

Anticoagulation régionale au citrate pour l'épuration extrarénale continue

Dre ESTELLE BEZENÇON^a, Dre CLÉMENCE FERLAY^a, Dre KARIMA ALOUAZEM^a, Dr VALÉRY PLOUHINEC^a et Dr ANTOINE G. SCHNEIDER^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 2002-6

L'anticoagulation régionale au citrate (ARC) est actuellement la modalité de choix pour l'épuration extrarénale continue. Par rapport à une anticoagulation systémique par héparine, l'ARC est associée à un moindre risque hémorragique, une plus longue durée de vie des circuits et une moindre charge de travail infirmière. Cependant, elle nécessite de mettre en place un protocole strict, car elle peut être associée à des complications potentiellement graves dont la plus redoutée est l'intoxication au citrate. Cette dernière est rare et ne survient a priori que lors de certaines situations à risque: état de choc sévère, insuffisance hépatique ou dysfonction mitochondriale. En fonction de l'expertise des centres, ces situations peuvent représenter des contre-indications à l'ARC. Cet article présente l'ARC, son mode d'action, les risques associés et propose un algorithme de sélection des patients.

Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy

Regional citrate anticoagulation (RCA) is currently the recommended anticoagulation modality for continuous renal replacement therapy. Indeed, compared with systemic heparinization, RCA is associated with a lower risk of bleeding, a longer circuit lifespan and a decrease nursing workload. However, RCA requires a strict protocol to be followed, as it might be associated with potentially severe complications, such as citrate accumulation. Citrate accumulation is rare and usually associated with specific situations: severe circulatory shock, liver failure and mitochondrial dysfunction. According to centers' expertise, these situations might represent contra-indications to RCA. This review presents RCA, its mode of action, associated risks and proposes an algorithm for patients' selection.

INTRODUCTION

L'épuration extrarénale (EER) est utilisée chez 5 à 10% des patients admis aux soins intensifs.¹ La plupart du temps, elle est instaurée en raison d'une insuffisance rénale aiguë sévère associée à une surcharge volémique ou des troubles électrolytiques importants. Comme décrit dans un article précédemment publié dans cette revue,² aux soins intensifs, l'EER est préférentiellement administrée en mode continu (EERC), notamment en cas d'instabilité hémodynamique. Dans ce cas, elle peut consister en une hémofiltration, une hémodialyse ou une hémodiafiltration. Dans tous les cas, l'EERC implique une circulation extracorporelle et donc une anticoagulation

afin d'optimiser le traitement et la durée d'utilisation des circuits. Classiquement, l'anticoagulation est obtenue par l'administration d'héparine à dose thérapeutique. Néanmoins, par crainte de complications hémorragiques, celle-ci est très souvent insuffisamment dosée et régulièrement interrompue. Son efficacité est ainsi limitée.³

L'anticoagulation régionale au citrate (ARC) constitue une alternative séduisante à l'héparinisation systémique. Dans cette technique, seul le sang à l'intérieur du circuit d'EER est anticoagulé, limitant le risque de complication hémorragique. L'ARC est de plus en plus fréquemment utilisée dans les services de soins intensifs et est actuellement recommandée comme premier choix par les sociétés savantes.^{4,5} Néanmoins, elle présente une certaine complexité et nécessite une formation spécifique des équipes soignantes ainsi que l'application stricte d'un protocole.⁶

Cet article a pour but de présenter l'ARC, ses aspects historiques, son mode d'action, ses risques et les surveillances nécessaires.

ASPECTS HISTORIQUES

La première description de l'utilisation d'une ARC pour l'EERC remonte aux années 90.⁷ Initialement, cette technique était compliquée à mettre en œuvre, nécessitait de multiples pompes de perfusion et était associée à un risque d'erreur important. Ainsi, à la fin des années 2000, elle était utilisée pour moins de 10% des traitements.⁸ Le développement de nouvelles machines d'EER intégrant des pompes dédiées à l'ARC ainsi que la diffusion de protocoles d'utilisation spécifiques ont permis de faciliter et sécuriser son utilisation. En parallèle, diverses études cliniques ont démontré que, par rapport à l'anticoagulation systémique à l'héparine, l'ARC était mieux tolérée, associée à une plus longue durée de vie des circuits, une dose d'EER plus élevée et ainsi à des coûts d'utilisation inférieurs.⁹⁻¹¹ Ainsi, depuis 2012, l'ARC représente la méthode d'anticoagulation recommandée par défaut pour l'EERC, en dehors de certaines contre-indications.

