **BERNARD GARRIGUES**, *Étude CRRéa : Evaluation médico-économique du Coût Réel d'une journée en RÉAnimation*, Décembre 2010.

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

Quelques points à noter entre ces deux anticoagulants qui sont majoritairement utilisés dans les services de réanimation pour des dialyses continues. Le citrate possède des propriétés d'anticoagulation immédiates et une faible demi-vie (quelques minutes), il est utilisé exclusivement de manière régionale, c'est-à-dire que l'on anticoagule le CEC et non le patient.⁵⁹ Les générateurs d'hémofiltration sont équipés aujourd'hui d'un asservissement de la pompe citrate avec la pompe à sang. En fonction du débit sanguin prescrit par le médecin, le débit de la pompe citrate est adapté automatiquement, ce qui permet une anticoagulation continue du CEC à dose contrôlée. Avec cette anticoagulation du CEC, la durée de vie des kits et des hémofiltres peut aller jusqu'à 72 heures de traitement et plus⁶⁰.

L'héparine est un anticoagulant possédant une demi-vie plus longue (HNF et HBPM, quelques heures), il y aura bien une anticoagulation du CEC, mais également une anticoagulation systémique, ce qui augmente le risque d'hémorragie pour le patient. La durée de vie des kits et des hémofiltres est significativement plus faible, environ 30 heures de traitement avant une anticoagulation⁶¹.

Si l'on reprend l'étude médico-économique du Dr Bernard Garrigues (Étude CRRéa)⁶², médecin du département d'information médicale au CH d'Aix-en-Provence, cette étude a permis d'identifier qu'un patient mobilisait du personnel soignant 13h32 sur une journée de 24h. Les infirmières quant à elles, passent 6h53 (51% du temps) auprès du patient pour la mise en place de DM, gestion de ces DM, surveillance et interventions, pour un coût évalué à 169,03€, soit 25,89€ de l'heure.

Le citrate pourrait être une solution pour les services de réanimation, une solution de rentabilité économique mais aussi un gain de temps, contrairement à l'héparine. Tout d'abord, un circuit avec une anticoagulation au Citrate-Calcium permet de tenir jusqu'à 72 heures de traitement continu⁶³. Un circuit avec une anticoagulation à l'héparine fonctionne

⁵⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

⁶⁰ **KALH R**, *Regional citrate anticoagulation for High-volume Continuous Venovenous Hemodialysis in Surgical Patients with high Bleeding Risk. Ther Apher Dial*, 2013, p 202-212.

⁶¹ **MARIANO F**, *Normal citratemia and metabolic tolerance of citrate anticoagulation for HDF in severe septic shock burn patients, Intensive Care Med*, 2010.

⁶² **BERNARD GARRIGUES**, *Étude CRRéa : Evaluation médico-économique du Coût Réel d'une journée en RÉAnimation*, Décembre 2010.

⁶³ **BAI M, MAILAN Z**, *Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy : an updated meta-analysis of RCTs*, 2015.

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

pendant 30 heures en moyenne avant de coaguler, ce qui veut dire qu'après trois journées de traitement avec de l'héparine, les équipes médicales doivent changer 2,4 fois de kits. De plus, ce changement demande en moyenne 1h30 entre la restitution sanguine au patient du traitement précédent, le démontage du kit coagulé sur la machine d'hémodiafiltration continue, et l'installation et préparation du nouveau kit de traitement.

Si l'on détermine un prix moyen de vente pour les éléments nécessaires à une DC, à débit sanguin standard (100 ml/min) :

✚ CVVHD CiCa (72 heures de traitement) :

- Kit (1) → 1 x 120€
- Citrate (9 poches) → 9 x 13€
- Poche dialysat (29 poches) → 29 x 12€
- Poche de recueil (2 poches) → 2 x 6€
- Ampoule de Ca²⁺ (14 ampoules x 5 poches) → 70 x 0,31€
- = 618,70€
- Pas de changements de circuit

✚ CVVH Pré-Post (héparine pour 72 heures de traitement)

- Kit (3) → 3 x 120€
- Dialysat (31 poches) → 31 x 10€
- Poche de recueil (2 poches) → 2 x 6€
- = 682€
- 3 changements de circuit → 3 x 1h30 = 4h30 sans traitement
- Mobilisation du personnel pendant 4h30 en plus pour les changements de circuit.
- 4h30 x 25,89€ = 116,505€ (coût du temps passé par les infirmières)

Cette comparaison permet d'avoir un aperçu des « coûts-bénéfice » que pourraient faire un service de réanimation. Le prix de l'héparine n'apparaît pas, considéré comme négligeable (environ 3€ la seringue d'héparine (moyenne entre seringue d'HNF et d'HBPM)). Cependant, le tarif des poches de dialysat diffère entre le citrate et l'héparine, mais la différence du prix total est nettement observable entre ces deux modes d'anticoagulation.

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

Nous pouvons remarquer que la technique à l'héparine demande trois changements de kit pour 72 heures de traitement. Il faut noter qu'un changement de kit nécessite de monopoliser une infirmière pendant 1h30 (restitution du sang au patient, retirer le kit du générateur, procéder à un nouveau montage). Trois changements réquisitionnent une personne pendant 4h30, et donc 4h30 d'interruption de traitement (coût du temps total personnel pris pour les changements de kit estimé : 116,50€, empêchant le personnel d'intervenir pour un autre patient par exemple). En résumé, la technique héparine serait fonctionnelle 67h30 vs 72h au citrate, et a un coût supérieur de par l'utilisation de trois kits pour 72 heures de traitement.

En 2004, Monchi et al. ont réalisé une étude dans le but de comparer l'efficacité et la sécurité de l'anticoagulation au citrate VS l'héparine pour des patients en IRA, traités avec le mode CVVH⁶⁴. Cette étude a prouvé que sur quarante-sept patients traités pour une IRA en CVVH, quarante-neuf circuits ont été utilisés dont vingt-trois étaient anticoagulés à l'héparine, et vingt-six au citrate. La durée de vie moyenne des circuits était de 70h pour les CEC citratés, et de 40h pour les CEC héparinés.

C. Mix Marketing : les cinq P

1. Produit

Actuellement sur le marché de la dialyse continue, nous allons retrouver le MultiFiltrate Pro de Fresenius Medical Care, le Prismaflex de Baxter ainsi que l'Aquarius de Gambro (qui a été rachetée par Baxter). Ces moniteurs sont dédiés spécifiquement à la dialyse continue. Le moniteur « idéal » pour les services de réanimation serait un moniteur adaptable, c'est-à-dire un appareil sachant faire de l'HDI ainsi que du continu. Comme nous avons pu le voir sur notre étude de marché que les services de réanimation réalisent encore des actes d'EER avec de l'HDI.

À l'avenir, les laboratoires devront certainement songer à développer des techniques d'épuration adaptables sur un seul et même générateur (HDI et Continu). De plus, l'image de marque de l'entreprise est en jeu car celle-ci pourrait être reconnue pour

⁶⁴ **MONCHI M, BERGHMANS D**, *Citrate vs. Heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration : a prospective randomized study*, 2004.

ses innovations et ses performances, ce qui serait perçu comme une plus-value et de manière positive par les clients.

2. Place

Comme nous l'avons remarqué, le marché de la dialyse continue est très difficile à pénétrer pour les nouveaux fabricants. Deux laboratoires majeurs monopolisent ce marché : Baxter et Fresenius Medical Care. La stratégie de ces deux laboratoires est de garder ce marché pour eux, mais aussi de récupérer des parts de marché l'un contre l'autre.

