

Systemes de Therapie Aiguë

Anticoagulation régionale au citrate **Ci-Ca**[®]

Application clinique du protocole CVVHD Ci-Ca[®]



Ci-Ca[®]  multiIntenseCare



**FRESENIUS
MEDICAL CARE**

Anticoagulation régionale au citrate Ci-Ca® avec multiFiltrate et multiFiltratePRO

Application clinique du protocole CVVHD Ci-Ca®

Dr. Torsten Slowinski

Chef du service de néphrologie, campus Mitte

Hôpital universitaire de la Charité

Charitéplatz 1

10117 Berlin, Allemagne

Le contenu de ce document ne peut en aucun cas être considéré comme une recommandation thérapeutique individuelle pour le traitement des patients. Il est de la responsabilité du médecin prescripteur de prendre les décisions de traitement appropriées pour chaque patient. En outre, pour une bonne utilisation des dispositifs médicaux il est recommandé de suivre les instructions détaillées des notices et manuels correspondants.

Les sigles/noms marqués d'un ® sont des marques déposées du groupe Fresenius dans certains pays.

Sommaire

1. Anticoagulation régionale au citrate au cours de l'Épuration Extra-Rénale Continue	5
2. Anticoagulation régionale au citrate Ci-Ca® : aperçu de la technique	6
2.1 Choix d'une option thérapeutique spécifique d'anticoagulation Ci-Ca®	6
2.2 Débits à l'initiation du traitement	7
2.3 Adaptation de la dose de citrate	8
2.4 Adaptation de la dose de calcium	9
2.5 Ajustements pour le contrôle de la bicarbonatémie	10
2.6 Fréquence des contrôles et des ajustements des doses administrées	12
3. Le traitement CVVHD Ci-Ca® : Circuits et solutions	14
3.1 Circuits et hémofiltres	14
3.2 La solution de citrate	15
3.3 La solution de dialyse	16
3.4 La solution de calcium	17
4. Le choix d'un traitement Ci-Ca®	18
5. Gestion clinique de la CVVHD Ci-Ca®	22
5.1 Ajustement de l'anticoagulation au citrate	23
5.2 Dose de dialyse et bicarbonatémie	25
5.3 Balance calcique et gestion du calcium	28
5.4 Effets potentiels sur d'autres électrolytes	30
6. Situations particulières au cours de l'anticoagulation Ci-Ca®	31
6.1 Coagulation du filtre avec l'anticoagulation Ci-Ca®	31
6.2 Colmatage de la membrane	32
6.3 Accumulation de citrate en cas d'anomalie du métabolisme du citrate	34
7. Résumé	38
Bibliographie	40
Mentions obligatoires	42



1. Anticoagulation régionale au citrate au cours de l'Épuration Extra-Rénale Continue

L'épuration extra-rénale continue (CRRT) est régulièrement requise chez les patients de réanimation présentant une insuffisance rénale aiguë (IRA). Une anticoagulation efficace du circuit extracorporel est essentielle pour assurer le bon déroulement des séances d'épuration extra-rénale (EER). Ces dernières années, l'anticoagulation régionale au citrate est devenue une option thérapeutique largement acceptée. Depuis 2012, les KDIGO, recommandations officielles dans la prise en charge de l'IRA, suggèrent l'utilisation de l'anticoagulation au citrate plutôt que l'héparine. Cette recommandation concerne également les patients ne présentant pas de risque hémorragique et ne recevant pas d'anticoagulation systémique pour d'autres raisons, et qui ne présentent pas de contre-indications au citrate¹. En fonction du protocole, le rationnel d'une anticoagulation au citrate est le suivant :

- Risque hémorragique réduit (anticoagulation limitée au circuit extracorporel)^{2,3}
- Durée de vie prolongée du filtre par rapport à l'héparine^{3,4}
- Réduction du besoin en transfusions⁴
- Évite le recours à l'héparine comme recommandé en cas de Thrombopénie Induite à l'Héparine (TIH) type II
- Meilleur contrôle de la bicarbonatémie^{5,6}
- Biocompatibilité accrue de la CEC^{7,8}

Au niveau international, à ce jour, les professionnels de santé (PDS) ont acquis une expérience significative de l'anticoagulation au citrate Ci-Ca[®] avec plus de 500 000 traitements réalisés (valeur issue des données de ventes internes). Ils ont ainsi bénéficié d'un protocole évalué et approuvé ainsi que d'un module Ci-Ca[®] intégré dans les systèmes multi**Filtrate** et multi**Filtrate**PRO^{5, 9-13, 14, 15}.

Le multi**Filtrate**PRO, moniteur d'EER Fresenius Medical Care récemment développé, propose, entre autres, un guide d'utilisation accessible à l'écran, contenant en particulier les informations essentielles du protocole d'anticoagulation Ci-Ca[®]¹⁶.

L'anticoagulation au citrate Ci-Ca[®] permet un allongement significatif de la durée de vie des filtres et une dose de dialyse délivrée conforme à la prescription¹³. Si besoin, de hautes doses de dialyse peuvent être atteintes¹³. Depuis, diverses publications ont confirmé le contrôle adéquat des électrolytes et de l'équilibre acido-basique au cours de la CVVHD Ci-Ca[®]^{5, 10, 11}. Une publication récente confirme une faible incidence (2,99 %) de troubles métaboliques liés à l'accumulation de citrate lors de la CVVHD Ci-Ca[®]¹⁴.

Plusieurs auteurs ont confirmé la faisabilité d'une anticoagulation au citrate Ci-Ca[®] chez des patients présentant une hépatopathie^{11, 14, 17}. L'anticoagulation au citrate est donc devenue un traitement de référence lors des séances de CRRT¹.

Les chapitres suivants présentent le rationnel médical et les techniques d'anticoagulation au citrate Ci-Ca[®] appliquée à la CVVHD Ci-Ca[®], afin de constituer un guide pratique et donner des informations générales pour une bonne pratique clinique.

Veuillez noter que les données présentées concernent principalement le moniteur multi**Filtrate**PRO, mais pourront également traiter du moniteur multi**Filtrate** si une approche différente est requise.

2. Anticoagulation régionale au citrate Ci-Ca[®] : aperçu de la technique

2.1 Choix d'une option thérapeutique spécifique d'anticoagulation Ci-Ca[®]

Les moniteurs multi**Filtrate** et multi**Filtrate**PRO disposent d'un asservissement des pompes dédiées à l'anticoagulation au citrate aux pompes de traitements. De plus, le multi**Filtrate**PRO intègre également le protocole CVVHD Ci-Ca[®] directement accessible à l'écran ¹⁶.

Deux filtres sont disponibles afin de réaliser un traitement CVVHD Ci-Ca[®] : l'AV1000S et l'EMiC[®]2. L'utilisation de ces filtres avec l'anticoagulation Ci-Ca[®] est associée avec des durées de vie prolongées et permet de délivrer la dose de dialyse prescrite avec une épuration extra-rénale efficace ¹³.

De plus, le filtre EMiC[®]2, avec une haute perméabilité moléculaire de 40 kDa, permet d'augmenter la clairance des moyennes molécules, par exemple, les cytokines dans la septicémie ¹⁸, la myoglobine ¹⁹ ou l'hémoglobine libre ²⁰.



2.2 Débits à l'initiation du traitement

Le traitement CVVHD Ci-Ca® peut être mis en place avec différents niveaux d'efficacité. Ceci permet d'ajuster la dose de dialyse en fonction des besoins cliniques.

L'illustration 1 propose des exemples types des débits en début de traitement selon trois doses de dialyse différentes en CVVHD Ci-Ca® :

CVVHD Ci-Ca®

	Exemple 1	Exemple 2	Exemple 3
Débit sanguin	80 mL/min	100 mL/min	120 mL/min
Dose de citrate (citrate à 4 %)	4,0 mmol/L	4,0 mmol/L	4,0 mmol/L
Débit dialysat	1 600 mL/h	2 000 mL/h	2 400 mL/h
Dose de calcium	1,7 mmol/L	1,7 mmol/L	1,7 mmol/L
Dose globale	1 600 mL/h	2 000 mL/h	2 400 mL/h

Illustration 1 : Exemples de réglages du système d'anticoagulation au citrate CVVHD Ci-Ca® : à titre de réglage standard le débit dialysat est fixé à 33 % du débit sanguin⁵.

Pour le multi**Filtrate**PRO : Ce rapport est présent dans l'interface utilisateur.

Pour le multi**Filtrate** : Le ratio débit dialysat / débit sanguin doit être de « 20/1 » en valeur absolue, soit un ratio de débit réel de 1/3. Le débit dialysat étant indiqué en « mL/h » et le débit sanguin en « mL/min ».

2.3 Adaptation de la dose de citrate

La dose de citrate est adaptée selon la calcémie *ionisée* du circuit en post-filtre. L'intervalle cible de calcémie *ionisée* post-filtre en CVVHD Ci-Ca[®] est 0,25-0,34 mmol/L. En débutant le traitement avec un calcium *ionisé* systémique normal du patient, la dose de citrate nécessaire pour conserver une calcémie *ionisée* post-filtre considérée comme normale est de 4 mmol par litre de sang (dose de départ). L'illustration 2 indique les ajustements de la dose de citrate selon la calcémie *ionisée* post-filtre.

Pour plus de commodité, il est possible de rappeler ou d'afficher sur l'écran du multiFiltratePRO les informations fournies dans cette brochure (Illustrations 2 et 4).

Si les mesures de la calcémie *ionisée* post-filtre sont inférieures à 0,20 mmol/L ou supérieures à 0,40 mmol/L, il convient de vérifier attentivement les solutions et les réglages.

CVVHD Ci-Ca [®]	
Calcémie ionisée post-filtre [mmol/L]	Adaptation de la dose de citrate (infusion de citrate par litre de sang)
> 0,40	Augmenter de 0,2 mmol/L et prévenir le médecin
0,35 - 0,40	Augmenter de 0,1 mmol/L
0,25 - 0,34	Pas de changement (intervalle cible type)
0,20 - 0,24	Réduire de 0,1 mmol/L
< 0,20	Réduire de 0,2 mmol/L et prévenir le médecin

Illustration 2 : Tableau d'adaptation de la dose de citrate. Dans certaines situations cliniques, le médecin peut fixer des seuils de calcémie spécifique différents des valeurs normales.

2.4 Adaptation de la dose de calcium

La dose de calcium supplémentée est adaptée en fonction de la calcémie *ionisée* systémique du patient. L'intervalle cible est la valeur physiologique normale du laboratoire. Toutefois, si cela est cliniquement indiqué, le médecin réanimateur peut prescrire un intervalle cible différent (voir également le Chapitre 5.3). Si la calcémie *ionisée* systémique est dans l'intervalle cible au début de la séance d'EER avec les débits de l'illustration 1, alors le débit de substitution calcique sera de 1,7 mmol de calcium par litre d'effluent. L'illustration 3 donne des exemples d'adaptation de la dose de calcium supplémentée.

Si un intervalle cible différent est prescrit, les données de l'illustration 3 doivent être décalées en conséquence.

Dans le cas où les mesures de calcémie *ionisée* systémique sont inférieures à 1,00 mmol/L ou supérieures à 1,35 mmol/L, il convient de vérifier attentivement les solutions et les réglages. Toutefois, les conditions cliniques pourraient également expliquer ces valeurs anormales.

CVVHD Ci-Ca®	
Calcémie ionisée systémique [mmol/L]	Adaptation de la dose de calcium (infusion de calcium par litre de dialysat effluent)
> 1,35	Réduire de 0,4 mmol/L et prévenir le médecin
1,21-1,35	Réduire de 0,2 mmol/L
1,12 -1,20	Pas de changement (intervalle cible type)
1,00 -1,11	Augmenter de 0,2 mmol/L
< 1,00	Augmenter de 0,4 mmol/L et prévenir le médecin

Illustration 3 : Tableau d'adaptation de la dose de calcium. Dans certaines situations cliniques, le médecin peut fixer des valeurs cibles différentes.

2.5 Ajustements pour le contrôle de la bicarbonatémie

En général, il existe deux façons de contrôler la bicarbonatémie du patient :

La **première façon** est d'ajuster l'infusion de citrate. La plupart du citrate infusé se métabolise en bicarbonate au niveau du foie et des muscles. L'augmentation de la dose de citrate injectée au patient entraînera une augmentation de la production de bicarbonate, contrebalançant ainsi l'acidose métabolique. À l'inverse, une diminution de l'infusion de citrate empêchera une alcalose métabolique. L'utilisation du citrate permet une anticoagulation du circuit résultant d'une dose prescrite de citrate. Par conséquent, le débit de citrate dépend du débit sanguin (Chapitre 2.3). En pratique, avec l'anticoagulation Ci-Ca[®], le citrate infusé peut être modifié en changeant le débit sanguin. En conséquence, une augmentation du débit sanguin peut corriger une acidose métabolique. Au contraire, une diminution du débit sanguin réduira la charge de citrate du patient et permettra de corriger une alcalose métabolique.