MÉCANISME D'ACTION ET MÉTABOLISME DU CITRATE

Effet anticoagulant

Le citrate ($C_6H_5O_7$) est une molécule chargée négativement, présente à l'état naturel dans l'organisme où elle participe au contrôle du pH sanguin du fait de sa capacité tampon. Le citrate a une très grande affinité pour les cations divalents et

^aService de médecine intensive adulte, CHUV, 1011 Lausanne
estelle.bezencon@chuv.ch | clemence.ferlay@chuv.ch
karima.alouazem@chuv.ch | valery.plouhinec@chuv.ch | antoine.schneider@chuv.ch

le calcium en particulier. Ajouté à du plasma, le citrate forme des complexes citrate-calcium (CCC) et diminue ainsi la fraction libre (active) du calcium (calcium ionisé, Ca²⁺). La cascade de coagulation ainsi que l'activation plaquettaire étant des processus dépendants du Ca²⁺, une anticoagulation complète du plasma est obtenue dès que la concentration en Ca²⁺ ionisé est diminuée en dessous de 0,35 mmol/l.

En pratique, une solution de citrate, le plus fréquemment sous forme de citrate de sodium, est administrée à l'entrée du circuit d'EER (figure 1). La vitesse de perfusion est réglée afin d'atteindre un taux de Ca²⁺ ionisé dans le circuit entre 0,25 et 0,35 mmol/l (vérifié par prélèvement de sang post-filtre). Le sang circulant dans le circuit d'EER est ainsi complètement anticoagulé. Dans les machines modernes d'EERC, le débit de la pompe citrate est couplé à celui de la pompe à sang, permettant de maintenir un ratio citrate/sang constant.

Réinjection de calcium

Afin de compenser le calcium perdu sous forme de CCC au niveau de l'effluent et ainsi maintenir une calcémie dans la norme, il est nécessaire d'administrer une perfusion de chlorure de calcium. À nouveau, le débit de cette perfusion doit être ajusté en fonction de contrôles réguliers de la calcémie ionisée plasmatique.

Élimination et métabolisme des complexes citrate-calcium

Vu leur faible taille, une grande partie (environ 50%) des CCC est éliminée au niveau de la membrane d'EER (par filtration ou diffusion selon la technique utilisée). Le reste est retourné au patient et doit être métabolisé. Cette métabolisation se fait via le cycle de Krebs, principalement au niveau hépatique, mais dans une moindre mesure également aux niveaux musculaire et rénal. Elle entraîne la production nette d'adénosine triphosphate, de bicarbonate et le relargage du calcium et du sodium. Il est important de noter que le processus de métabolisation du citrate est saturable. Ainsi, si la quantité de CCC retournant au patient dépasse sa capacité de métabolisation, une accumulation au niveau plasmatique peut être observée (cf. infra).

Effet sur l'équilibre acido-basique

Le citrate est un triacide organique (PK_a 3,13, 4,76 et 6,4 à 25°C), essentiellement présent sous forme déprotonée aux pH biologiques. Pour l'EERC, il est administré la plupart du temps sous forme de citrate-de sodium (figure 2). Dans des conditions normales, comme mentionné précédemment, la métabolisation des CCC retournés dans le sang génère du bicarbonate et du sodium. L'effet net sur le pH plasmatique est une alcalinisation. Cet effet est favorable puisqu'il permet de corriger l'acidose métabolique associée à l'insuffisance rénale aiguë. Il est important néanmoins de noter que cette alcalinisation est conditionnée par la métabolisation des CCC. Sans métabolisation, l'administration de citrate aux doses utilisées pour l'EERC est souvent insuffisante pour corriger l'acidose métabolique associée à l'insuffisance rénale aiguë.