Il faudra avant tout être présent dans les services de réanimation, mais également proposer des offres de services et de formations pour les équipes médicales. Comme expliqué précédemment, le citrate a permis de relancer le marché de la dialyse continue. La mise en place du citrate demande des formations et des techniques particulières qui sont assez longues à mettre en place pour les services de réanimation. C'est pourquoi la structuration des équipes commerciales, formatrices et techniques doit être parfaitement déterminée et coordonnée au sein des laboratoires, afin de gagner la confiance des clients et proposer tout un suivi client.

3. Prix

Le marché du citrate a permis de relancer la « petite guerre des prix ». C'est évidemment un élément essentiel pour s'intégrer sur le marché. Un générateur d'hémofiltration coûte en moyenne 15000€. Aujourd'hui, la tendance de vendre directement un générateur se fait de moins en moins, c'est-à-dire que les laboratoires font de la mise à disposition. Cette mise à disposition consiste à placer gratuitement un certain nombre de machines (selon les besoins du client) gratuitement au sein des services de réanimation, et le client ne paiera que le consommable (kit de traitement, poches de solutions). La partie formation et la partie maintenance sont ensuite négociées par la force de vente dans les contrats.

Vous l'aurez bien compris, la veille concurrentielle est un élément primordial, surtout au niveau des prix sur ce marché fermé. Connaître les prix pratiqués par la concurrence sera un atout essentiel.

4. Public

Connaître le marché et cibler ses clients sont deux éléments nécessaires en dialyse continue. Le ciblage des clients est primordial pour les entreprises. Ici, les clients seront donc les médecins anesthésistes-réanimateurs présents dans les services de réanimation, mais aussi les chefs de pôles et professeurs.

Aujourd'hui, nous remarquons dans le monde de la santé que les médecins ont moins en moins de pouvoir dans la prise de décisions d'achats de dispositifs médicaux, et que la main passe de plus en plus du côté de la direction des achats et/ou du service biomédical. C'est pourquoi, connaître les médecins est certes un avantage, mais il faut surtout bien identifier et rencontrer les personnes travaillant au biomédical (ingénieur et technicien), et les personnes travaillant à la direction des achats de l'établissement de soins.

De plus, il est important de connaître les leaders d'opinions du marché que l'on appelle KOL (Key Opinion Leader). Ces KOL sont des médecins, voire même des professeurs qui sont connus et reconnus dans le monde de la médecine à travers des publications médicales, et qui peuvent être des sortes de tremplin pour gagner des parts de marché, et verrouiller un système de soins et d'expertise par les laboratoires. Lorsqu'un KOL fait la promotion d'un produit d'un laboratoire dans des publications médicales, ou lors de symposiums par exemple, il est possible d'utiliser cette publication comme un référentiel.

5. Promotion

Le point Promotion est peut-être l'un des plus importants aujourd'hui. La promotion faite autour de la société, son image de marque et les produits permettront de se positionner sur le marché de la dialyse continue.

La participation à des congrès est primordiale. Du moins, la non-participation à des congrès nationaux et internationaux pourrait être préjudiciable pour les entreprises présentes sur le marché de la dialyse continue. Deux grands congrès nationaux de

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

réanimation ont lieu chaque année : la SRLF et la SFAR. La SRLF est la Société de Réanimation de Langue Française qui se déroule à la Porte de Versailles à Paris en Janvier. La SFAR qui est la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, se tient au palais des congrès Porte Maillot, à Paris tous les ans en Septembre. Ces deux congrès sont l'occasion pour les entreprises d'avoir un stand et de présenter leurs dernières innovations et solutions aux professeurs, médecins et infirmiers de réanimation. De plus, des conférences sont organisées sur différents thèmes (la ventilation, l'EERC ...) où certains professeurs souhaitent utiliser des dispositifs de certains fabricants pour leur présentation (KOL). Il est nécessaire de participer à ces conférences dans le but de se montrer, de se faire connaître mais aussi d'identifier de futurs projets d'achats.

De plus en plus, les laboratoires mettent en place des symposiums ou des staffs médicaux, réunissant des médecins sur des thèmes définis, en relation avec leur domaine d'application (notamment ici, l'insuffisance rénale). Il est alors intéressant pour les laboratoires de fournir leur générateur d'hémodiltration pour ces réunions, afin d'aborder des sujets sur l'insuffisance rénale avec une partie pratique sur leur machine. Cela permet de montrer le fonctionnement de leur générateur, mais aussi d'en faire la promotion. Un médecin qui aura vu et appris à utiliser une machine aura plus tendance à l'acheter par la suite.

D. Le citrate représente-t-il le futur de l'hémodialyse ?

Si cette question était posée dans les années 90, beaucoup aurait été sceptique. En 2017, la tendance pencherait plutôt vers une réponse positive. Le citrate, de par ses avantages cliniques, ses avantages économiques, mais aussi ses avantages techniques (puisque les laboratoires ont réussi à développer des générateurs pouvant maîtriser l'anticoagulation régionale au citrate), pourrait être l'anticoagulant de référence en hémodialyse.

Jadranka Buturovic-Ponikvar s'est posée la question en 2016 lors d'une étude sur le citrate et son utilisation en traitement continu pour les patients souffrant d'IRA. Son étude montre que le citrate devrait être l'anticoagulant de référence pour tous les patients ayant une IRA. Certes, l'utilisation du citrate demande une solution de dialysat spécifique, contenant des électrolytes à différentes concentrations. Cette solution permet justement

de réduire le risque de complications métaboliques (déséquilibre acido-basique ...), mais ayant un impact sur le coût total de la thérapie. De plus, les thérapies avec anticoagulation citrate demande une maîtrise du protocole du fabricant, et donc des formations des équipes médicales. Nous pouvons en déduire que la mise en place du citrate dans un service de réanimation peut demander un certain temps avant la maîtrise totale du protocole, et du générateur d'hémofiltration. Jadranka Buturovic-Ponikvar nous informe également sur la meilleure biocompatibilité du citrate et sur la réduction du risque hémorragique contrairement à une anticoagulation à l'héparine. Pour conclure, elle pense que le citrate pourrait, à terme, remplacer l'héparine et devenir l'anticoagulant de premier choix dans un futur proche.

E. Recommandations KDIGO

Kidney Disease Improving Global Outcomes⁶⁵ représente les bonnes pratiques cliniques pour traiter l'IRA. Ces recommandations KDIGO sont rédigées et publiées par un groupe d'experts internationaux provenant de différents horizons et qui sont concernés par l'insuffisance rénale (réanimation, néphrologie, pédiatrie, radiologie ...). Depuis 2012, les KDIGO recommandent l'utilisation du citrate en première intention lors d'une EERC lorsque les conditions sont réunies. Voici les recommandations :

- *Recommandation 5.3.1. : Toujours évaluer la balance bénéfique/risque de l'anticoagulation pour EER*
- *Recommandation 5.3.1.1. : L'anticoagulation est recommandée pour l'EER en cas d'absence de risque hémorragique, de troubles de la coagulation et d'anticoagulation systémique en cours*
- *Recommandation 5.3.2.1. : Pour les patients sans risque hémorragique majeur et qui ne reçoivent pas d'anticoagulation systémique, l'héparine non fractionnée et les héparines de bas poids moléculaire seront à privilégier pour l'hémodialyse intermittente*
- *Recommandation 5.3.2.2. : Pour les patients sans risque hémorragique majeur et qui ne reçoivent pas d'anticoagulation systémique, il est suggéré d'utiliser l'anticoagulation régionale au citrate plutôt que l'héparine pour l'EER continue, en l'absence de contre-indications au citrate*
- *Recommandation 5.3.3.1. : Pour les patients avec risque hémorragique et qui ne reçoivent pas d'anticoagulation systémique, il est suggéré d'utiliser l'anticoagulation*

• ⁶⁵ **KDIGO**, *Kidney Disease Improving Global Outcomes*, 2012.