La **deuxième façon** de contrôler la bicarbonatémie du patient est d'ajuster le débit de la solution Ci-Ca[®] Dialysate, dont la teneur en bicarbonate (20 mmol/L) est réduite. L'augmentation isolée du débit dialysat induira une élimination accrue des tampons plasmatiques, tandis qu'une diminution du débit dialysat diminuera l'élimination des tampons.

En tenant compte de l'influence du débit sanguin et du débit dialysat, l'ajustement du rapport « débit dialysat / débit sanguin » permet, au cours de l'anticoagulation Ci-Ca[®], d'ajuster l'équilibre acido-basique du patient :

Ajustements des débits lors d'une alcalose métabolique – augmentation du rapport « débit dialysat / débit sanguin » (illustration 11) :

- Une diminution du débit sanguin (apport de citrate) contrebalance l'alcalose métabolique
- Une augmentation du débit dialysat (perte de tampons) contrebalance l'alcalose métabolique

Ajustements des débits lors d'une acidose métabolique – diminution du rapport « débit dialysat / débit sanguin » (illustration 12) :

- Une augmentation du débit sanguin (apport de citrate) contrebalance l'acidose métabolique
- Une diminution du débit dialysat (« rétention » des tampons) contrebalance l'acidose métabolique

L'illustration 4 indique la bicarbonatémie attendue en fonction des débits dialysat et sanguin en CVVHD Ci-Ca®.

Lors de l'ajustement du rapport « débit dialysat / débit sanguin » au cours d'un traitement CVVHD Ci-Ca®, un changement de 20 % du débit dialysat ou

sanguin aura un impact de l'ordre de 4 mmol/L sur la bicarbonatémie.

Cela signifie qu'après une modification des débits, par exemple à hauteur de 20 %, une surveillance des effets biologiques au cours des heures suivantes est requise. Si nécessaire, un nouvel ajustement peut être réalisé^{5, 15}.

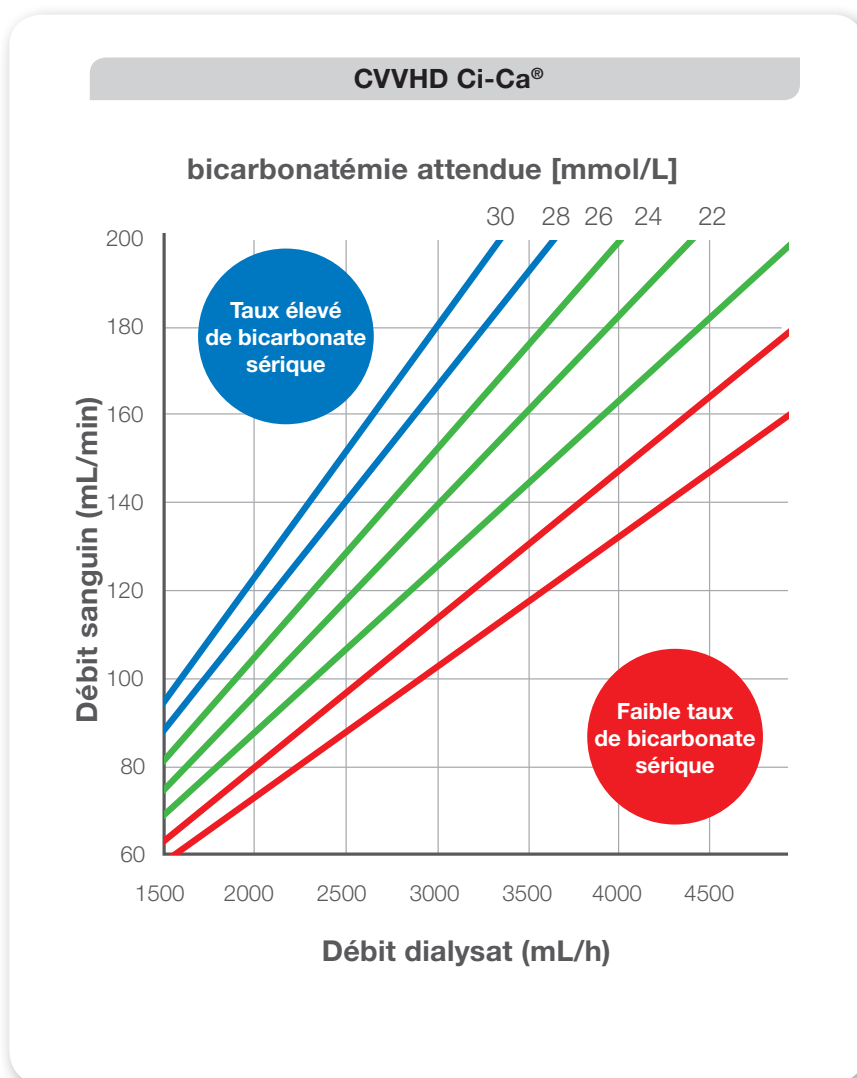


Illustration 4 : Bicarbonatémie attendue en fonction du débit sanguin et du débit dialysat au cours de la CVVHD Ci-Ca®. Simulation effectuée avec les paramètres d'EER suivants : dose de citrate 4,0 mmol/L, dose de calcium 1,7 mmol/L, ultrafiltration nette 100 mL/h (basée sur un modèle numérique – à titre indicatif uniquement)^{15, 16}.

2.6 Fréquence des contrôles et des ajustements des doses administrées

Dose de citrate et calcémie *ionisée* post-filtre

Il est recommandé de réaliser une mesure de la calcémie *ionisée* lors de l'initiation de l'EER avec anticoagulation Ci-Ca[®], afin de corriger une hypocalcémie préexistante (cf. ajustements suggérés Illustration 2)¹⁶. Pour cela, on préconise un contrôle 5 minutes après le début du traitement et une vérification après tout ajustement de la dose de citrate¹⁶. En effet, les ajustements de la dose de citrate influencent rapidement la calcémie *ionisée* post-filtre. Dans des conditions cliniques stables, il est recommandé de vérifier la calcémie *ionisée* post-filtre toutes les 8 à 12 heures (Illustration 5)¹⁵.

Dose de calcium et calcémie *ionisée* systémique

Dans des conditions cliniques stables, il est recommandé de surveiller la calcémie *ionisée* systémique toutes les 6 à 8 heures¹⁶. Des contrôles plus fréquents sont possibles, par exemple, 2 à 3 heures après le début du traitement ou si l'on suspecte une calcémie *ionisée* systémique hors de la fourchette ciblée¹⁶. Toutefois, il faut éviter de modifier trop fréquemment la dose de calcium supplémentée (voir également le Chapitre 5.3).

La calcémie *ionisée* du patient nécessite plusieurs heures pour se stabiliser après l'adaptation de la dose de calcium. Après un ajustement pour de faibles écarts de valeurs mesurées, l'ajustement suivant ne devrait pas être effectué avant les prochaines 6 à 8 heures^{15, 16}.

Pour la surveillance biologique continue, un échantillon sanguin systémique doit être prélevé, de préférence, à partir d'un accès artériel disponible. Si l'accès artériel n'est pas disponible, un échantillon de sang veineux central ou périphérique peut être utilisé à titre alternatif. Il est conseillé de ne pas utiliser le site de prélèvement rouge sur la tubulure de la cassette Ci-Ca[®] : une recirculation périphérique à l'extrémité du cathéter peut donner lieu à des mesures de calcémie *ionisée* systémique erronées. Cela pourrait conduire par erreur à une décision d'augmenter la dose de calcium du patient, entraînant des hypercalcémies chez celui-ci. Si le site de prélèvement rouge est toujours utilisé, il faut rester vigilant et il convient de révéifier les mesures basses inattendues de calcémie *ionisée*, par exemple, en prélevant un échantillon sur un abord veineux périphérique.

Ajustement du rapport « débit dialysat / débit sanguin » pour contrôler la bicarbonatémie

Dans des conditions cliniques stables, il est recommandé de vérifier la bicarbonatémie du patient toutes les 6 à 8 heures. Les effets des réglages du débit dialysat avec la solution Ci-Ca® Dialysate ou du débit sanguin (auquel le débit citrate

est proportionnellement lié), afin de corriger les bicarbonatémies peuvent nécessiter plusieurs heures avant de pouvoir être observés⁵. Après un ajustement pour de faibles écarts de valeurs de calcémie *ionisée* mesurées, l'ajustement suivant ne devrait pas être effectué avant les prochaines 6 à 8 heures.

Paramètres à surveiller	Prélèvements après le début du traitement		Prochains prélèvements	Sites de prélèvement
	De référence	À 5 minutes		
Calcémie <i>ionisée</i> post-filtre	N/A	OUI	Toutes les 8 à 12 heures	Prélèvement post-filtre (Illustration 11)
Calcémie <i>ionisée</i> systémique	OUI	N/A	Toutes les 6 à 8 heures	Échantillon sanguin
Bicarbonatémie	OUI	N/A	Toutes les 6 à 8 heures	Échantillon sanguin

Illustration 5 : Exemple de fréquence de surveillance dans des conditions cliniques stables.

3. Le traitement CVVHD Ci-Ca[®] : Circuits et solutions

3.1 Circuits et hémofiltres

L'illustration 6 est une représentation schématique du circuit CVVHD Ci-Ca[®]. La solution de citrate trisodique 4 % est perfusée dans la ligne d'accès à proximité du cathéter veineux central. Le sang anticoagulé est ensuite dialysé avec la solution Ci-Ca[®] Dialysate avec génération d'un filtrat / effluent. Veuillez noter que le terme filtrat est utilisé dans cette brochure, comme dans le mode d'emploi du système multiFiltratePRO, à la fois pour (a) le fluide filtré dans la membrane semi-perméable et (b) pour le mélange de ce premier filtrat avec le dialysat utilisé, pompé par la pompe effluent dans la poche de recueil.

Pour le traitement CVVHD Ci-Ca[®], de par son mode diffusif, il est possible d'utiliser des filtres haut-flux ayant une grande surface active (tels que les systèmes Ultraflux[®] AV1000S ou le filtre EMiC[®]2).

Une grande surface active favorise la diffusion à travers la membrane et donc, améliore l'uniformité du traitement. Les dépôts de protéines ou de lipides sur la membrane pourraient toutefois entraîner une réduction de la perméabilité de celle-ci pendant le traitement²¹. Pour plus de détails sur la détection et la manipulation recommandée en cas d'obstruction de la membrane, se rapporter au Chapitre 6.2.

La thérapie Ci-Ca[®] peut modifier la composition électrolytique du sang traité. Par conséquent, les solutions utilisées pour l'anticoagulation au citrate Ci-Ca[®] ont été conçues pour réduire au minimum les effets secondaires¹⁵. Les aspects spécifiques de ces solutions sont développés dans les chapitres suivants.

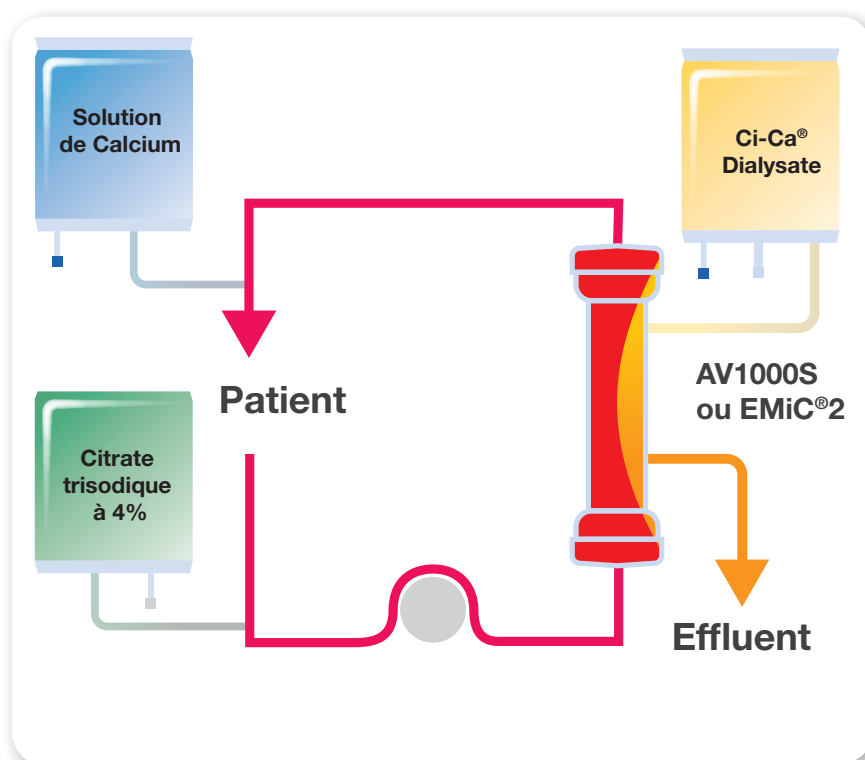


Illustration 6 : Schéma représentant le circuit extracorporel avec anticoagulation au citrate en traitement CVVHD Ci-Ca[®].