Protocoles

De nombreux protocoles d'ARC ont été proposés en fonction de la modalité utilisée (hémodifiltration, hémodyalyse, hémodiafiltration) ou du type de solutions utilisées. À l'heure actuelle, deux d'entre eux sont principalement employés en Suisse: l'un combinant une thérapie en mode hémodyalyse continue à une solution de citrate trisodique à 136 mmol/l¹² et l'autre une thérapie en mode hémodiafiltration continue à une solution de citrate trisodique à 18 mmol/l.¹³ Les éléments discutés ici s'appliquent indifféremment aux deux protocoles.

COMPLICATIONS DE L'ARC

L'ARC peut être associée à plusieurs types de complications métaboliques. Dans la plupart des cas, l'application stricte d'un protocole permet de minimiser leurs fréquence et gravité. Il est capital de bien comprendre et différencier les différents types de complications métaboliques, en particulier l'intoxication au citrate, la surcharge en citrate, et l'apport insuffisant en charge alcaline (tableau 1).

TABLEAU 1 Intoxication au citrate et diagnostics différentiels

Le débit de la pompe citrate est couplé à celui de la pompe sang. Ainsi, la charge en citrate au patient peut être diminuée de deux manières, soit en réduisant le débit de la pompe du sang, soit en augmentant celui du dialysat (augmentation de l'élimination).

	Intoxication au citrate	Surcharge en citrate	Apport insuffisant en citrate trisodé
Mécanisme	Métabolisme incomplet du citrate: persistance de complexes citrate/calcium circulant dans le sang	Excès d'administration de citrate par rapport aux besoins en tampon	Administration d'une charge alcaline insuffisante au patient pour tamponner adéquatement l'acidose due à l'insuffisance rénale aiguë
Diagnostic Status acido-basique Rapport Ca ²⁺ _{total} / Ca ²⁺ _{ionisé} Autres	Acidose métabolique Augmenté (> 2,5) Besoin en substitution calcique augmentés Hypocalcémie (baisse Ca ²⁺ _{ionisé})	Alcalose métabolique Normal (< 2,5)	Acidose métabolique Normal (< 2,5)
Appréciation	Potentiellement léthal (via hypocalcémie sévère)	Bénin et facilement réglable	Bénin et facilement réglable
Incidence	Rare	Fréquent	Rare
Prise en charge	Baisser le débit sanguin ou augmenter le dialysat (si modéré) Considérer autre stratégie d'anticoagulation	Baisser le débit sanguin ou augmenter le dialysat	Augmenter le débit sanguin ou baisser le dialysat

FIG 1 Vue schématique d'un circuit d'EER

Circuit d'EERC avec anticoagulation régionale au citrate en « mode hémodialyse ». Une solution de citrate est administrée à l'entrée du circuit. Des complexes citrate-calcium se forment et diminuent la quantité de calcium libre (ionisé) bloquant ainsi la cascade de coagulation.
NB: l'anticoagulation régionale peut très bien également être utilisée en mode hémofiltration ou hémodiafiltration.

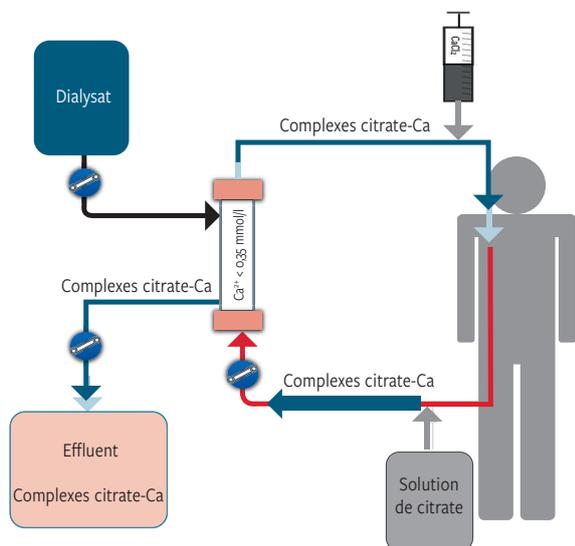
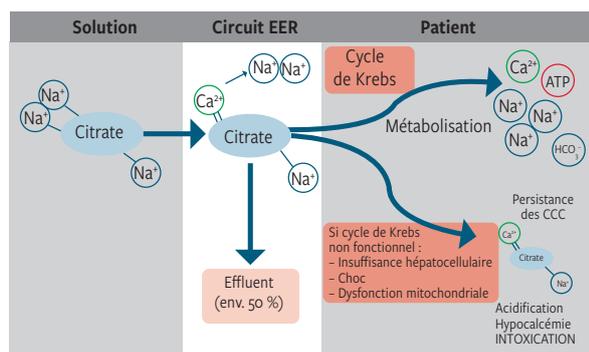