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue régionale au citrate plutôt que « pas d'anticoagulation » pour l'EER continue, en l'absence de contre-indications au citrate

- *Recommandation 5.3.3.2. : Il est suggéré d'éviter l'héparinisation régionale chez les patients avec risque hémorragique*

Toutes ces recommandations KDIGO permettent de renforcer le choix du citrate en première intention pour une EERC.

L'évolution des techniques peut sembler lente aux premiers abords, surtout si l'on compare les évolutions technologiques dans le domaine de l'imagerie médicale par exemple, mais nous avons pu voir la complexité de ces techniques et la réflexion apportée pour la mise en place et le contrôle des différentes poches de solution (dialysat, réinjection, citrate, calcium etc). C'est pourquoi, l'Histoire possède toute son importance dans le monde de l'épuration extrarénale continue et ce, à trois niveaux :

- La découverte de la dialyse durant la seconde guerre mondiale
- La découverte du citrate comme anticoagulant durant la première guerre mondiale
- La mise en place des techniques continues dans les années 90

Aujourd'hui, il existe sur le marché de multiples anticoagulants pour des thérapies continues sur le marché avec pour chacun, leurs avantages et leurs inconvénients. La crainte des services de réanimation et des équipes soignantes était qu'après un certain laps de temps, le circuit extracorporel coagule, demandant l'arrêt du traitement et un changement de kit d'épuration. L'étude scientifique et médicale du citrate a démontré que cet anticoagulant présentait de nombreux avantages et permettait une régularité de la thérapie grâce au prolongement de la durée de vie des circuits et un allègement de la charge de travail des équipes médicales.

L'étude de marché quant à elle, a permis d'identifier deux grands laboratoires se partageant le marché de la dialyse continue : Baxter® et Fresenius Medical Care® en proposant des thérapies héparinées qui, dans les derniers temps, présentaient les mêmes principes de thérapies avec des poches de solutions se ressemblant fortement. L'arrivée du citrate a permis de relancer totalement ce marché avec la mise en place par chacun des laboratoires, des thérapies totalement différentes avec des protocoles spécifiques.

De plus, les KDIGO qui sont les recommandations internationales pour le traitement de l'insuffisance rénale aiguë, recommandent désormais l'utilisation du citrate en première intention. On peut conclure que le citrate est une molécule qui permet de mettre les services de réanimation ainsi que les laboratoires dans une position de Win Win. Les réanimations peuvent réaliser des économies d'achat de circuit extracorporel de par la

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

durée de vie des circuits citratés et les laboratoires ont vu le marché de la dialyse continue totalement relancé.

L'un des freins au développement du citrate est que cette molécule demande une technique d'anticoagulation spécifique contrairement à l'héparine, et nécessite de former les équipes médicales. Certains services sont encore réticents par rapport à la mise en place de ses formations spécifiques, faute de temps et du changement régulier du personnel de réanimation. Ensuite, les contraintes techniques ne sont pas sans conséquence : même si aujourd'hui les générateurs d'hémofiltration sont équipés de pompes permettant l'anticoagulation au citrate, certains services de réanimation utilisent le matériel disponible, et traitent des patients souffrant d'insuffisance rénale aiguë avec des générateurs de dialyse intermittente.

Cependant, même si l'héparine et ses dérivés ont été pendant très longtemps la méthode référente pour l'anticoagulation, désormais, pour bon nombre de médecins, le citrate devient l'anticoagulant de premier choix.

Au vue des évolutions, et suite à la réussite des essais de fabrication de nouveaux reins grâce à des cellules souches (essais réussis sur des animaux au Japon), il serait intéressant de se demander comment les laboratoires vont à nouveau s'adapter dans les années à venir face à l'émergence de ces innovations.

Textes réglementaires et recommandations :

- **ANSM**, *Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance*, Avril 2014.
- **KDIGO**, *Kidney Disease Improving Global Outcomes*, 2012.

Articles, Ouvrages :

- **MEDISITE**, *Créatininémie : le taux normal de créatinine dans le sang*, Juin 2017
- **VELLY L, VAISSE, C PELLEGRINI M**, *Hémofiltration continue veino-veineuse : le citrate*, 2016.
- **VIGITOX**, *Le sulfate de protamine : Antidote des Héparines*, Avril 2016
- **JOURNOIS D**, *Épuration extrarénale continue en réanimation*, 2016.
- **BAI M, MAILAN Z**, *Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy : an updated meta-analysis of RCTs*, 2015.
- **PALLOT JL, AUGENDRE L**, *Travaux pratiques, traitement de l'IR : HDI et HFVVC*, 2015.
- **VINSONNEAU C**, *Epuration extrarénale en réanimation adulte et pédiatrique*, 2014.
- **LEGRAND M et JOURNOIS D**, *Épuration extrarénale en réanimation*, 2014.
- **KALH R**, *Regional citrate anticoagulation for High-volume Continuous Venovenous Hemodialysis in Surgical Patients with high Bleeding Risk. Ther Apher Dial*, 2013, p 202-212.
- **BOURQUIN V**, *Estimation du débit de filtration glomérulaire*, 2013.
- **PALLOT JL**, *Anticoagulation et Épuration extrarénale*, 2013.
- **KISSILING S, WILSON P, RIDEL C, BURNIER M, VOGT B**, *What reasonable applications for regional citrate anticoagulation in renal replacement therapy?*, 2012, p 452-456.
- **ROBERT D**, *La dialyse : Traitement salvateur et questions éthiques*, 2011.
- **BOURQUIN V**, *Histoire de l'épuration extra-rénale continue*, Novembre 2011.
- **BEIOT Y**, *Héparine non fractionnée*, juin 2011.
- **HOARAU M** *Traitements de l'insuffisance rénale*, 2011.
- **SY O, ROLIN N, MONCHI M**, *Anticoagulation en EER*, 2011.
- **PALLOT JL**, *Démarche diagnostique d'une IRA*, 2011.
- **MICHAUT-PATERNO F, VAN DREDEN P**, *Hirudine : sa place parmi les anticoagulants*, 2011.
- **BERNARD GARRIGUES**, *Étude CRRéa : Evaluation médico-économique du Coût Réel d'une journée en RÉAnimation*, Décembre 2010.