3.2 La solution de citrate

La solution de citrate trisodique à 4 % a deux fonctions dans le traitement CVVHD Ci-Ca®. **La première** est d'agir en tant qu'anticoagulant en chélatant les ions calcium⁵, et ce en diminuant la calcémie *ionisée* et inhibe ainsi la cascade de la coagulation dans le circuit extracorporel. Pour permettre cela, elle est perfusée dans le circuit extracorporel via la voie artérielle. Bien qu'une partie importante du citrate soit directement éliminée dans l'effluent, une partie du citrate sera réinjectée au patient.

Dans des conditions normales, le citrate perfusé est métabolisé par le foie et muscles, en générant du bicarbonate^{5, 13}. Ceci est la **deuxième fonction** du citrate : Il agit comme tampon acido-basique⁵. Pour une manipulation plus facile, la perfusion de citrate est liée au débit sanguin et l'utilisateur choisit la dose réelle de citrate par litre de sang traité dans le circuit.

La dose habituelle de citrate est de 4 mmol de citrate par litre de sang en CVVHD Ci-Ca®.



3.3 La solution de dialyse

Le traitement CVVHD Ci-Ca® a été conçu pour pouvoir être utilisé avec différentes solutions de dialyse, chacune étant formulée pour répondre aux besoins de l'anticoagulation au citrate Ci-Ca® (se référer à l'illustration 7 pour leurs compositions). Pour permettre le mécanisme d'action du citrate, c'est-à-dire qu'il chélate le calcium, il est recommandé d'utiliser une solution de dialyse sans calcium⁵. Les concentrations de sodium et de bicarbonate, sont ajustées de façon à compenser les charges de sodium et de base tampon liées à la perfusion de la solution de citrate trisodique à 4 %. De plus, le citrate se chélate également aux ions magnésium. Pour éviter une hypomagnésémie, la concentration en magnésium de la solution Ci-Ca® Dialysate est légèrement augmentée (voir illustration 7).

Les thérapies d'EER continue éliminent également de façon efficace le phosphate du sang du patient, pouvant engendrer un risque clinique d'hypophosphatémie²². La présence de phosphate dans la solution Ci-Ca® Dialysate permet de maintenir la concentration physiologique de phosphate, réduisant ainsi le risque d'hypophosphatémie^{23,24}. Les solutions Ci-Ca® Dialysate K2 Plus et K4 Plus contiennent du



phosphate en plus et peuvent être utilisées comme solutions de dialyse dans tous les protocoles Ci-Ca®. De plus, toutes les solutions contiennent du glucose dont la concentration correspond à l'intervalle de glycémie normal.

	Ci-Ca® Dialysate K2	Ci-Ca® Dialysate K4	Ci-Ca® Dialysate K2 Plus	Ci-Ca® Dialysate K4 Plus
Sodium	133 mmol/L	133 mmol/L	133 mmol/L	133 mmol/L
Potassium	2,0 mmol/L	4,0 mmol/L	2,0 mmol/L	4,0 mmol/L
Calcium	0 mmol/L	0 mmol/L	0 mmol/L	0 mmol/L
Magnésium	0,75 mmol/L	0,75 mmol/L	1,0 mmol/L	1,0 mmol/L
Chlorure	116,5 mmol/L	118,5 mmol/L	115,75 mmol/L	117,75 mmol/L
Bicarbonate	20 mmol/L	20 mmol/L	20 mmol/L	20 mmol/L
Glucose	1,0 g/L	1,0 g/L	1,0 g/L	1,0 g/L
Dihydrogénophosphate	—	—	1,25 mmol/L	1,25 mmol/L

Illustration 7 : Composition des solutions Ci-Ca® Dialysate K2 / K4 et Ci-Ca® Dialysate K2 / K4 Plus – Adaptées aux besoins du traitement Ci-Ca®.

3.4 La solution de calcium

Le calcium est épuré à travers la membrane sous la forme de calcium *ionisée* et de complexes citrate-calcium dans l'ultrafiltrat. L'épuration du calcium est compensée par la perfusion d'une solution de calcium appropriée, afin de maintenir une concentration normale du calcium chez le patient.

Pour faciliter le dosage de la solution de calcium, l'utilisateur définit le débit de la compensation de calcium proportionnellement au débit effluent et l'ajuste pour obtenir la calcémie *ionisée* systémique cible (voir le Chapitre 5.3).

En pratique, l'épuration du calcium doit être compensée par une solution appropriée de calcium (concentration entre 50 et 500 mmol/L, même si une concentration

de 100 mmol/L d'ions calcium reste recommandée). Les solutions de chlorure de calcium sont recommandées en première intention^{1, 12}. Lors du réglage du multi**Filtrate** ou multi**Filtrate**PRO pour le traitement Ci-Ca[®], la concentration de la solution de calcium doit être définie et réglée dans les paramètres de réglage du menu, celle-ci est ensuite mémorisée dans les paramètres du moniteur. Il est fortement recommandé d'utiliser un seul type de solution de calcium pour tous les traitements Ci-Ca[®] pour éviter tout mélange. Toute modification ultérieure nécessitera un changement des paramètres enregistrés avec ceux de la solution de calcium, cela afin de prévenir tout décalage entre la valeur rentrée et la valeur réelle de la concentration de la solution de calcium injectée.



4. Le choix d'un traitement Ci-Ca®



Des informations sur le traitement Ci-Ca® sont présentées dans ce chapitre pour faciliter le choix d'un traitement par le médecin.

La première thérapie utilisant l'anticoagulation au citrate Ci-Ca® réalisée par Fresenius Medical Care a été la CVVHD Ci-Ca®. L'expérience en CVVHD Ci-Ca® a été acquise au cours de ces dernières années et a démontré une bonne tolérance clinique chez les patients nécessitant une EER continue^{10, 14, 25}.

Le traitement CVVHD Ci-Ca® permet :

- Une efficacité prouvée avec des débits sanguins relativement faibles (par ex. un débit dialysat de 2000 mL/h associé à un débit sanguin de 100 mL/min),¹³ permettant d'utiliser des cathéters de plus petite taille et moins invasifs²⁶.

- Le transport diffusif du soluté qui est associé à une réduction de l'activation de la coagulation par rapport au transport purement convectif ou à la combinaison des deux²⁷. Le choix de la CVVHD comme modalité de base contribue donc à augmenter la durée de vie des filtres.
- Un faible débit sanguin qui minimise l'injection de citrate en réduisant l'apport systémique de citrate et par conséquent la quantité à métaboliser¹⁶.
- La CVVHD minimise l'hémoconcentration par rapport à la CVVH post-dilution, ce qui contribue à réduire le risque de coagulation¹³.
- L'absence de pré-dilution significative, l'efficacité de la CRRT est donc élevée en termes de clairance²⁸.

Le traitement CVVHD Ci-Ca® peut être considéré comme une option thérapeutique généralement adaptée.

Néanmoins, il se peut qu'une clairance élevée des moyennes molécules soit souhaitable, cela peut être mis en œuvre grâce à la thérapie EMIc®2 Ci-Ca®.

La thérapie EMIc®2 Ci-Ca® augmente la clairance des moyennes molécules grâce à l'hémofiltre EMIc®2.

La majorité des données comparatives sur l'épuration convective vs diffusive des solutés est basée explicitement ou implicitement sur l'hypothèse d'utilisation de dispositifs d'hémofiltration identiques. Toutefois, les caractéristiques des filtres diffèrent en fonction de la thérapie réalisée : CVVH ou CVVHD. Dans un mode de traitement diffusif, des filtres à grande surface, des membranes hautement

perméables et des filtres restant en contact prolongé avec le dialysat sont associés à des clairances supérieures des moyennes molécules^{29, 30}. Ces facteurs ont été pris en compte lors de la conception et l'utilisation de l'EMIc®2. Sur le plan clinique, l'EMIc®2 utilisé en CVVHD a présenté une clairance plus élevée pour une moyenne molécule *versus* le filtre AV1000S utilisé en CVVH post-dilution. Dans les deux modes de traitement les pertes d'albumine étaient faibles³¹.

Les patients pour lesquels les moyennes molécules ont un rôle déterminant dans la pathogénie de la maladie causale (par exemple la myoglobine dans la rhabdomyolyse) peuvent bénéficier de la thérapie EMIc®2 Ci-Ca®¹⁹.

L'illustration 8 résume le mode de traitement CVVHD Ci-Ca[®], avec les solutions utilisées, leurs avantages, ainsi que leurs objectifs thérapeutiques.

Traitement CVVHD Ci-Ca[®]

Objectif de traitement

Option thérapeutique généralement appropriée dans les cas d'IRA (insuffisance rénale aiguë)
Thérapie EMiC[®]2 Ci-Ca[®] : Option thérapeutique assurant une clairance supérieure des molécules de taille moyenne comme on peut le souhaiter cliniquement par exemple en cas de sepsis, rhabdomyolyse, etc ^{19, 28}

Filtre et mode de traitement utilisés

- Ultraflux[®] AV1000S utilisé en CVVHD Ci-Ca[®]
- Ultraflux[®] EMiC[®]2 utilisé en EMiC[®]2 CiCa[®]

Solutions utilisées

- Solution de citrate trisodique 4 %
- Solution de dialyse : Ci-Ca[®] Dialysate K2/K4 ou Ci-Ca[®] Dialysate K2/K4 *Plus*
- Solution de CaCl₂

Avantages

- Efficacité élevée avec un faible débit sanguin ^{13, 15}
- Faible débit sanguin permettant d'utiliser des cathéters de plus petite taille et moins invasifs
- Les effets de la pré-dilution et de l'hémoconcentration dans le filtre sont minimisés
- Longue durée de vie du filtre ^{13, 15}
- Protocole normalisé, bien établi ¹⁵
- L'utilisation du filtre EMiC[®]2 combine l'augmentation de la clairance des moyennes molécules et une anticoagulation au citrate ³²

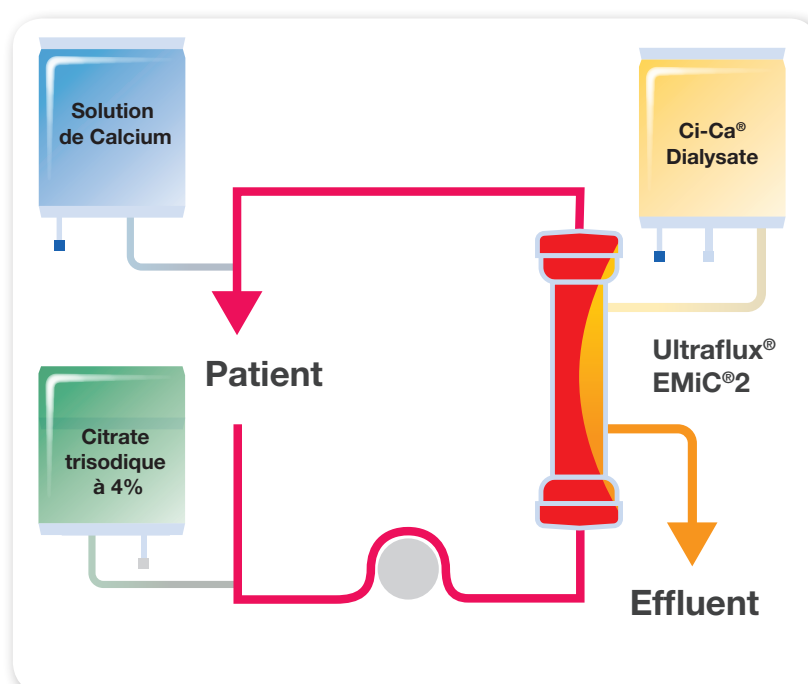


Illustration 8 : Tableau et schéma représentant les caractéristiques principales du mode de traitement CVVHD Ci-Ca[®].