FIG 2 Vue schématique du métabolisme du citrate

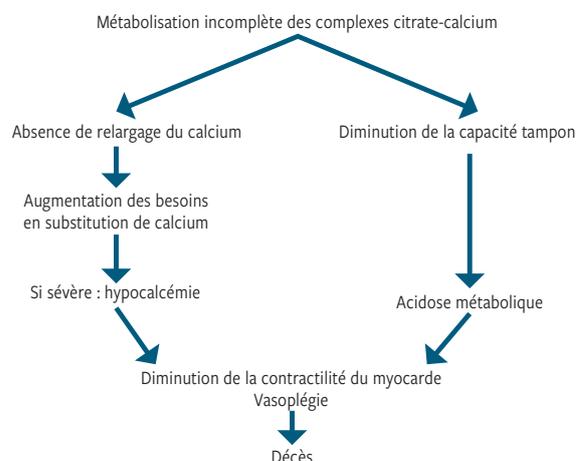
Le citrate, la plupart du temps administré sous forme trisodée, a une très forte affinité pour le calcium et forme des complexes citrate-calcium (CCC). Environ la moitié de ces complexes est éliminée dans l'effluent, le reste retourne au patient, et doit être métabolisé au niveau mitochondrial. En cas de dysfonction du cycle de Krebs, par exemple lors d'état de choc, d'insuffisance hépatocellulaire ou de dysfonction mitochondriale, les CCC ne sont pas métabolisés et s'accumulent.



Intoxication au citrate

L'intoxication au citrate est la complication la plus redoutée, car elle est associée à une mortalité importante. Il s'agit d'un événement rare, pour autant qu'un protocole reconnu soit suivi strictement. En effet, sur 1070 patients non sélectionnés traités par EERC avec ARC dans un grand centre universitaire allemand, seuls 32 (2,9%) ont présenté une intoxication au citrate.¹⁴ Cette complication survient lorsque les apports de citrate (retournant au patient) dépassent la capacité de l'organisme à le métaboliser. Ceci peut être observé, par

FIG 3 Conséquences de l'intoxication au citrate



exemple, en cas d'insuffisance hépatique sévère, de dysfonction mitochondriale ou d'état de choc profond (figure 2).¹⁵ On assiste alors à l'accumulation de CCC dans le sang. Les conséquences de cette accumulation sont présentées dans la figure 3. D'une part, l'absence de libération de bicarbonate et de sodium va entraîner un déficit d'alcalinisation du plasma et donc une tendance à l'acidose métabolique. Cette acidose est souvent aggravée par une acidose lactique concomitante (en cas d'état de choc). D'autre part, l'absence de libération du calcium va entraîner une hypocalcémie aux conséquences potentiellement dramatiques. Cette anomalie sera compensée dans les phases précoces par une augmentation de la substitution calcique qui doit représenter un signal d'alerte pour les cliniciens.

D'un point de vue pratique, il n'est pas possible de mesurer la citratémie en routine clinique. Le diagnostic d'intoxication au citrate doit donc être suspecté sur la base de signes indirects:

- Augmentation des besoins en substitution calcique (signe précoce).
- Hypocalcémie (signe tardif).
- Augmentation du calcium total sans augmentation du calcium ionisé. Avec comme seuil d'alarme un rapport $Ca_{2+total} / Ca_{2+ionisé} > 2,5$.
- Apparition (ou réapparition) d'une acidose métabolique à trou anionique augmenté.

En présence d'une intoxication au citrate, l'ARC doit être interrompue et un mode alternatif d'anticoagulation utilisé. L'EERC doit être poursuivie pour une durée minimale de 12 heures afin d'éliminer les CCC résiduels.