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

- **MARIANO F**, *Normal citratemia and metabolic tolerance of citrate anticoagulation for HDF in severe septic shock burn patients*, *Intensive Care Med*, 2010.
- **LEGRAND M, JOURNOIS D**, *EER en réanimation*, 2010.
- **KUTCHAW L**, *La structure et la fonction du rein*, 2009.
- **JOURNOIS D**, *L'ARC pour EERC en réanimation*, 2009.
- **SY O, ROLIN N, MONCHI M**, *Anticoagulation in renal extrapurification*, 2009.
- **JOURNOIS D**, *Anticoagulation au CiCa en EER de réanimation*, 2009.
- **VELLY C, VAISSE C**, *Hémofiltration continue veino-veineuse : le citrate*, 2009.
- **HONORE PM, JOANNES-BOYAU O**, *Gestion Pratique de l'épuration extrarénale continue au quotidien*, 2008.
- **JOURNOIS D**, *Épuration extrarénale : ce qu'il faut retenir*, 2007.
- **NEPHROL J**, *Regional citrate versus heparin anticoagulation during venovenous hemofiltration in patient at low risk of bleeding : similar hemofilter survival but significantly less bleeding*, 2007.
- **RICCI Z, RONCO C**, *Practice Patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patients : an international survey*, 2006.
- **LEVRAUT J, GIUNTI S**, *L'équilibre acido-basique : l'approche de Stewart*, 2006.
- **STRAATEN M, WESTER J, DE PONT A**, *Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based? Intensive Care Med*, 2006, p 188-202.
- **VINSONNEAU C**, *Hémofiltration vs hémodialyse intermittente*, 2005.
- **MONCHI M**, *Anticoagulation pour l'épuration extra-rénale*, 2005.
- **UCHINO S KJ**, *Acute renal failure in critically ill patients : A multinational, multicenter study*, 2005, 294p.
- **BELLOMO R, KOCH B**, *Blood flow reductions during continuous renal replacement therapy and circuit life*, 2004.
- **MONCHI M, BERGHMANS D**, *Citrate vs. Heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration : a prospective randomized study*, 2004.
- **KRAMER L**, *Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients*, 2003.
- **RONCO C, BELLOMO R**, *Acute renal failure and multiple organ dysfunction in the ICU: from renal replacement therapy (RRT) to multiple organ support therapy (MOST)*, 2002, p733-747.
- **HOFFMAN RM**, *A novel method for regional citrate anticoagulation in CVVHF. Renal Failure*, 2002.,

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

- **RONCO C, BELLOMO R, HOMEL P, BRENDOLAN A, DAN M, PICCINNI P, LA GRECA G**, *Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure : a prospective randomised trial*, 2000, p 26–30.
- **MEHTA RL, MCDONALD BR, AGUILAR MM**, *Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients*, 1990.

Revue, Rapports, Reportages:

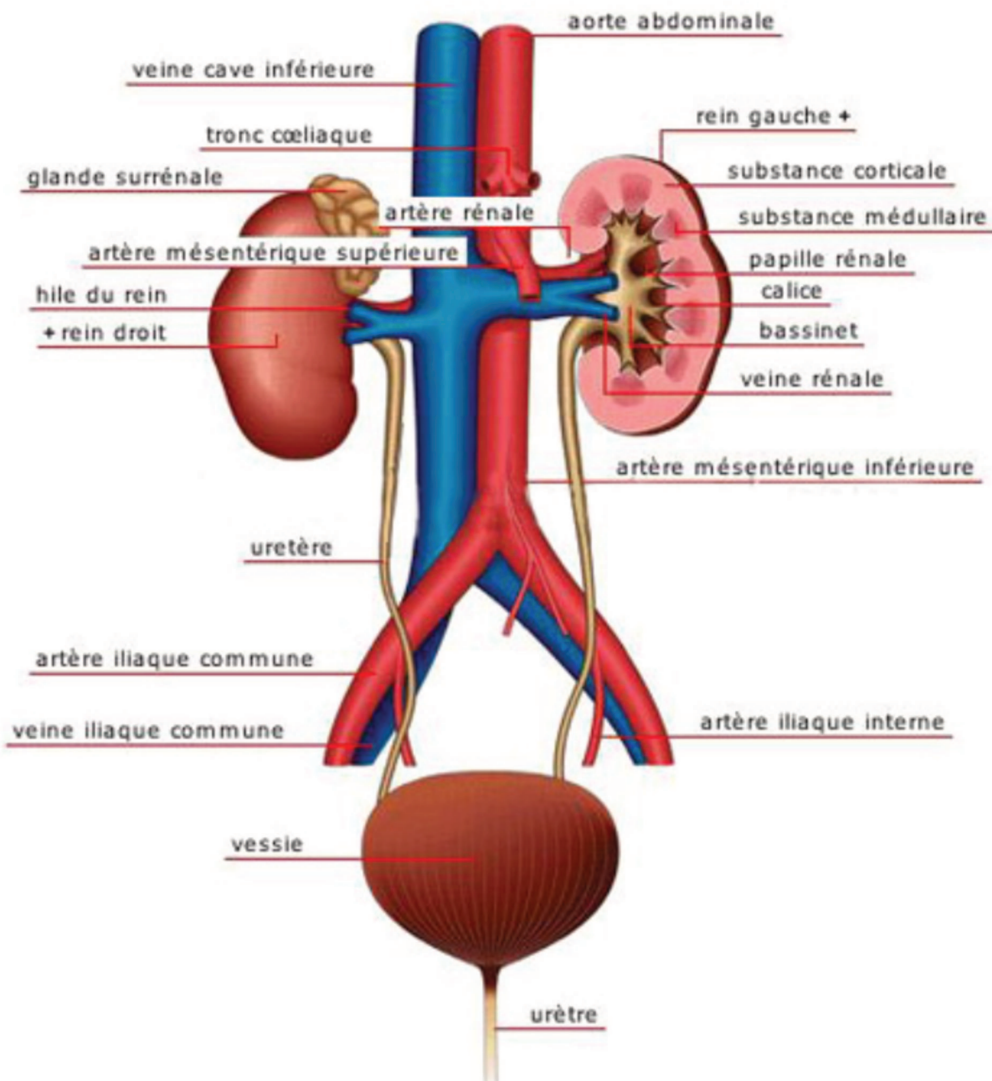
- **MARKETSandMARKETS**, *Continuous Renal Replacement Therapy*, 2017.
- **Reportage télévisé sur France2**, *Les aventures de la médecine – Greffe, la deuxième chance*, 12 Octobre 2016.
- **SAINTESANTE**, *La découverte de la transfusion sanguine*, Mai 2015.
- **RAPPORTS ANTICOAGULANTS**, *Les anticoagulants en France en 2012 : État des lieux et surveillance*, Juillet 2012.
- **REVUES VIGITOX**, *Le sulfate de protamine : antidote des héparines*, 2009.

Sites internet :

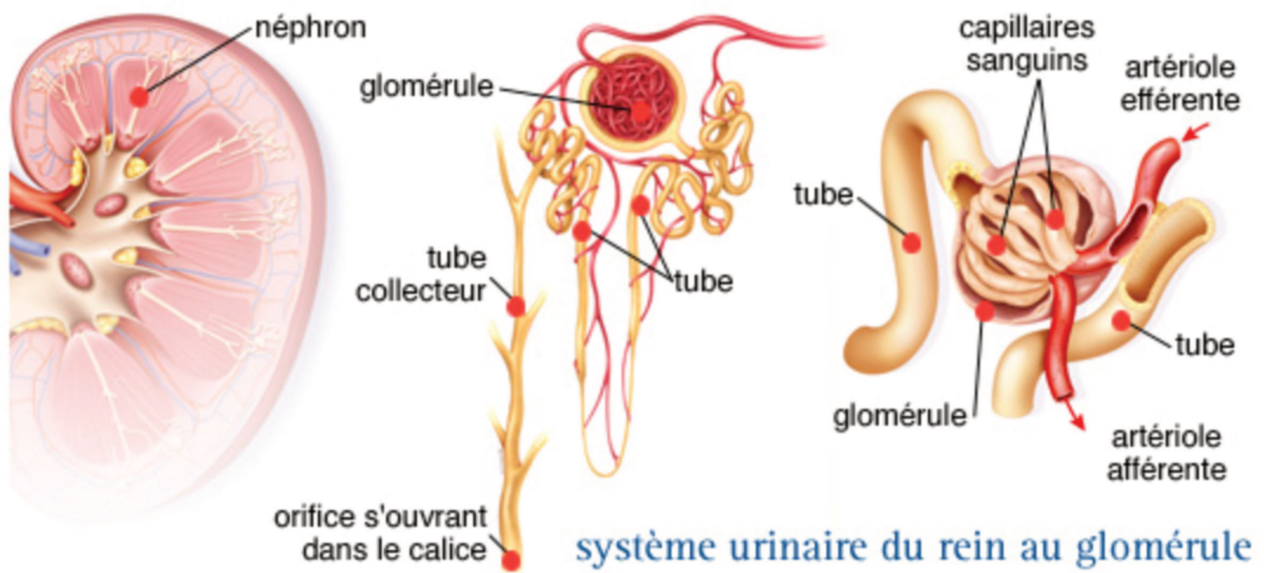
- www.ameli.fr
- www.medisite.fr
- www.cnerea.fr/
- www.lachimie.fr
- www.cemv.vascular-e-learning.net/
- www.ncbi.nlm.nih.gov/
- www.cycledekrebs.fr