Dans l'illustration 9, l'efficacité attendue des quatre différentes modalités de traitement est comparée avec un même débit total de solution au cours de l'EER continue (3 L/h), différemment réparti entre le débit dialysat et le débit de substitution (les débits sanguins étant conformes aux protocoles établis) :

- CVVHD Ci-Ca® avec le filtre Ultraflux® AV1000S (débit dialysat de 3 L/h), le débit sanguin étant supposé de 150 mL/min
- EMiC®2 Ci-Ca® (débit dialysat de 3 L/h), le débit sanguin étant supposé de 150 mL/min
- CVVHDF Ci-Ca® post-dilution (débit dialysat de 2 L/h, débit de substitution de 1 L/h), le débit sanguin étant supposé de 100 mL/min
- CVVHDF pré-dilution, solution d'hémofiltration tamponnée au citrate (débit dialysat de 1,5 L/h, débit de substitution de 1,5 L/h), le débit sanguin étant supposé de 120 mL/min, correspondant à une dose de citrate raisonnable (par ex. 18 mmol/L de citrate correspondant à une dose de citrate de 3,75 mmol/L)³³.

Dans l'illustration 9, la thérapie EMiC®2 Ci-Ca® permet une clairance supérieure par rapport aux autres modes de traitement et les petites et moyennes molécules sont éliminées efficacement. Les taux de réduction des moyennes molécules en CVVHDF Ci-Ca® post-dilution et en EMiC®2 Ci-Ca® sont proches, les deux traitements dépassant le seuil de clairance des moyennes molécules par rapport à la CVVHD Ci-Ca®. La clairance légèrement inférieure des petites molécules avec la CVVHDF Ci-Ca® post-dilution par rapport à la CVVHD Ci-Ca® indique que le débit sanguin est plus faible comme en CVVHD Ci-Ca® et que l'hypothèse d'une saturation complète du dialysat par rapport à la concentration sanguine atteint ses limites (compte tenu du débit sanguin significativement supérieur par rapport au débit dialysat). Comme attendu, (le débit total des solutions de CRRT étant maintenu constant), la CVVHDF pré-dilution présente des clairances inférieures par rapport aux modalités évitant une pré-dilution significative.

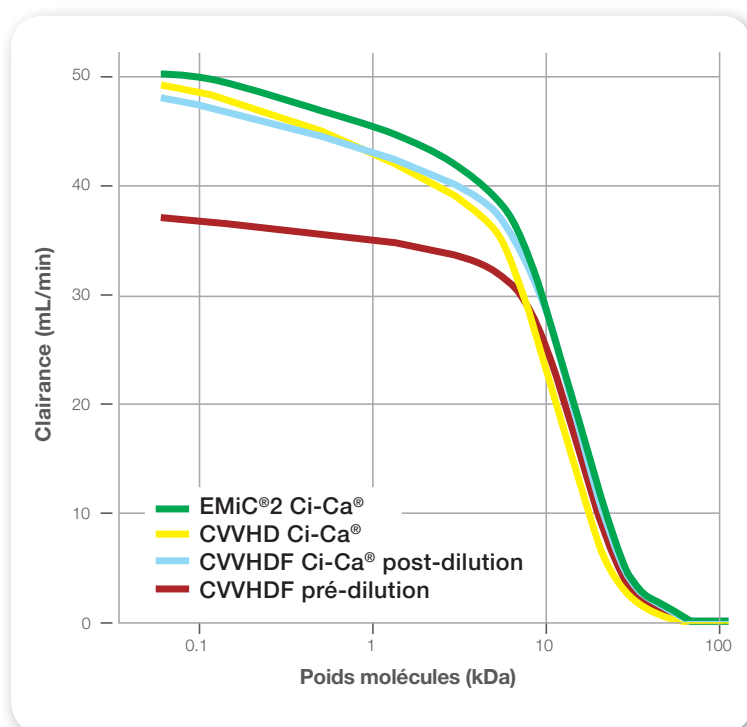


Illustration 9 : représentation schématique comparant les profils d'efficacité des différentes modalités de traitement avec le même débit total de solution de CRRT (3 L/h) : CVVHD Ci-Ca®, EMiC®2 Ci-Ca®, CVVHDF Ci-Ca® post-dilution et CVVHDF pré-dilution, représentative de l'utilisation d'une solution d'hémofiltration tamponnée au citrate à titre de comparaison.

Les courbes présentées sont basées sur des données *in vitro* et ont été modélisées conformément à la théorie standard de transport de soluté au travers de membranes semi-perméables dans la dialyse et l'hémofiltration³⁴⁻³⁷.

5. Gestion clinique de la CVVHD Ci-Ca®



L'anticoagulation au citrate est une modalité efficace et fiable d'anticoagulation au cours des thérapies d'EER continue. Une condition préalable est le contrôle de l'équilibre acido-basique et le statut électrolytique du patient pour reconnaître en temps opportun des troubles métaboliques ou des anomalies électrolytiques afin de permettre d'y remédier à temps. En pratique clinique, la conservation systématique des données des

principales séances s'est avérée utile. Tous les débits pertinents ainsi que les paramètres biologiques doivent être documentés dans un protocole de traitement. Un exemple de protocole est présenté à la fin de cette brochure et celui-ci peut être utilisé avec les systèmes multi**Filtrate**PRO et multi**Filtrate**. Des stratégies de traitement efficace d'anomalies de l'équilibre acido-basique et électrolytiques sont présentées dans ce chapitre et dans le suivant.

5.1 Ajustement de l'anticoagulation au citrate

L'efficacité de l'anticoagulation au citrate Ci-Ca® est ajustée en sélectionnant la dose de citrate. La dose désigne la quantité de citrate en mmol perfusé par litre de sang traité grâce au débit sanguin. Ce procédé permet l'anticoagulation du sang dans le circuit extracorporel. Si le débit sanguin est modifié, le système Ci-Ca® conserve la dose de citrate en ajustant automatiquement le débit de la solution de citrate. Si l'utilisateur modifie la dose de citrate, le débit de la solution de citrate est adapté, tout en maintenant le débit sanguin à un niveau constant. Les caractéristiques de sécurité des dispositifs multi**Filtrate**PRO et multi**Filtrate** comprennent un arrêt automatique de la pompe citrate lorsque le débit sanguin est interrompu¹⁶ (en raison de problèmes de cathéter ou d'alarmes de pression, par exemple).

Cela empêche une perfusion accidentelle de citrate. De plus, pour éviter des réglages inappropriés et une charge de citrate systémique élevée pour le patient, ce qui serait indésirable, les moniteurs multi**Filtrate** et multi**Filtrate**PRO comportent des limites de sécurité (débit sanguin max. de 200 mL/min, dose de citrate de 2,0 – 6,0 mmol/L)¹⁶.

Le réglage initial généralement recommandé pour le traitement CVVHD Ci-Ca® comprend une dose de citrate de 4,0 mmol par litre de sang traité. Si la calcémie *ionisée* systémique du patient se situe dans l'intervalle normal, la cible de calcémie *ionisée* post-filtre (0,25 – 0,34 mmol/L) est souvent atteinte avec les configurations standard proposées de citrate ou après un léger ajustement de la phase de traitement initiale.

Pour surveiller la calcémie *ionisée* dans le circuit extracorporel, le site de prélèvement post-filtre dans la ligne de retour veineux s'avère utile. Il est situé en aval du filtre et avant toute perfusion de solution de calcium (illustration 10). La calcémie *ionisée* post-filtre doit être déterminée quelques minutes après le début du traitement pour assurer une anticoagulation adéquate et confirmer que le réglage est correct. De même, l'effet des ajustements de la dose de citrate peut être vérifié après quelques minutes¹⁶.

D'autres vérifications de la calcémie *ionisée* post-filtre doivent être effectuées en routine toutes les 6 à 8 heures et selon les besoins cliniques³⁸. Dans des conditions stables, un contrôle toutes les 8 à 12 heures est suffisant. L'illustration 5 présente un tableau des vérifications en routine utilisé à l'hôpital de la Charité (Berlin, Charité Campus Mitte) et qui est basé sur une expérience clinique de plus de 10 ans³⁹.

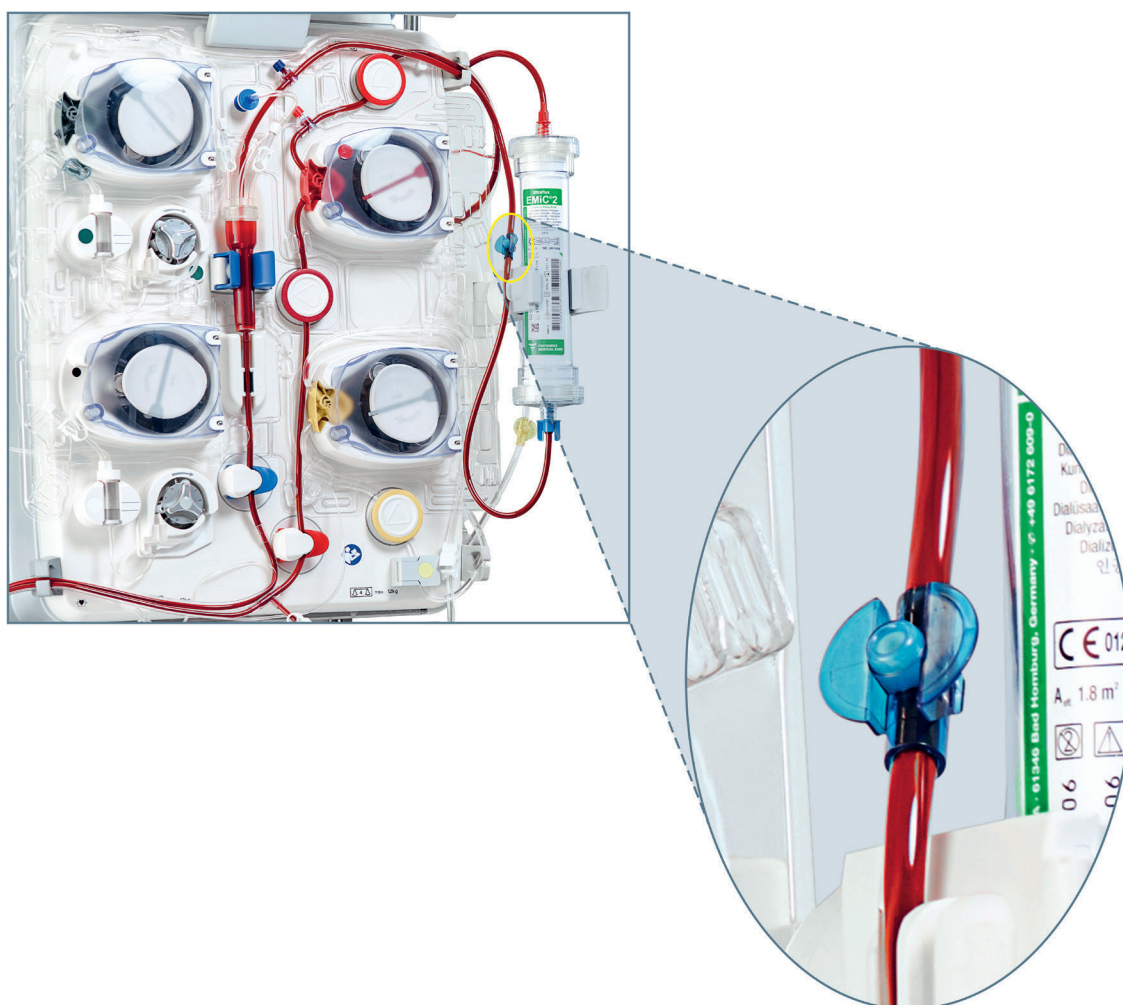


Illustration 10 : multiFiltratePRO avec mise en évidence du site de prélèvement post-filtre sur la ligne de retour veineux, pour vérifier la dose adéquate de citrate et ses effets sur la calcémie ionisée.

5.2 Dose de dialyse et bicarbonatémie

Tous les patients n'ont pas besoin de la même dose de dialyse. Par exemple, les patients avec une masse corporelle élevée ont besoin d'une dose de dialyse plus importante que les patients ayant une masse corporelle plus faible. Pour les patients chez lesquels les paramètres biologiques de défaillance rénale sont bien contrôlés (par exemple après plusieurs jours d'un traitement efficace), il est possible de réduire la dose de dialyse prescrite initialement. L'illustration 1 montre un exemple de traitement d'EER avec différentes doses de dialyse. Dans chaque cas, la décision doit se faire en fonction des besoins cliniques individuels.

L'illustration 4 montre les concentrations attendues de bicarbonatémie pour différents débits dialysat et sanguin en traitement CVVHD Ci-Ca®. Ces données permettent de définir les réglages initiaux au début d'une séance d'EER. Les courbes linéaires indiquent que le ratio « débit dialysat / débit sanguin » est un déterminant majeur de la bicarbonatémie obtenue.