Lorsqu'une intoxication au citrate est possible ou que la situation clinique impose la prudence (situation à risque d'intoxication), on peut essayer de minimiser les apports de citrate au patient en modifiant les réglages de l'EER (diminution du débit du sang et/ou augmentation de celui du dialysat). Dans ces situations, une surveillance accrue est nécessaire et des critères d'interruption définis. Les modifications de thérapie visant à minimiser les apports de citrate sont détaillées dans le tableau 1.

Apports en alcali inadéquats

Comme discuté plus haut, le métabolisme des CCC entraîne une alcalinisation du plasma. Cet effet est important et désirable, car il permet de tamponner l'acidose métabolique liée à l'insuffisance rénale. Les différents protocoles disponibles sont déterminés pour apporter une charge alcaline précise. Néanmoins, dans certaines circonstances, elle peut être insuffisante ou en excès. On assiste alors à une acidose ou une alcalose métabolique. Dans ces circonstances, le trouble acido-basique est isolé sans augmentation du rapport calcium total/calcium ionisé ni hypocalcémie ou augmentation des besoins en substitution calcique.

Ces situations sont fréquentes et largement bénignes. La capacité de l'organisme à métaboliser les CCC est intacte. Des réglages simples au niveau de la machine d'EER (**tableau 1**) permettent de normaliser la situation dans les 12 heures. Une surveillance standard est à appliquer dans ces situations.

Autres troubles électrolytiques

L'ARC peut être associée à plusieurs altérations des électrolytes sanguins, en particulier l'hypocalcémie, l'hypernatrémie et l'hypomagnésémie.

La survenue d'une *hypocalcémie* doit faire activement rechercher une intoxication au citrate. En dehors de cette situation, elle est le plus souvent liée à une réinjection insuffisante de calcium. Elle est en général bénigne si corrigée rapidement, mais justifie le suivi régulier de la calcémie pendant toute la durée du traitement. Une *hypernatrémie*, en général modérée et rapidement réversible, est occasionnellement observée. Enfin, le développement d'une *hypomagnésémie* peut être observée au cours du traitement (par chélation du magnésium par le citrate et élimination dans l'effluent). Les conséquences cliniques de cette complication sont mal connues, néanmoins un suivi biologique de la magnésémie et une substitution si nécessaire sont recommandés pendant l'ARC.

SITUATIONS À RISQUE DE COMPLICATIONS

Comme cité en introduction, l'ARC est la modalité d'anticoagulation recommandée pour l'EERC. Néanmoins, il existe des situations cliniques particulièrement à risque de complications. Celles-ci sont associées à une diminution de la capacité métabolique du citrate et sont les suivantes: l'état de choc, l'insuffisance hépatocellulaire (IHC) aiguë et la pathologie mitochondriale.

État de choc

Par définition, l'état de choc est associé à une délivrance insuffisante d'oxygène aux cellules. Dans ces conditions, le métabolisme cellulaire favorise les processus anaérobiques et le cycle de Krebs n'est pas fonctionnel. Ainsi, la capacité de l'organisme de métaboliser le citrate diminue largement.

Le meilleur prédicteur de la capacité de métabolisme du citrate semble être le taux plasmatique du lactate et son évolution dans le temps.¹⁶ Un patient peut être considéré comme à risque

d'intoxication quand la lactatémie dépasse les 4 mmol/l, mais surtout si la «clairance» du lactate (diminution de son taux plasmatique) est de moins de 25% sur 12 heures. Les besoins en noradrénaline correspondent également, de manière indirecte, à une évaluation de la gravité de l'état de choc et sont utilisés par certains centres comme des moyens d'identifier les situations à risques.

En situation d'état de choc, il semble ainsi prudent de limiter les apports en citrate, voire de ne pas utiliser cette technique d'anticoagulation (cf. plus bas).