ANNEXES

ANNEXE I : Appareil urinaire



ANNEXE II : Anatomie rénale



ANNEXE III : les différents cathéters

Standard
single lumen
catheters



Single lumen
Y-version
catheters



Paediatric
catheters



Curved
double lumen
catheters



Straight
double lumen
catheters



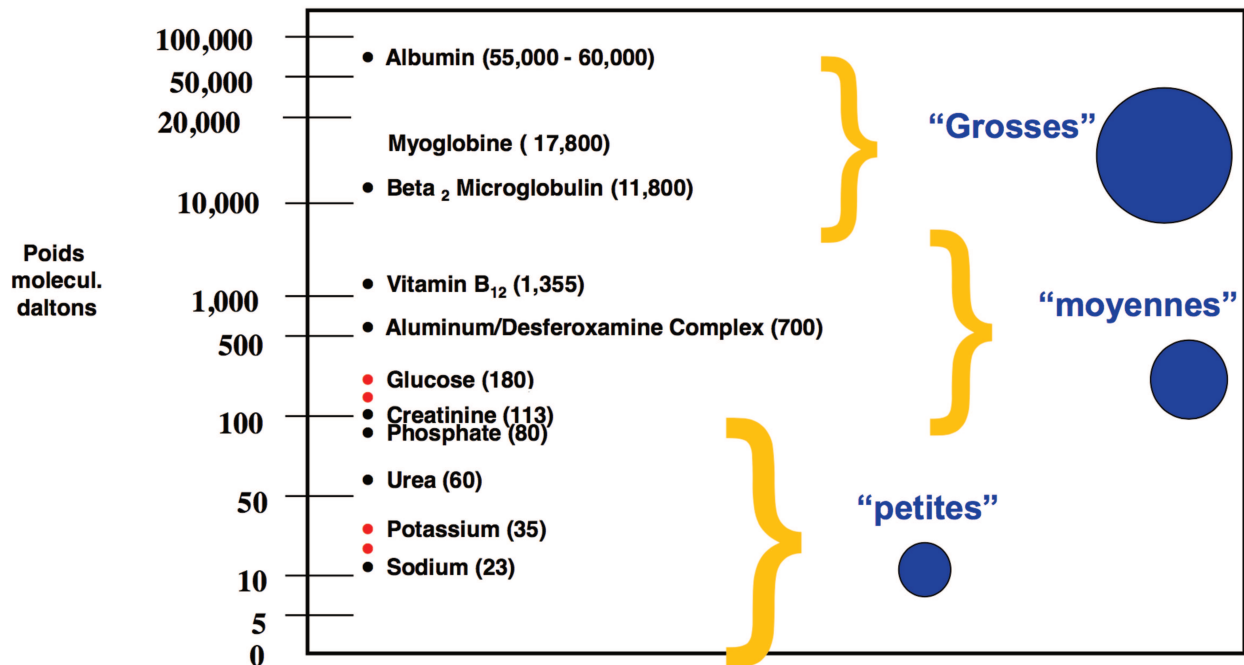
Curved
high-flow
catheters



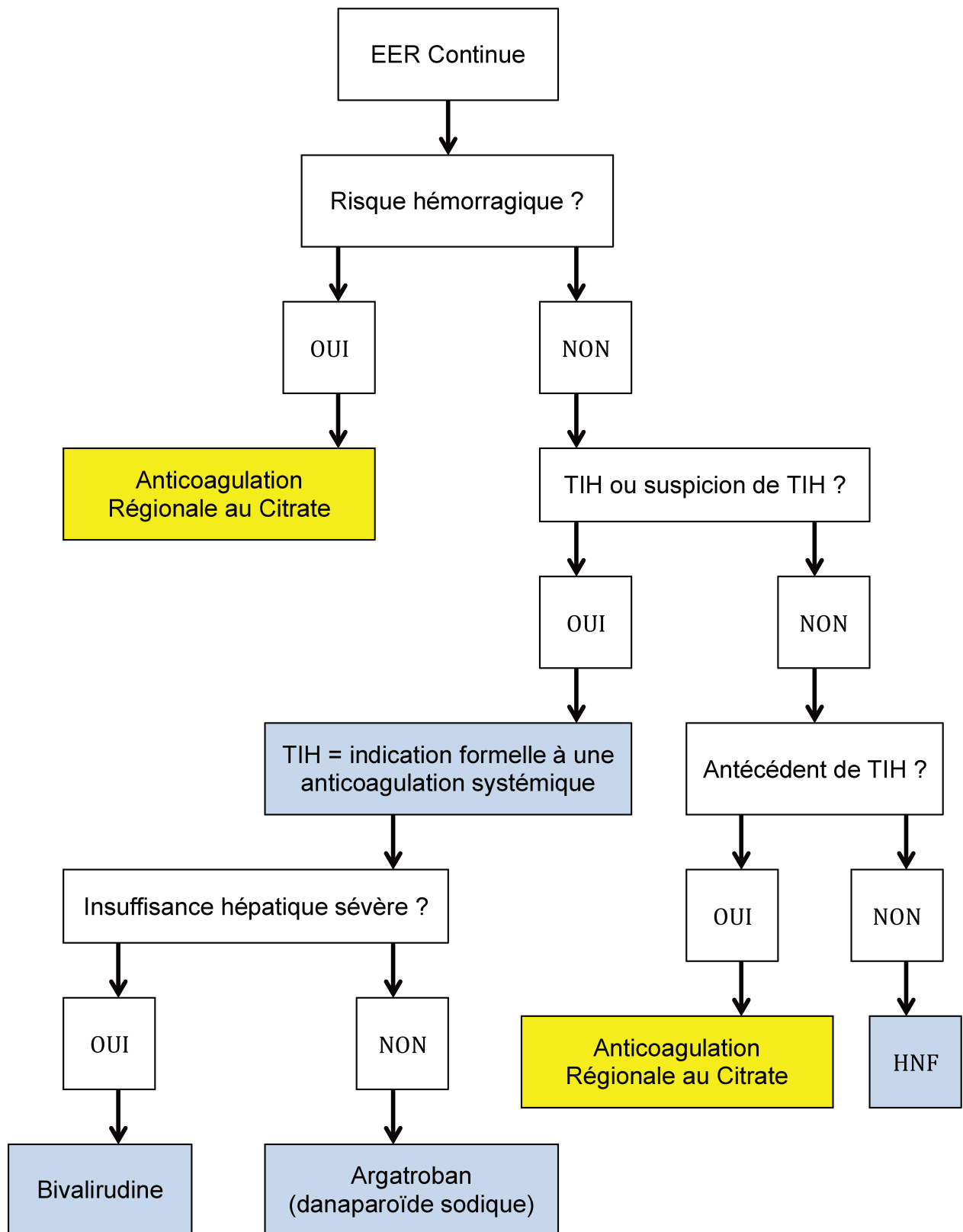
Straight
high-flow
catheters



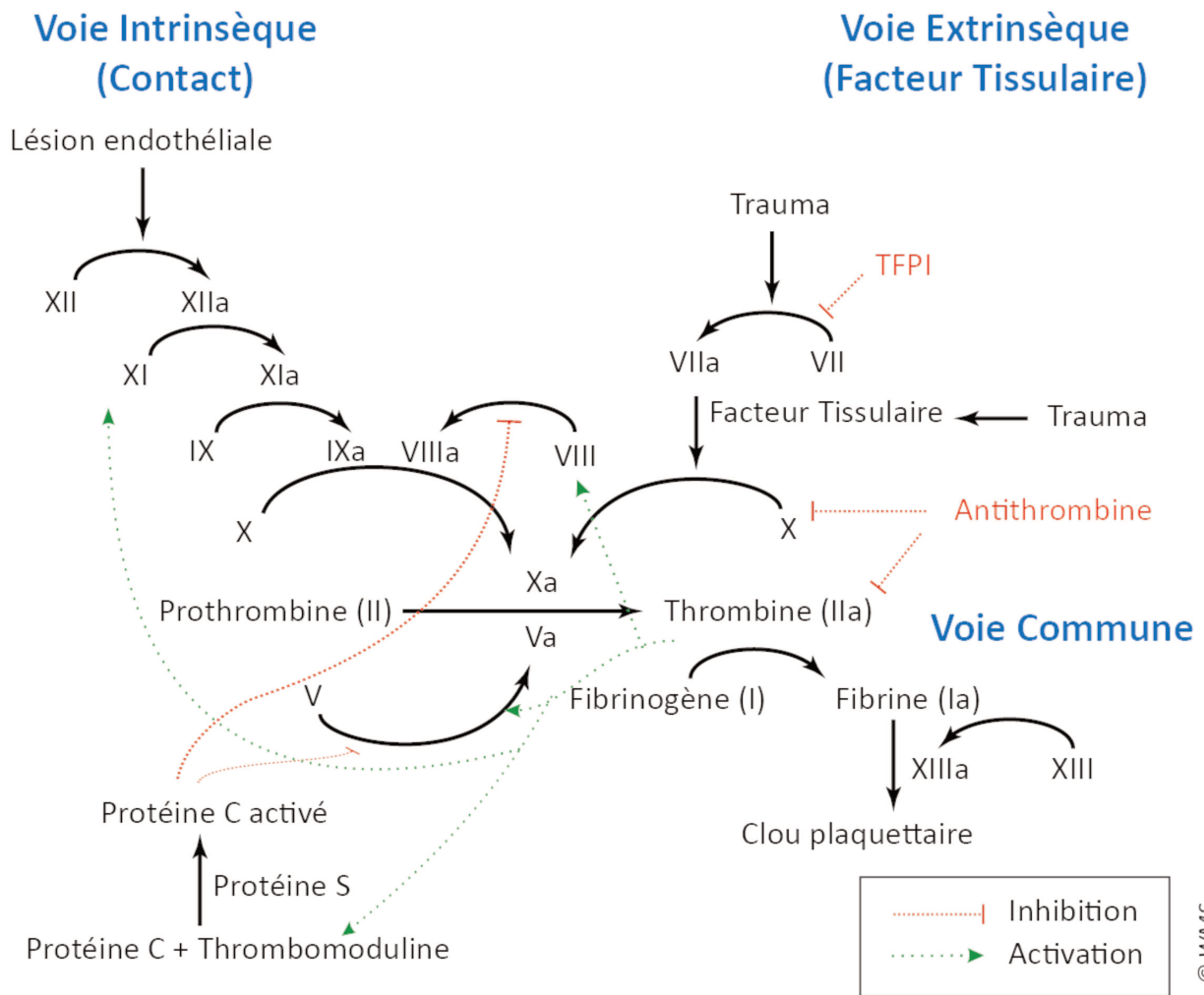
ANNEXE IV : Poids moléculaire des molécules