Lors d'un traitement, le débit dialysat doit être défini en premier, ce qui a une répercussion majeure sur l'efficacité, puis régler le débit sanguin en fonction de la bicarbonatémie ciblée (Illustration 4) ⁴⁰. La combinaison proposée doit être respectée car un ratio « débit dialysat / débit sanguin » non conforme pourrait entraîner une acidose ou une alcalose

métabolique. Si, dès l'initiation de la séance d'EER, ce ratio s'écarte significativement de 33 % (soit 20:1, en valeur absolue, si l'on considère les valeurs numériques de débit dialysat et sanguin), il convient de surveiller l'évolution de l'équilibre acido-basique pour corriger une anomalie ^{14, 40}. Il faut modifier le ratio débit "dialysat / débit sanguin" vers la valeur standard de 33 % lorsque l'équilibre acido-basique se normalise ¹⁴. La bicarbonatémie du patient doit être contrôlée régulièrement mais en raison de l'inertie des modifications biologiques, une fréquence de contrôle toutes les 6 à 8 heures est généralement suffisante chez un patient cliniquement stable ⁴¹. Lors des séances d'EER continue, la dose horaire est faible par rapport au volume de distribution effectif du bicarbonate. Il est donc probable que l'effet de la modification du ratio « débit dialysat / débit sanguin » soit biologiquement effective en quelques heures. Si l'évolution de la bicarbonatémie après ajustement des débits sanguin et dialysat initialement choisis n'est pas conforme à l'effet attendu, la modification du débit dialysat ou sanguin modifiera le ratio et modifiera la bicarbonatémie ⁴¹.

La bicarbonatémie du patient ne dépend pas seulement des débits prescrits au cours de l'EER. En cas d'anomalie acido-basique du patient, d'autres facteurs doivent être recherchés.

Alcalose métabolique

Une alcalose métabolique peut être le résultat d'une perfusion excessive de tampons basiques sous forme de citrate³⁹. Bien qu'une grande partie du citrate injecté soit épurée directement vers l'ultrafiltrat, une partie du citrate arrive dans la circulation systémique. De manière simplifiée, le métabolisme du citrate entraîne la production de trois anions bicarbonates provenant de chaque triple anion citrate perfusé. Les protocoles Ci-Ca[®] prennent en compte cette quantité de bicarbonate et c'est pour cette raison que les solutions Ci-Ca[®] Dialysate K2/K4 et les solutions Ci-Ca[®] Dialysate K2/K4 *Plus* contiennent une concentration en bicarbonate clairement réduite par rapport aux solutions standard de CRRT. Néanmoins chez certains patients, une alcalose métabolique peut apparaître.

Une alcalose métabolique associée à une hypercalcémie ou une faible dose de substitution calcique (par exemple une dose de calcium < 1,3 mmol/L) et une augmentation de la natrémie doit faire penser à un colmatage de la membrane (cf. Chapitre 6.2 pour plus de détails). Dans ce cas, il est recommandé de changer le filtre¹⁶.

Lors d'une alcalose métabolique isolée, il faut envisager un réajustement du ratio « débit dialysat / débit sanguin ». On peut corriger une alcalose métabolique pendant une anticoagulation au citrate en réduisant le débit sanguin tout en maintenant le débit dialysat (illustration 11)^{14, 41}. Une réduction du débit sanguin implique automatiquement une diminution du débit de citrate perfusé, de sorte qu'il y ait une diminution de la quantité de citrate métabolisé

en bicarbonate dans l'organisme. En outre, le débit sanguin ne doit normalement pas être inférieur à 80 mL/min pour assurer un débit sanguin minimum.

D'une autre manière, le débit dialysat peut être augmenté pour corriger une alcalose métabolique^{5, 14, 15, 39, 41}. L'augmentation du débit du dialysat entraîne une augmentation de la clairance du bicarbonate et du citrate du sang à travers le filtre.

En général : Une alcalose métabolique peut être contrebalancée en augmentant le débit dialysat ou en diminuant le débit sanguin (illustration 11).

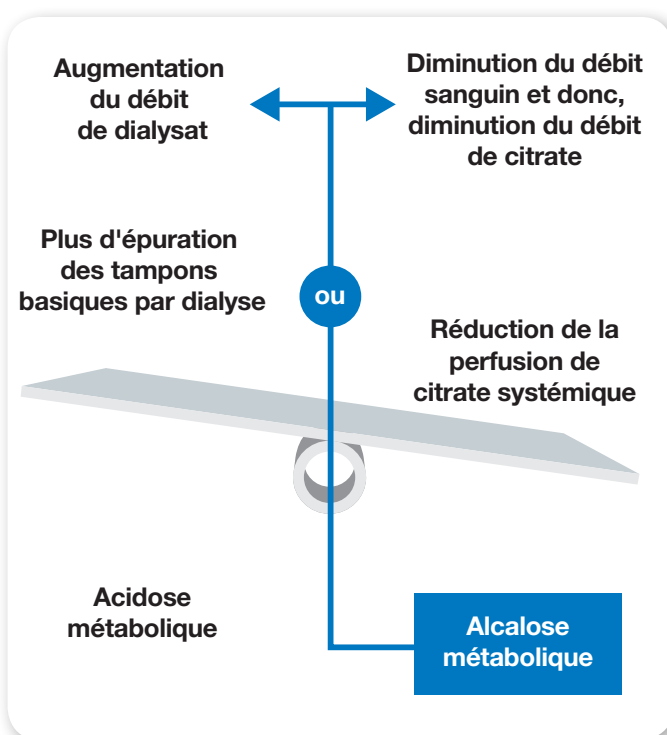


Illustration 11 : Schéma représentant les réactions envisageables lors d'une alcalose métabolique.

Acidose métabolique

Une acidose métabolique peut être le résultat d'une élimination inadéquate des tampons basiques vers le dialysat. La concentration de 20 mmol/L en bicarbonate des solutions Ci-Ca® Dialysate K2/K4 et K2/K4 *Plus* étant inférieure à la bicarbonatémie physiologique (24 ± 2 mmol/L), la dialyse avec cette solution élimine par diffusion les tampons plasmatiques (principalement le citrate mais également le bicarbonate).

Une acidose métabolique peut être la conséquence d'une accumulation de citrate¹⁴. La présence d'une accumulation de citrate peut être plus facilement évaluée cliniquement, mais également par les anomalies d'homéostasie calcique (pour plus de détails sur la détection d'une accumulation de citrate et la conduite à tenir dans une telle situation se référer au chapitre 6.3).

De même, pour équilibrer l'effet sur la bicarbonatémie, il convient de choisir en début d'EER des débits sanguin et dialysat conformes à ceux indiqués dans les illustrations 1 et 4⁵. En cas d'acidose métabolique, une première option consiste à réduire le débit dialysat (illustration 12). Une diminution du débit dialysat entraîne une réduction de la clairance du bicarbonate et du citrate sanguin à travers le filtre, corrigeant ainsi l'acidose métabolique (Illustration 4). La seconde option consiste à augmenter le débit sanguin et ainsi

la charge de citrate et la génération de bicarbonate par métabolisme par le foie et les muscles⁵.

En général : Une acidose métabolique peut être contrebalancée par une augmentation du débit sanguin ou une diminution du débit dialysat (illustration 12).

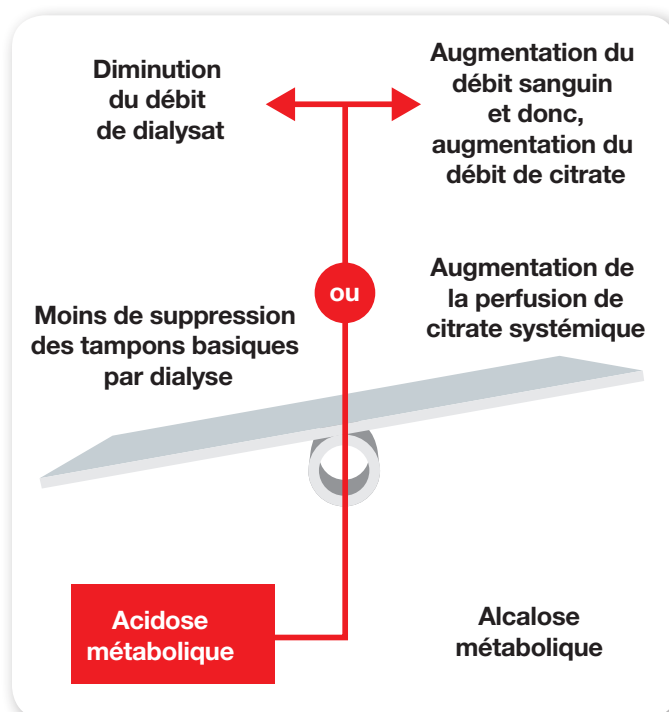


Illustration 12 : Schéma représentant les réactions envisageables lors d'une acidose métabolique.

5.3 Balance calcique et gestion du calcium

Les solutions Ci-Ca® Dialysate K2/K4 et K2/K4 Plus ne contiennent pas de calcium⁴². Toutefois, le filtre élimine du calcium plasmatique, principalement sous forme de complexes calcium-citrate. Cette perte de calcium continue au cours de la séance d'EER à travers le filtre doit être compensée par une perfusion de calcium¹⁵. Une substitution insuffisante de calcium entraînerait une balance calcique négative susceptible d'entraîner une hypocalcémie biologiquement et cliniquement significative¹⁵.

Au cours du traitement CVVHD Ci-Ca® la perte de calcium attendue est approximativement proportionnelle au débit du filtrat (= débit d'effluent) et répond à l'équation ci-dessous¹⁵.

La substitution calcique est programmée comme la dose de calcium en mmol par litre d'effluent. Donc une augmentation du débit dialysat entraîne automatiquement une augmentation de la compensation de calcium par l'asservissement des pompes citrate et calcium.

$$\text{Débit effluent} = \text{débit dialysat} + \text{débit de calcium} + \text{débit de citrate} + \text{ultrafiltration nette}$$

Ceci compense les pertes liées à l'augmentation du débit dialysat. De plus, des dispositifs de sécurité sont mis en place : si le débit dialysat s'arrête, la pompe de substitution calcique s'arrête automatiquement¹⁶.

Au cours des premières heures après le début de l'anticoagulation régionale au citrate, une légère baisse de la calcémie *ionisée* systémique est souvent observée. Elle s'équilibre en général rapidement toute seule¹³. Cette diminution initiale provient d'un nouvel équilibre entre la perfusion systémique du citrate et de son métabolisme hépatique et musculaire, ce qui devra entraîner une légère augmentation de la citratémie. Cette petite quantité de citrate systémique peut également se complexer avec le calcium, ce qui explique la légère diminution observée de la calcémie *ionisée* systémique. Ainsi, il est important de corriger une hypocalcémie préexistante avant de commencer l'anticoagulation régionale au citrate³⁸. Pour tous les traitements Ci-Ca®, la valeur initiale suggérée pour la dose de calcium est de 1,7 mmol/L, correspondant à la perte de calcium théoriquement attendue dans

l'effluent dans les conditions de traitement habituelles¹⁶. L'expérience montre qu'il existe des différences entre les patients pour lesquels un ajustement de la dose de calcium est nécessaire dans la phase initiale de traitement¹⁶. L'illustration 3 montre un exemple de traitement Ci-Ca® au cours duquel on peut ajuster la substitution calcique. Dans la phase initiale de traitement, des ajustements généralement mineurs des valeurs de départ suggérées sont suffisants pour atteindre un équilibre dans la substitution calcique et une calcémie *ionisée* systémique stable et conforme à la cible thérapeutique¹³.

Dans des conditions stables, la calcémie *ionisée* systémique doit être surveillée toutes les 6 à 8 heures¹⁶. Cependant, en fonction de la situation clinique, il peut être nécessaire d'effectuer des vérifications plus fréquentes, par exemple, un contrôle précoce supplémentaire 2 à 3 heures après le début du traitement¹⁶. Des contrôles supplémentaires sont bien sûr requis en cas de changement inattendu de l'état du patient, susceptible d'être associé à une hypo ou une

hypercalcémie. Lorsque l'on modifie la dose de calcium, il ne faut pas oublier que les changements prévus de la concentration de calcium *ionisée* systémique évoluent très lentement. Cela peut prendre jusqu'à 12 heures ou plus pour qu'une modification de la dose de calcium exerce son plein effet sur la calcémie *ionisée* systémique et qu'un nouvel équilibre soit établi. Il n'est généralement pas recommandé de modifier à multiples reprises la dose de calcium sur une courte durée car cela pourrait avoir pour conséquence une modification excessive de la calcémie *ionisée* systémique³⁸.

Dans la plupart des cas, la substitution de calcium est réalisée pour stabiliser la calcémie *ionisée* systémique dans la cible normale. Une modification des cibles peut toutefois être utile chez certains patients. Chez les patients septiques, il a été constaté que les défaillances d'organes et le pronostic péjoratif sont associés à une supplémentation calcique accrue⁴³. De même, chez les patients atteints de rhabdomyolyse,

une hypocalcémie sévère peut survenir et on ne sait pas si elle pourrait être normalisée totalement⁴⁴. En l'absence de données complémentaires, il est généralement raisonnable de viser la cible normale établie localement sauf avis contraire du médecin.