Insuffisance hépatocellulaire aiguë

Une grande partie du métabolisme du citrate a lieu au niveau hépatique. Ainsi, l'insuffisance hépatique aiguë ou chronique est associée à une diminution de la capacité métabolique et représente une situation à risque d'intoxication. Néanmoins, la clairance du citrate ne peut être prédite par les tests biologiques usuels explorant la fonction hépatique. Les meilleurs prédicteurs semblent être une valeur de temps de prothrombine ou de facteur V inférieure à 50%.¹⁷ Par ailleurs, de plus en plus de données suggèrent que l'ARC peut être utilisée chez la majorité des patients avec insuffisance hépatocellulaire moyennant un monitoring acido-basique et électrolytique rapproché.¹⁸⁻²⁰

Pathologie mitochondriale

Une altération de la fonction mitochondriale peut logiquement être associée à une réduction de la capacité de métabolisme des CCC. On peut évoquer les causes congénitales (MELAS, MERRF, syndrome de Leigh ou de Pearson) ou acquises (intoxications à la metformine ou autre biguanide, à la ciclosporine, au paracétamol, au trichloroéthylène ou encore au propofol). Ces situations, très rares, doivent justifier une surveillance rapprochée, voire représenter une contre-indication à l'utilisation de l'ARC (cf. infra).

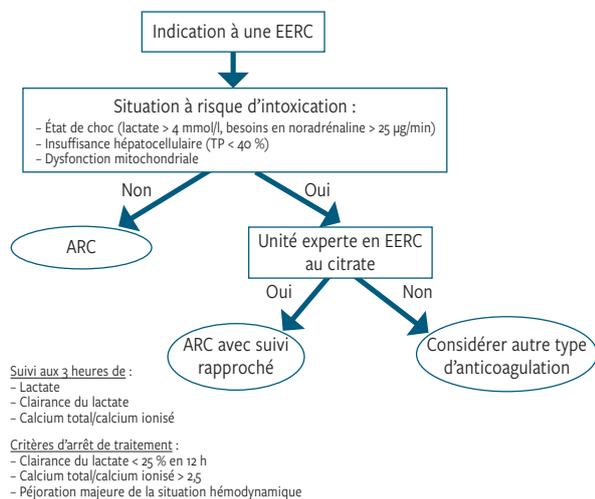
SÉLECTION DES PATIENTS

Comme mentionné, les sociétés savantes recommandent d'utiliser l'ARC en dehors des situations représentant des contre-indications à la thérapie. Néanmoins, elles ne les définissent pas clairement. Comme discuté précédemment et au vu des développements récents de la littérature, il semble qu'il existe plutôt des situations à risque d'intoxication plus que des contre-indications formelles. Par ailleurs l'aspect dynamique des situations rend parfois difficile l'évaluation d'une situation. En effet, un patient peut être à risque à un moment donné, mais parfaitement tolérer l'ARC quelques jours plus tard.

À ce stade, le degré d'expérience d'une équipe avec la technique semble être un facteur déterminant. En effet, des équipes très expérimentées ont choisi d'utiliser l'ARC pour tous les patients. Elles portent une attention particulière aux patients à risque de complication, typiquement en intensifiant la surveillance biologique et en essayant de limiter au minimum les apports en citrate. Leur report d'expérience semble largement satisfaisant. Cette stratégie ne s'applique

FIG 4 Algorithme de sélection des patients pour l'anticoagulation régionale au citrate

L'anticoagulation régionale au citrate est la technique d'anticoagulation de choix pour l'épuration extrarénale en continu (EERC), néanmoins certaines situations cliniques sont associées à un risque de complication. Cette figure propose un algorithme de décision pour l'initiation et le suivi de cette thérapie, en fonction du degré d'expertise du centre et du risque d'intoxication.



cependant pas aux équipes débutantes ou dont l'utilisation de la technique est occasionnelle. Dans ces situations, la surveillance de base et l'application parcimonieuse du protocole demandent déjà beaucoup d'effort. Pour ces équipes, il semble ainsi prudent de réserver l'ARC à des patients pour lesquels le risque de complication est minime et de préférer une anticoagulation alternative pour les patients à risque.

Nous proposons ainsi (figure 4) un algorithme tenant compte de l'expérience de chaque centre. Il est à noter que la contre-

indication éventuelle à l'utilisation de l'ARC est temporaire et l'amélioration des conditions hémodynamiques ou de la fonction hépatique permet éventuellement de la lever.

CONCLUSION

L'anticoagulation régionale au citrate est la méthode d'anticoagulation de choix pour le circuit extracorporel d'épuration extrarénale continue. L'insuffisance hépatique aiguë, l'état de choc ou la dysfonction mitochondriale sont des situations à risque d'intoxication au citrate. Ces circonstances justifient une attention particulière et, dans certains centres, peuvent être considérées comme des contre-indications à la technique.