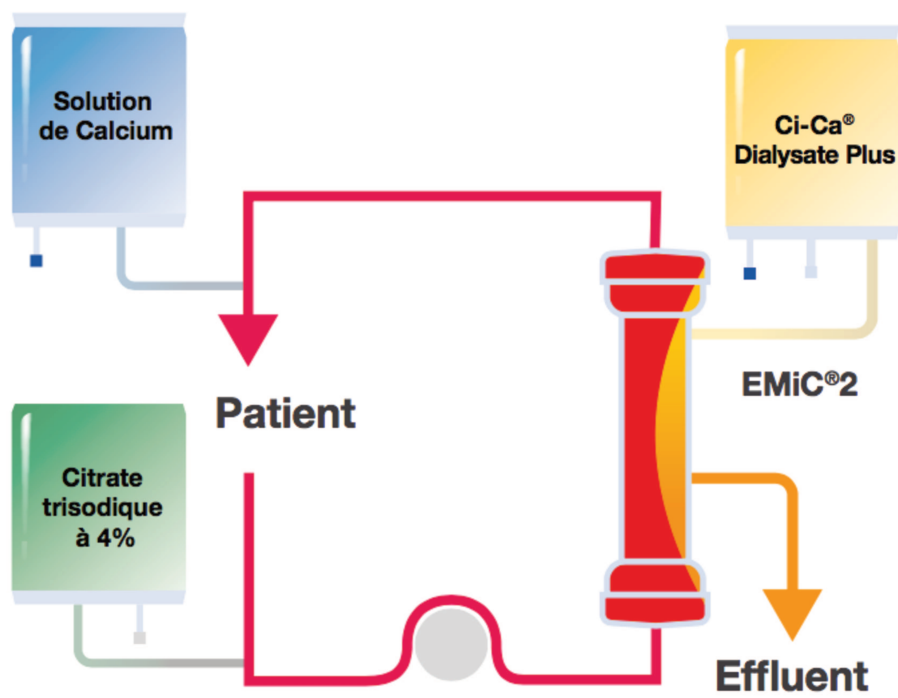
ANNEXE V : Choix du bon anticoagulant



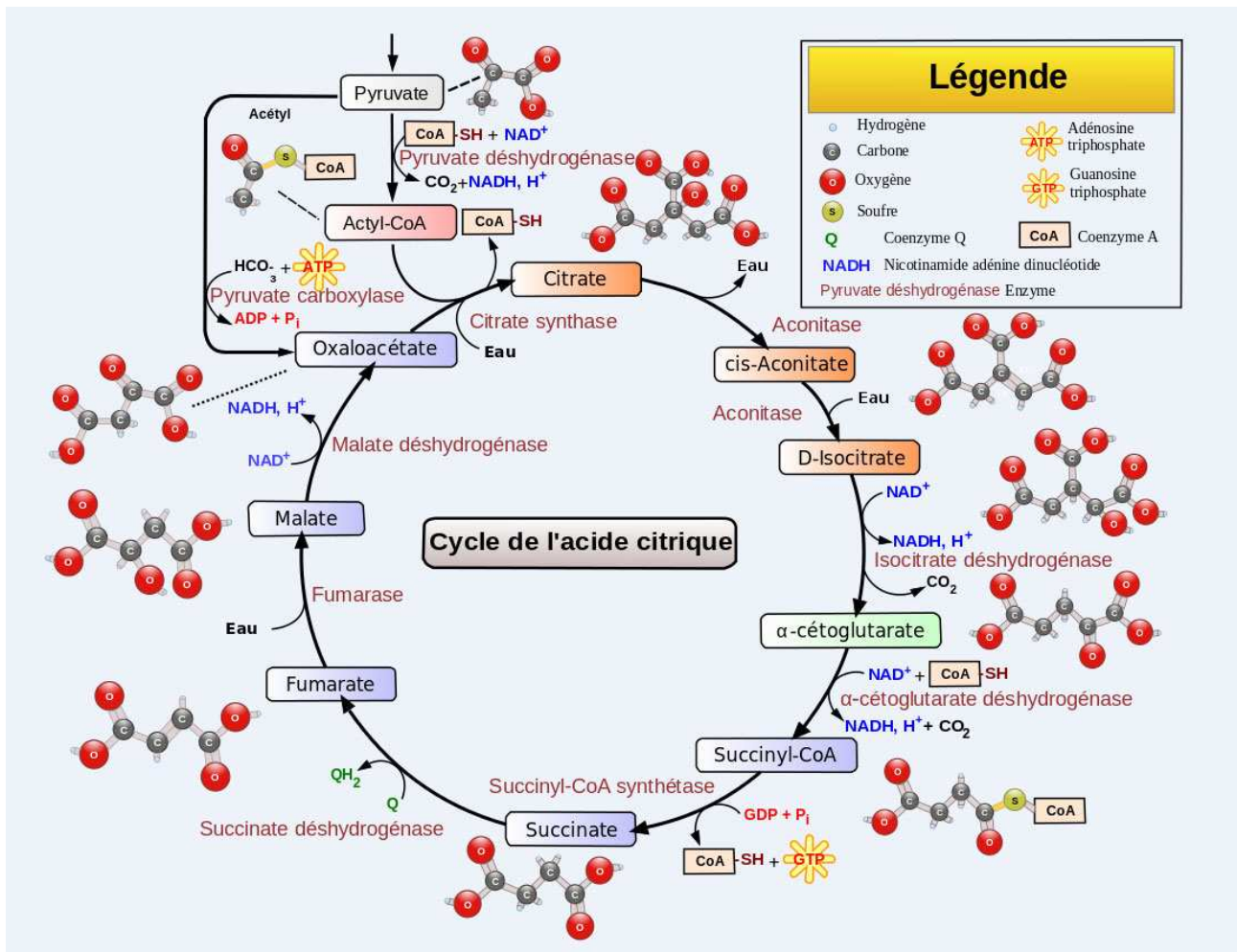
ANNEXE VI : Cascade de la coagulation



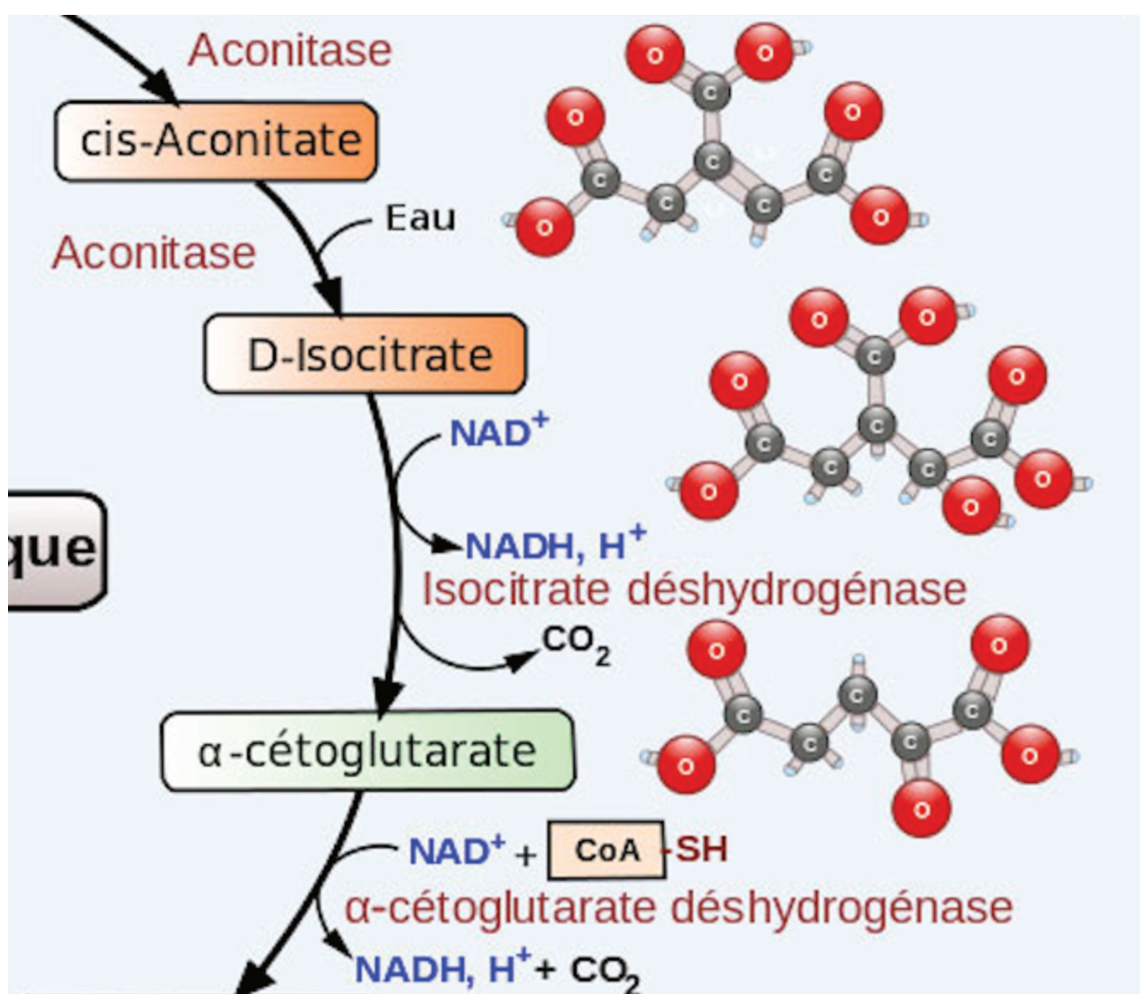
La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue
ANNEXE VII : Schéma d'une thérapie CVVHD Ci-Ca avec une solution de calcium sur la ligne retour



ANNEXE VIII : Le cycle de Krebs



ANNEXE IX : Le rôle du citrate dans le cycle de Krebs



ANNEXE X : Interview Dr Egreteau

Dans le but de mieux comprendre la dialyse continue et le choix de l'anticoagulant, le Dr Egreteau, Praticien Hospitalier en service de Réanimation à Morlaix, a accepté de répondre à quelques questions.

Dr Egreteau, vous êtes Praticien Hospitalier en réanimation à Morlaix, pouvez-vous nous décrire votre service ?

Le service dans lequel je travaille est une réanimation médico-chirurgicale. Cette réanimation possède 10 lits avec en moyenne, 600 patients qui sont admis dans notre service à l'année, dont 30 à 40% concernent la chirurgie.

Parmi ces 600 patients, est-ce possible de nous dire combien de patients bénéficient d'une épuration extrarénale continue dans votre service sur une année ?

Nous possédons dans le service deux machines d'hémofiltration et une machine pour faire de l'intermittent. Il faudrait demander les chiffres au laboratoire pour lequel nous achetons nos consommables, pour tout avouer je ne les ai pas en tête.