Le débit de la solution de calcium indiqué sur l'écran concerne uniquement le débit de la solution de calcium elle-même. Il ne s'agit bien évidemment pas d'une limite cliniquement significative, en effet, si cela est cliniquement requis à titre exceptionnel, on peut sélectionner des balances calciques substantiellement négatives.

Une hypocalcémie *ionisée* systémique peut également indiquer une accumulation de citrate (cf Chapitre 6.3). En revanche, une hypercalcémie *ionisée* systémique pourrait être le signe d'un colmatage de la membrane (cf Chapitre 6.2).

En général : dans le cas d'une hyper/hypocalcémie, l'ajustement de la dose de calcium suggéré dans l'illustration 3 n'est qu'indicative.

5.4 Effets potentiels sur d'autres électrolytes

Phosphate

Le phosphate fait partie des substances qui présentent un vecteur d'énergie ATP. L'hypophosphatémie peut avoir d'importantes conséquences cliniques. De ce fait, les solutions Ci-Ca® Dialysate K2 et K4 *Plus* contiennent du phosphate pour éviter les éventuelles hypophosphatémies. Néanmoins, la phosphatémie doit être vérifiée régulièrement et compensée si nécessaire^{5, 23}.

Sodium

Comme la solution de citrate de sodium est utilisée pour l'anticoagulation au citrate, il existe un risque d'hypernatrémie. Ainsi la concentration en sodium dans les solutions Ci-Ca® Dialysate est réduite à 133 mmol/L. De cette manière, l'excédent de sodium est éliminé et se retrouve dans l'effluent, ce qui compense l'apport de sodium associé au citrate de sodium. Des études cliniques, en hémodialyse au citrate, ont confirmé que le risque d'hypernatrémie est réduit^{15, 39}. La survenue d'une hypernatrémie pourrait néanmoins être un signe de colmatage de la membrane. Dans ce cas, le passage du sodium dans le filtrat est compromis (cf Chapitre 6.2).

Magnésium

Tout comme le calcium, le magnésium se complexe avec le citrate et devient dialysable. Il faut donc prévoir qu'une partie du magnésium lié aux protéines soit convertie en complexes dialysable pouvant traverser la membrane. Pour éviter le risque théorique de déplétion systémique du magnésium⁵ et d'une hypomagnésémie,³⁹ les solutions Ci-Ca® Dialysate K2 et K4 contiennent une concentration de magnésium de 0,75 mmol/L et les solutions Ci-Ca® Dialysate K2 et K4 *Plus* une concentration légèrement supérieure en magnésium (1,0 mmol/L)^{42, 45}.

6. Situations particulières au cours de l'anticoagulation Ci-Ca®

Pendant un traitement Ci-Ca®, on peut identifier trois types de situations inhabituelles : une coagulation malgré le recours au citrate, un colmatage de la membrane et une accumulation de citrate¹⁶. Bien que ces situations inhabituelles soient assez rares, il faut les garder à l'esprit lors du traitement d'un patient.

6.1 Coagulation du filtre avec l'anticoagulation Ci-Ca®

Chez certains patients, une coagulation du filtre a été observée malgré un traitement Ci-Ca® réalisé correctement. Plusieurs affections cliniques sont associées à ce phénomène malgré une anticoagulation régionale au citrate :

- Patient présentant une TIH de type II non identifiée (thrombopénie de type II induite par l'héparine) avec libération systémique de thrombine⁶
- D'autres affections impliquant une activation systémique de la thrombine, telle que la CIVD (coagulation intravasculaire disséminée)²⁷
- Des taux élevés de fibrinogènes ainsi que des taux élevés de lipides^{21, 46, 47}

Selon les principes de l'anticoagulation au citrate, le citrate se lie au calcium qui est nécessaire à différents stades de la cascade de la coagulation. De manière intéressante, les facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K (notamment F II, F VII, F IX et F X) ont en commun un domaine GLA qui se lie physiologiquement à plusieurs ions calcium et est nécessaire à l'interaction avec les membranes de phospholipide activées. Des travaux suggèrent que la réduction de la calcémie *ionisée* jusqu'à un niveau d'environ 0,3 mmol/L interfère avec la liaison du calcium au domaine GLA, ce qui affecte ensuite les étapes marquées comme étant calcium-dépendantes sur l'illustration 13⁴⁸. Contrairement aux autres facteurs

de coagulation dépendant de la vitamine K, la thrombine a perdu le domaine GLA après activation. Par conséquent, la liaison du calcium au domaine GLA est significative avec la prothrombine (F II) mais ne l'est plus avec la thrombine (F IIa). Le citrate pourrait ne pas inhiber la thrombine, permettant la réalisation de la partie finale de la cascade de coagulation malgré une anticoagulation au citrate.

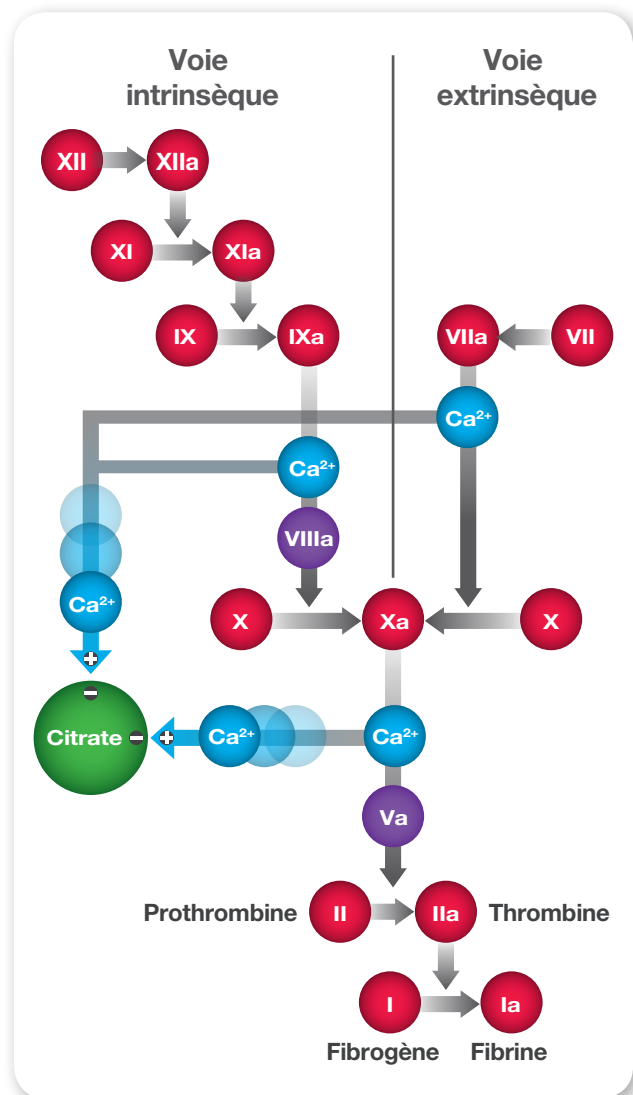


Illustration 13 : Schéma représentant l'inhibition par le citrate de la cascade de la coagulation à de multiples endroits par formation de complexes calcium-citrate.

Procédure à suivre en cas de coagulation malgré l'utilisation de citrate :

- Vérifier à nouveau que la calcémie *ionisée* post-filtre se situe dans la cible souhaitée et que la dose de citrate utilisée est plausible
- Vérifier que le patient ne présente pas une TIH de type II non identifiée⁴⁹
- Envisager l'addition d'un inhibiteur direct de la thrombine par voie systémique tel que l'argatroban⁵⁰
- Dans le cas du recours à l'héparine, l'héparine non fractionnée pourrait être supérieure à l'héparine de bas poids moléculaire car cette dernière agit plus sur le Facteur Xa⁵¹.

6.2 Colmatage de la membrane

La coagulation et le colmatage sont deux formes différentes d'une détérioration de la fonction de la membrane à fibres capillaires (illustration 14).

Dans le cas d'une coagulation des fibres creuses, un colmatage significatif de l'écoulement sanguin se développe, entraînant une augmentation de la pression avant le filtre et d'autres changements de pression dans le circuit extracorporel. L'écoulement sanguin étant compromis, le passage du plasma vers le filtrat s'arrête et le sang ne peut plus entrer (ou en faible quantité) dans les fibres creuses.

Dans le cas d'un colmatage de la membrane, des éléments figurés du sang et les macromolécules sont déposés sur la membrane et bloquent le transport du soluté au travers de celle-ci. La perméabilité diffusives et convective de la membrane d'hémofiltration est affectée après un certain temps de traitement, sans entraîner de perte de charge supplémentaire.

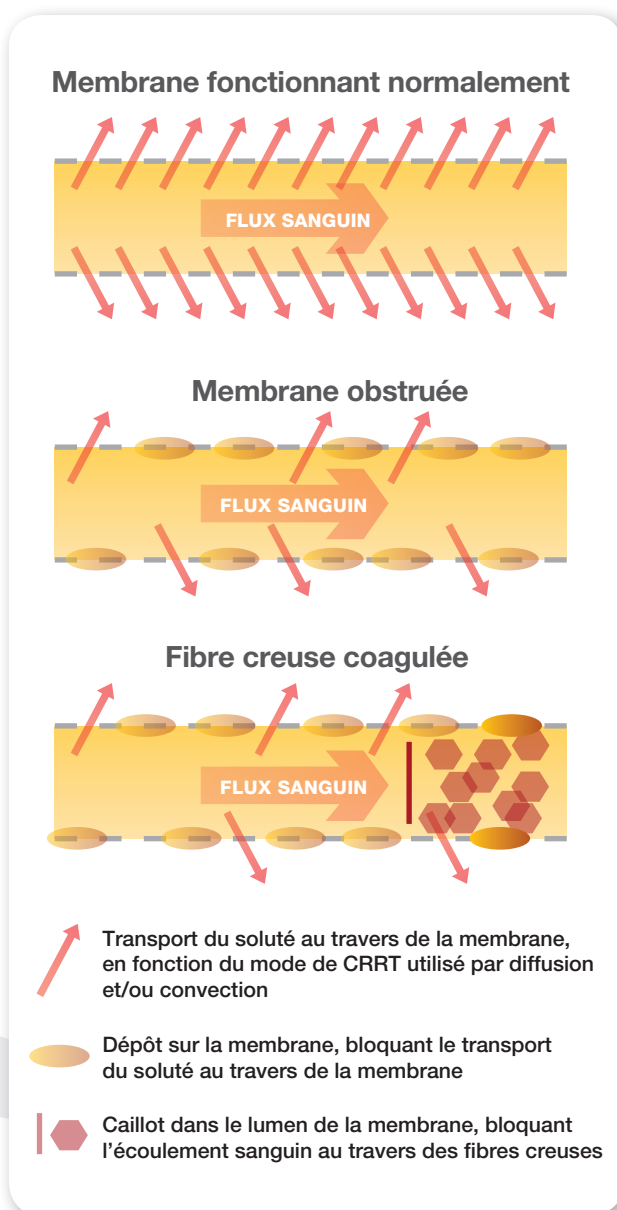


Illustration 14 : Schéma d'une membrane en situation normale, obstruée et coagulée.

Si un colmatage de la membrane se produit, la perturbation du transport du soluté au travers de la membrane est indiquée par :

- Une hypercalcémie et/ou une diminution des besoins de substitution du calcium, en raison de la diminution du retrait des complexes citrate-calcium
- Une alcalose, due à une diminution du retrait des complexes de citrate-calcium et au fait qu'une quantité plus importante de citrate est métabolisée, majorant la génération de bicarbonate
- Une réduction du retrait des toxines urémiques (urée, créatinine)
- Une hypernatrémie, due à une réduction de la clairance du sodium

Le réglage d'une dose de calcium inhabituellement faible est reconnu par le système Ci-Ca® qui déclenche l'apparition d'une information sur l'écran, avertissant l'utilisateur d'un colmatage potentiel de la membrane (illustration 15) ¹⁶.

Procédure à suivre en cas du colmatage de la membrane :

En présence d'une alcalose et d'une hypercalcémie (ou d'un réglage bas de la dose de calcium, respectivement), un changement immédiat du filtre est recommandé ¹⁶. Il semble que le colmatage de la membrane dépende du patient, la probabilité en étant accrue pour des durées de fonctionnement prolongées. Chez ces patients, il faut envisager à titre de précaution de changer les filtres à intervalles définis, par exemple toutes les 24 heures.