Conflit d'intérêts: Le Dr Antoine G. Schneider déclare avoir reçu des honoraires pour des prestations d'orateur de la part de Fresenius Medical Care et Baxter Healthcare Corp et pour des prestations de consultant de la part de B. Braun Melsungen AG. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'anticoagulation régionale au citrate (ARC) est la méthode d'anticoagulation de choix pour le circuit extracorporel d'épuration extrarénale continue pour la majorité des patients
- Ses complications sont d'ordre métabolique, à savoir des troubles acido-basiques et électrolytiques
- La complication la plus redoutée est l'intoxication au citrate avec acidose métabolique et hypocalcémie sévère
- Les situations à risque d'intoxication au citrate sont l'insuffisance hépatocellulaire sévère, l'état de choc et la dysfonction mitochondriale
- Un protocole strict avec surveillance biologique rapprochée et une formation spécifique des équipes médico-infirmières sont indispensables

1 Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015;41:1411-23.
 2 Ayon L, et al. Epuration extrarénale continue pour l'insuffisance rénale aiguë aux soins intensifs. *Rev Med Suisse* 2013;
 3 Uchino S, Fealy N, Baldwin I, et al. Continuous venovenous hemofiltration without anticoagulation. *ASAIO J* 2004;50:76-80.
 4 KDIGO international 2012, volume 2, issue 1, march 2012.
 5 SRLF, Sfar, GFRUP, SFD : Épuration extrarénale en réanimatin adulte et pédiatrique. *Réanimation* 2014.
 6 Morabito S, et al. Regional citrate anticoagulation for RRTs in critically ill patients with AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:2173-88.
 7 Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, et al. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int* 1990;38:976-81.
 8 Velly, et al. Hémoiltration continue

veino-veineuse : le citrate. *MAPAR* 2011. www.mapar.org/article/1/Communication%20MAPAR/gl52wyge/H%C3%A9mofiltration%20continue%20veino-veineuse%20-%20le%20citrate.pdf
 9 Schilder L, Nurmohamed SA, Bosch FH, et al. Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute renal injury: a multicenter randomized clinical trial. *Crit Care Med* 2014;18:472.
 10 * Stucker F, Ponte B, Tatab J, et al. Efficacy and safety of citrate-based anticoagulation compared to heparin in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2015;19:91.
 11 Gattas DJ, Rajbhandari D, Bradford C, et al. A randomized controlled trial of regional citrate versus regional heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill adults. *Crit Care Med* 2015;43:1622-9.
 12 * Morgera S, Schneider M, Slowinski T,

et al. A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status. *Crit Care Med* 2009;37:2018-24.
 13 Ong SC, Wille KM, Speer R, Tolwani AJ. A continuous veno-venous hemofiltration protocol with anticoagulation citrate dextrose formula A and a calcium-containing replacement fluid. *Int J Artif Organs* 2014;37:499-502.
 14 Khadzhyov D, Schelter C, Lieker I, et al. Incidence and outcome of metabolic disarrangements consistent with citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *J Crit Care* 2014;29:265-71.
 15 ** Schneider AG, Journois D, Rimmelé T, et al. Complications of regional citrate anticoagulation: accumulation or overload? *Crit Care* 2017;21:281.
 16 Khadzhyov D, Dahlinger A, Schelter C, et al. Hyperlactatemia, lactate kinetics and prediction of citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation. *Crit Care*

Med 2017;45:e941-6.
 17 Schultheiss C, Saugel B, Phillip V, et al. Continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in patients with liver failure: a prospective observational study. *Crit Care* 2012;16:R162.
 18 Iowinski T, Morgera S, Joannidis M, et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis in the presence of liver failure: the Liver Citrate Anticoagulation Threshold (L-CAT) observational study. *Crit Care* 2015;19:349.
 19 Zhang W, Bai M, Yu Y, et al. Safety and Efficacy of regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in liver failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2019;23:22.
 20 Honore PM, De Bels D, Preseau T, et al. Citrate: How to get started and what, when and how to monitor? *J Transl Int Med* 2018;6:115-27.
 * à lire
 ** à lire absolument