Les services de réanimation utilisent soit de l'intermittent, soit du continu pour traiter une insuffisance rénale aiguë. Comment faites-vous pour choisir la mise en place d'une hémofiltration continue ou une dialyse intermittente ?

Tout d'abord, nous allons regarder si le patient est hémodynamiquement stable ou instable. Et puis vous savez, cela dépend beaucoup des habitudes de service de réanimation et du choix du médecin. Historiquement, le continu est une technique qui est arrivée bien plus tard. Les premières épurations extrarénales étaient faites de manière intermittente. Par conséquence, nous avons eu le matériel adapté plus vite que le continu, et c'est devenu une technique maîtrisée. Cependant, les générateurs d'hémofiltration dernière génération permettent de mieux connaître et mieux maîtriser les dialyses continues.

Aujourd'hui, la majeure partie des anticoagulants utilisés en DC sont l'héparine et le citrate. Quels sont justement vos habitudes et vos choix par rapport à l'anticoagulation du circuit ?

Les DC demandent une anticoagulation efficace 24h/24. À Morlaix, nous utilisons soit de l'héparine, soit du citrate, et voici comment nous fonctionnons.

Aujourd'hui, en première intention dans notre service, quand le patient doit bénéficier d'une EER, nous voulons utiliser l'anticoagulation citrate, soit de la CVVHD Ci-Ca. C'est devenu systématique. Puis, on va regarder l'état du patient, à savoir s'il est stable, mais aussi toutes les contre-indications au citrate. C'est-à-dire s'il est en insuffisance hépatique par exemple.

Donc si le patient est stable et répond à tous les critères pour une anticoagulation au citrate, vous traitez avec une dialyse continue - citrate ... ?

Exactement. En fonction des critères requis pour une anticoagulation au citrate, si l'un de ces critères venaient à manquer, nous choisissons une thérapie à l'héparine, soit de la CVVHDF. Le côté historique a également son importance dans le choix des anticoagulants pour les médecins car l'héparine a été l'anticoagulant très vite utilisé et très vite maîtrisé par

La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue

les équipes soignantes (moins de surveillance qu'au citrate). De plus, il a été beaucoup plus facile à mettre en place pour les constructeurs.

Faites-vous de l'intermittent pour des patients souffrant d'IRA ?

Oui, ça nous arrive, mais c'est plutôt des contraintes techniques. Il n'y a pas tellement longtemps encore, deux patients présents dans notre service devaient être traités avec une dialyse continue, ils ont alors réquisitionné nos deux machines d'hémofiltration. Un troisième patient est arrivé après et souffrait également d'une IRA, il devait avoir une hémofiltration. Problème, nous n'avions plus de machines. En fonction de l'état des trois patients souffrant d'IRA, nous avons sélectionné le patient qui supporterait au mieux une dialyse intermittente, tout en adaptant les débits sanguins bien évidemment. Alors oui, ça nous arrive de faire de l'intermittent pour des patients ayant une IRA, avec des débits adaptés, mais ça relève plus de contraintes matérielles.

Selon vous, qu'est-ce qui empêche le développement du citrate en première intention dans les services de réanimation en France ?

Le citrate demandait une technologie particulière et complexe car il est plus difficile à maîtriser. Simplement, c'était avant. Aujourd'hui les laboratoires arrivent à développer des protocoles parfaitement maîtrisés et des générateurs d'hémofiltration gérant l'anticoagulation au citrate. Je pense aussi qu'il y a une certaine peur de la part des services de réanimation, la peur de la mise en place d'un protocole avec anticoagulation citrate qui est plus lourd qu'à l'héparine. Il y a tout un processus de formations pour les équipes (infirmières, médecins ...) qui prend du temps à être maîtrisé. Mais il faut avouer que le citrate fonctionne très bien avec la machine et comporte moins de risques pour le patient. Les équipes soignantes passent beaucoup moins de temps avec les patients et la machine, et voient leur charge de travail allégée.

Et en terme de coûts, existe-t-il une différence entre une thérapie à l'héparine et une thérapie au citrate ?

Non, c'est sensiblement pareil, le prix du kit est équivalent entre le citrate et l'héparine. Cependant, un kit coagule après 30 heures de traitement en moyenne avec de l'héparine ...

Je tiens à remercier personnellement le Dr Egreteau, PH au Centre Hospitalier de Morlaix, qui a accepté cette interview pour mon mémoire sur l'étude médico-économique du citrate et qui a permis d'éclaircir le fonctionnement des services de réanimation pour une épuration extrarénale continue, où le côté historique de la dialyse a un rôle majeur dans la prise de décision chez les médecins.

ANNEXE XI : Générateur d'hémofiltration de Baxter : Le Prismaflex



La place du citrate en Épuration Extra-Rénale Continue
**ANNEXE XII : Générateur d'hémofiltration de Fresenius Medical
Care : Le MultiFiltrate Pro**



LA PLACE DU CITRATE EN EPURATION EXTRARENALE CONTINUE

Avec une population de plus en plus nombreuse, le besoin des traitements de longue durée et continue sera de plus en plus important. L'**épuración extrarénale continue** fait partie de ces besoins et de ces nouvelles techniques de suppléance rénale pour les patients souffrant d'**insuffisance rénale aiguë**. Analyser l'Histoire du développement de ces techniques est nécessaire dans le but de mieux comprendre le marché de la dialyse continue.

La dialyse continue fait partie des dispositifs exploitant la **circulation extracorporelle** (CEC), où l'utilisation d'un anticoagulant est primordial afin d'éviter les thromboses des circuits. Plusieurs anticoagulants existent sur le marché, dont le citrate qui présente des caractéristiques intéressantes.

Cliniquement, le **citrate** possède plusieurs avantages de par son anticoagulation régionale. Financièrement, il permet de réaliser des **économies** aux établissements de soins de par une plus longue durée de vie des circuits extracorporels. Il est aussi intéressant pour les laboratoires le commercialisant car le citrate a permis de redonner une dynamique au **marché** de la dialyse continue, mais aussi une nouvelle solution dans les gammes offres-thérapies des laboratoires.

Cependant, cette gestion du citrate nécessite des protocoles particuliers, demandant au service de réanimation un certain temps d'adaptation. Malgré tout, l'arrivée d'une innovation majeure ne devrait pas être effective.

Mots clés : Épuración extrarénale continue, insuffisance rénale aiguë, circulation extracorporelle, citrate, économie, marché

PLACE OF CITRATE IN CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPY

Regarding the increasing population, the need of long time and continuous treatments will be more and more important. **Continuous Renal Replacement Therapy** is a part of it and also part of these new renal support techniques for patients suffering from **acute kidney injury**. Analysing the history of these new devices development is required to better understand the continuous renal replacement therapy market.

The continuous renal replacement therapy is part of the new medical devices using **extracorporeal circulation**, the use of an anticoagulant is crucial to avoid thrombosis. Several anticoagulant are on the market. Among them, Citrate features promising characteristics.

Clinically, **citrate** shows some advantages and especially its local anticoagulation power. Financially, citrate can **save money** thanks to a longer filter and extracorporeal circuit service life. It is then very interesting for lab because citrate helped to boost the continuous renal replacement therapy **market**, and expand their product range.

However, the citrate management requires a specific protocol, leading to an adaptation period from the intensive care unit. All in all, a major innovation should not be effective.

Key words : Continuous Renal Replacement Therapy, acute kidney injury, extracorporeal circulation, citrate, save money, save money