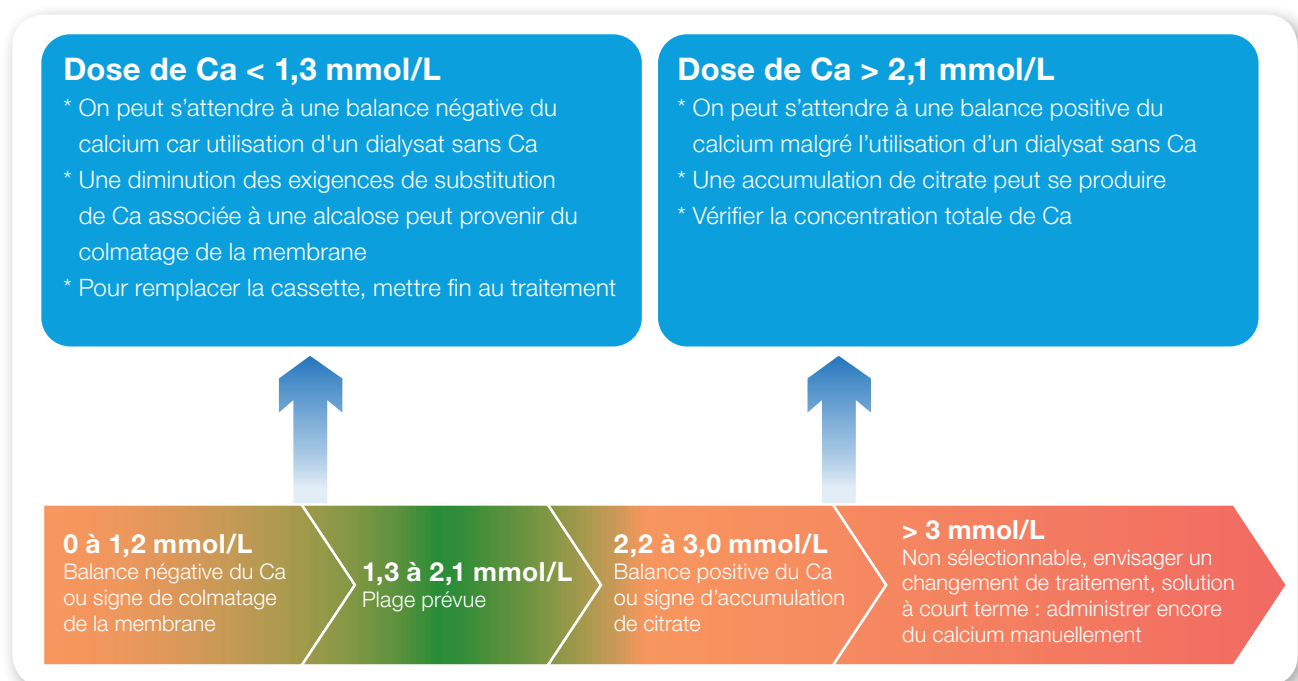


Illustration 15 : Le multi**Filtrate**PRO assiste l'utilisateur en identifiant un colmatage de la membrane et affichant une note spécifique si une dose de calcium est sélectionnée hors de la plage prévue ¹⁶.

6.3 Accumulation de citrate en cas d'anomalie du métabolisme du citrate

Lors d'un traitement Ci-Ca®, une quantité du citrate perfusée dans le circuit retourne au patient. Les avantages d'une anticoagulation au citrate tels qu'une augmentation de la durée de perméabilité du filtre et la non-utilisation d'une anticoagulation systémique par ailleurs non requise ne peuvent être obtenus que si le citrate perfusé au niveau systémique est suffisamment métabolisé.

Dans la littérature, un métabolisme déficient du citrate est souvent lié à une insuffisance hépatique. Cependant l'étude L-CAT ainsi que d'autres études ont pu démontrer que l'anticoagulation régionale au citrate a pu être utilisée chez des patients en insuffisance hépatique^{11, 52}. De même, une utilisation généralement sûre de l'anticoagulation au citrate a été rapportée chez les patients présentant une insuffisance hépatique avérée ou suspectée – tels que les patients présentant un score MELD (Model for End-Stage Liver Disease) élevé - les patients nécessitant une CRRT après une greffe de foie ou ceux traités par un système d'assistance hépatique extracorporel⁵³⁻⁵⁵. Par conséquent, il ne semble pas qu'une insuffisance hépatique constitue une contre-indication absolue au recours à une anticoagulation régionale au citrate. Toutefois, il est bien évidemment raisonnable d'un point de vue clinique, de surveiller attentivement le traitement de ces patients pour déceler des signes de perturbation du métabolisme du citrate.

Une étude rétrospective sur 3 ans de patients traités (n=1070) avec une anticoagulation au citrate en mode CVVHD, a montré qu'une accumulation de citrate survenait dans 2,99 % des cas (n=32)¹⁴. On a observé généralement une accumulation de citrate chez les patients présentant une acidose lactique sévère dans un état de choc. Gong *et al.* ont montré qu'un apport insuffisant en oxygène est associé à un accroissement des signes de perturbation du métabolisme du citrate par rapport à un dysfonctionnement hépatique⁵². Ces résultats suggèrent que l'efficacité du métabolisme du citrate dépend des voies du métabolisme aérobie et donc du fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale.

Dans ce chapitre nous proposons un récapitulatif sur le diagnostic d'une accumulation de citrate et les options thérapeutiques adéquates.

Métabolisme du citrate

Le citrate se trouve naturellement dans l'organisme. La concentration physiologique du citrate chez les patients sains est d'environ 0,1 mmol/L. Le citrate est un métabolite du cycle de l'acide citrique et est donc généré également dans la plupart des cellules. Le foie joue un rôle important dans la dégradation du citrate mais d'autres systèmes organiques tels que les reins et les muscles métabolisent aussi de façon efficace ce substrat énergétique.

Le cycle de l'acide citrique est un processus métabolique élémentaire des cellules aérobies. Il est un exemple type de la dégradation oxydative des molécules organiques. En revanche, il produit des substances intermédiaires essentielles pour la biosynthèse. Les processus interférant avec le bon fonctionnement du cycle de l'acide citrique et les étapes métaboliques associées peuvent affecter le métabolisme du citrate, par exemple dans le cas d'intoxication sévère à l'acétaminophène (paracétamol) ou d'acidose lactique induite par la metformine (MALA) bloquant la respiration cellulaire^{56, 57}. Une perturbation du métabolisme du citrate a également été associée à une réduction significative de la pression artérielle en oxygène (paO₂)⁵².

Détecter l'accumulation de citrate

La détection d'une accumulation de citrate ne peut pas être immédiate, étant donné qu'un dosage du citrate n'est en général pas réalisé en routine. Une suspicion d'accumulation de citrate peut être diagnostiquée par une perturbation électrolytique et de l'équilibre acido-basique (voir également l'illustration 16). En cas d'anomalie du métabolisme du citrate, ce dernier et les complexes citrate-calcium s'accumulent dans le sang. Le citrate se liant au calcium *ionisé*, il entraîne une baisse de la calcémie *ionisée*. Une réaction à cette hypocalcémie *ionisée* est une augmentation modérée de la dose de calcium, suivant le protocole d'anticoagulation au

citrate (comparer avec l'illustration 3). Cette augmentation de la dose de calcium peut stabiliser la calcémie *ionisée* mais simultanément, la calcémie totale (CaT) augmente (illustration 16). La baisse initiale de la calcémie *ionisée* systémique (iCa) et l'augmentation de la CaT sont les paramètres du ratio « CaT / iCa ». Il a été montré que ce ratio était un critère puissant pour détecter une accumulation de citrate^{11, 58, 59}. Les ratio > 2,25 sont des indicateurs sensibles d'accumulation de citrate⁶⁰.

Un métabolisme insuffisant du citrate entraîne également une réduction de la bicarbonatémie. Par conséquent, une accumulation de citrate doit toujours être suspectée si l'on observe une acidose métabolique inexplicable. En outre, le citrate entraîne lui-même un déplacement du bicarbonate en raison de sa charge négative et donc, indirectement, le développement d'une acidose métabolique avec un trou anionique élevé.

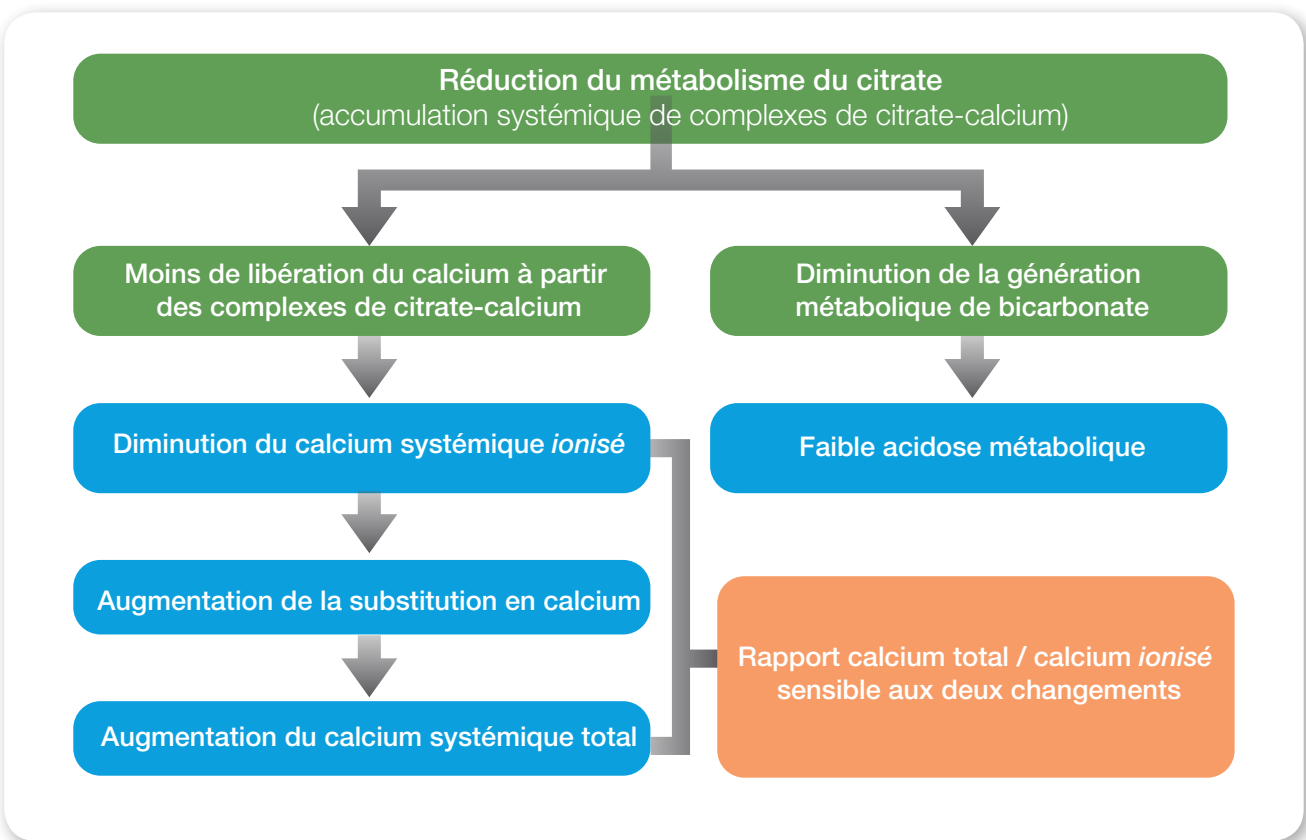


Illustration 16 : Effets de la réduction du métabolisme du citrate, les paramètres pouvant être diagnostiqués cliniquement sont encadrés en bleu.

En pratique, une augmentation de la dose de calcium nécessaire > 2,1 mmol/L est souvent le premier signe d'une détérioration du métabolisme du citrate et doit faire chercher d'autres signes d'accumulation du citrate. Dans des cas sévères, la dose de calcium nécessaire peut atteindre des valeurs très élevées.

Lorsque la limite supérieure en supplémentation calcique (3 mmol/L) appliquée avec le système Ci-Ca® ne permet pas de stabiliser la calcémie *ionisée* systémique, il faut généralement mettre fin au traitement Ci-Ca®. Dans ce cas, la correction de la calcémie *ionisée* systémique nécessite l'administration de calcium par voie intraveineuse^{16, 61}.

En pratique, on peut en tirer la conclusion suivante : si un patient traité par anticoagulation au citrate souffre d'une hypocalcémie *ionisée* malgré une substitution adéquate du calcium et si cette hypocalcémie ne peut pas être corrigée en augmentant la dose de calcium, il est pratiquement certain que le métabolisme du citrate est perturbé.

Procédure en cas de déficience du métabolisme du citrate

Si le métabolisme du citrate est sévèrement détérioré, la perfusion du citrate doit être stoppée directement. Ces patients souffrent souvent d'un trouble de la respiration cellulaire, tel qu'un choc sévère ou sont soumis à une réanimation concomitante. Ils présentent souvent une hypocalcémie *ionisée* malgré un degré élevé de substitution calcique ¹⁶.

Chez des patients moins sévèrement affectés la dose de citrate peut être ajustée et donc, la charge systémique de citrate améliorée de sorte que même dans le cas d'une perturbation modérée du métabolisme du citrate, une anticoagulation régionale au citrate soit possible, voir également l'illustration 17. La valeur cible pour la calcémie *ionisée* du circuit extracorporel est fixée à un niveau légèrement supérieur, entraînant une réduction de la dose de citrate. L'utilisation d'une calcémie *ionisée* cible de 0,30 à 0,35 mmol/L signifie que l'on applique la limite supérieure de la cible proposée. Il pourrait être possible d'augmenter la

cible jusqu'à 0,4 à 0,5 mmol/L dans le cadre du protocole Ci-Ca[®]. Cela permet de réduire la dose de citrate. Selon l'expérience clinique acquise de plus de 10 ans à l'hôpital de la Charité (Berlin, Charité Campus Mitte), une calcémie *ionisée* post-filtre dans le circuit extracorporel entre 0,4 et 0,5 mmol/L permet d'assurer une perméabilité du filtre de 24 heures ou plus dans la plupart des cas. Si la détérioration du métabolisme du citrate n'est pas trop sévère, cette réduction de la dose de citrate permet souvent de créer un nouvel équilibre entre la dose de citrate infusée et le métabolisme du citrate de sorte que la concentration totale en calcium n'augmente plus, voire diminue. Une complication éventuellement pourrait être une acidose métabolique car la quantité de citrate perfusée pourrait ne pas être suffisante pour maintenir un équilibre de la bicarbonatémie. Dans ces cas, on peut ajouter à titre de compensation, une perfusion séparée de bicarbonate ¹⁶.

Pour les patients chez lesquels une autre anticoagulation, par exemple, systémique, n'est pas possible, nécessitant la poursuite de l'anticoagulation au citrate, une augmentation modérée de la calcémie totale est tolérée jusqu'à 3 mmol/L dans la mesure où la calcémie *ionisée* systémique peut être maintenue dans une plage normale ³⁹.

Si la calcémie totale augmente néanmoins, il convient d'arrêter l'anticoagulation régionale au citrate. Chez ces patients, un traitement par CRRT peut souvent être réalisé sans anticoagulation ⁶².

Réponses possibles à une accumulation de citrate

Vérifier l'accumulation de citrate en routine ou si celle-ci est suspectée

L'accumulation de citrate est-elle cliniquement significative ?

Critères :

- Baisse importante de la iCa
- Augmentation du besoin en substitution calcique
- CaT > 3 mmol/L
- Ratio CaT / iCa > 2.25

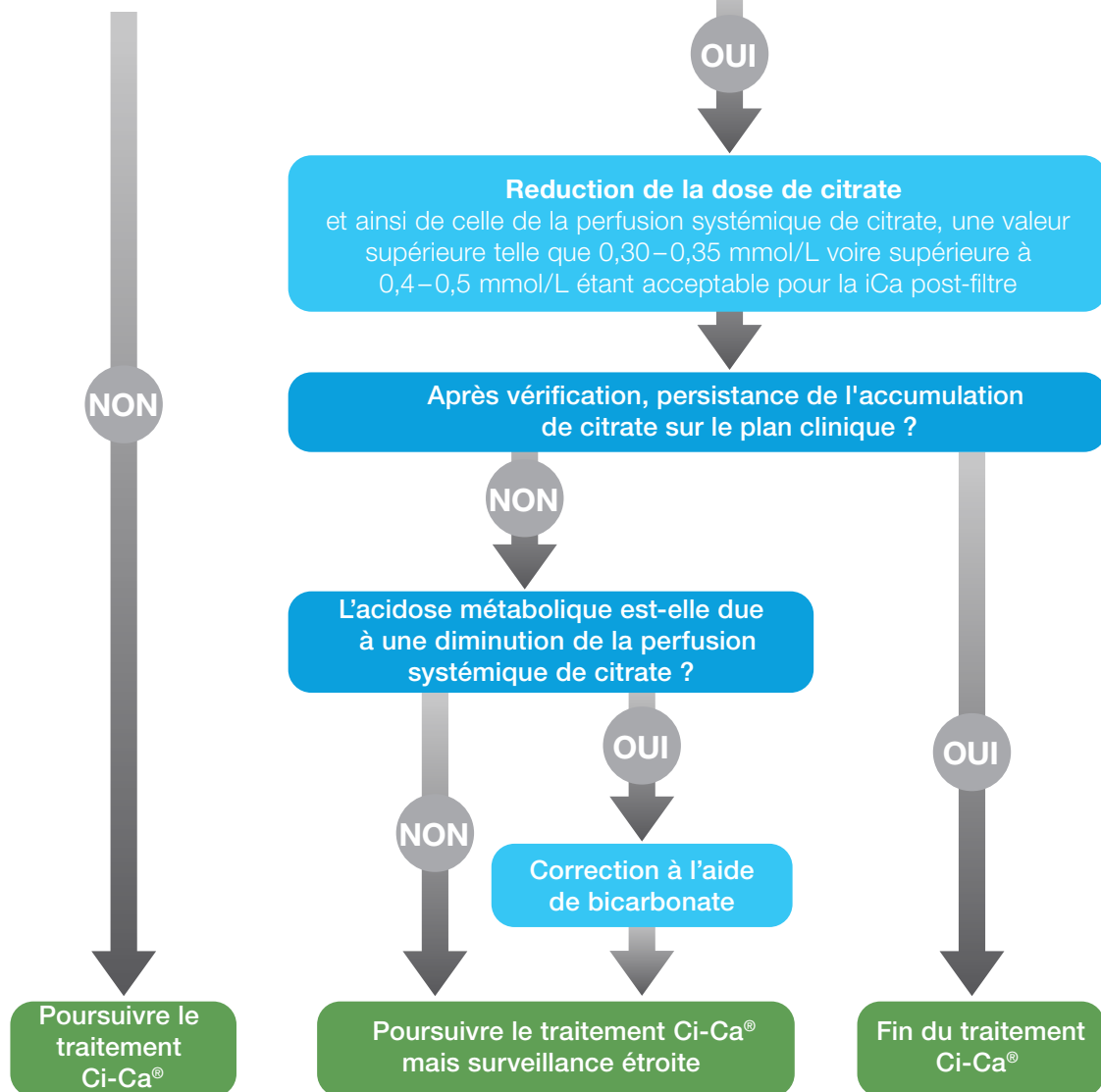


Illustration 17 : Arbre décisionnel en cas d'accumulation de citrate.

7. Résumé

L'anticoagulation au citrate permet une anticoagulation du circuit extracorporel.

Par conséquent, elle constitue une alternative à l'anticoagulation systémique classique, non seulement pour les patients en post-opératoire et/ou les patients présentant un risque hémorragique accru. Des recommandations récentes suggèrent son utilisation plus large¹.

Avec les systèmes multiFiltrate et multiFiltratePRO, il existe deux options de traitement Ci-Ca® : la CVVHD Ci-Ca® et la CVVHDF Ci-Ca® post-dilution.

La CVVHD Ci-Ca® avec le dispositif d'hémofiltration Ultraflux® AV1000S est historiquement la première option de traitement au Ci-Ca®.

Le mode EMiC®2 Ci-Ca® fait appel au dispositif d'hémofiltration Ultraflux® EMiC®2 pour optimiser l'épuration des moyennes molécules avec la simplicité du protocole CVVHD Ci-Ca® initial. Les patients chez lesquels les moyennes molécules jouent un rôle pathogénique crucial (par ex. myoglobine libre et rhabdomyolyse) pourraient particulièrement tirer profit de cette thérapeutique.

Avec le système multiFiltratePRO, moniteur de CRRT de nouvelle génération, la mise en œuvre de l'anticoagulation Ci-Ca® a été étendue par rapport au dispositif multiFiltrate.

Les informations fréquemment demandées dans le cadre des protocoles Ci-Ca® ont par exemple été intégrées dans le système multiFiltratePRO, permettant son utilisation directe et un accès facile au lit du patient.

Dans l'ensemble, le dispositif multiFiltrate et plus encore, le multiFiltratePRO permettent une application fiable et aisée de l'anticoagulation régionale au citrate dans la pratique clinique quotidienne.



Bibliographie

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012. 2:1-138
2. Wu MY et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2012. 59:810-8
3. Zhang Z & Hongying N. Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2012. 38:20-8
4. Monchi M et al. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomised study. *Intensive Care Med* 2004. 30:260-5
5. Morgera S 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
6. Oudemans-van Straaten HM et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 2009. 37:545-52
7. Roland M. Schaefer et al. Biocompatibility Profile of the Polysulfone 400 Membrane. Improvements in Dialysis Therapy. International Symposium, Bad Homburg v.d.H., February 1988. *Contrib Nephrol. Basel, Karger, 1989, vol 74, p 50*
8. A. Debrand-Passard et al. Thrombogenicity of Dialyzer Membranes as Assessed by Residual Blood Volume and Surface Morphology at Different Heparin Dosages, Improvements in Dialysis Therapy. International Symposium, Bad Homburg v.d.H., February 1988. *Contrib Nephrol. Basel, Karger, 1989, vol 74, pp 2-9*
9. Joannidis M. Regional citrate anticoagulation--finally on its way to standardisation? *Crit Care Med* 2009. 37:2128-9
10. Link A et al. Total-to-ionised calcium ratio predicts mortality in continuous renal replacement therapy with citrate anticoagulation in critically ill patients. *Crit Care* 2012. 16:R97
11. Schultheiß C et al. Continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in patients with liver failure: a prospective observational study. *Crit Care* 2012. 16:R162
12. Raimundo M et al. Maintaining normal levels of ionised calcium during citrate-based renal replacement therapy is associated with stable parathyroid hormone levels. *Nephron Clin Pract* 2013. 124:124-31
13. Kalb R et al. Regional citrate anticoagulation for high volume continuous venovenous hemodialysis in surgical patients with high bleeding risk. *Ther Apher Dial* 2013. 17:202-12
14. Khadzhynov D 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. Morgera S et al. Regional citrate anticoagulation in continuous hemodialysis - acid-base and electrolyte balance at an increased dose of dialysis. *Nephron Clin Pract* 2005. 101:c211-9
16. Manuel d'utilisation multiFiltratePRO, Version du logiciel : 3.1, Édition : 4A-2015, Référence : M54 6791. Pages 19, 53, 55, 110, 115, 135, 136, 154, 159, 169, 170, 179-179
17. Slowinski T et al. Multicenter prospective observational study on safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in CVVHD in presence of liver failure: The Liver Citrate Anticoagulation Threshold study (L-CAT). *Crit Care* 2011. 15 Suppl 1:S46
18. HEINZ-GÜNTER SIEBERTH and HORST P. KIERDORF, Is cytokine removal by continuous hemofiltration feasible? *Kidney International*, Vol. 56, Suppl. 72 (1999), pp. S-79-S-83
19. Nils Heyne et al. High Cut-Off Renal Replacement Therapy for Removal of Myoglobin in Severe Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury: A Case Series. *Nephron Clin Pract* 2012. 121:c159-c164
20. Hong-Mou Shih et al. Hemolysis-induced acute kidney injury following cardiac surgery: A case report and review of the literature. *Hemodialysis International* 2013. 17:101-106
21. Kazory A et al. Shortened hemofilter survival time due to lipid infusion in continuous renal replacement therapy. *Nephron Clin Pract* 2008. 108:c5-9
22. Locatelli F et al. Electrolyte disorders and substitution fluid in continuous renal replacement therapy. *Kidney Int Suppl* 1998. 66:S151-5
23. M. broman et al. Phosphate-containing dialysis solution prevents hypophosphatemia during continuous renal replacement therapy, *Acta Anaesthesiol Scand* 2011. 55:39-45
24. Morabito S et al. CVVH using a phosphate-containing replacement fluid in the setting of RCA. *Int J Artif Organs* 2013. 36(12):845-852
25. Tovey L et al. Beyond the randomised clinical trial: citrate for continuous renal replacement therapy in clinical practice. *Nephron Clin Pract* 2013. 124:119-23
26. Dr. W. Kleinekofort, Hydrodynamic properties of FMC dual lumen catheters IIb, Internal datas, (2011). Page 5
27. Klingel R et al. Comparative analysis of procoagulatory activity of haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration with a polysulfone membrane (APS) and with different modes of enoxaparin anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant* 2004. 19:164-70
28. Z. Huang et al. Operational characteristics of continuous renal replacement modalities used for critically ill patients with acute kidney injury. *The International Journal of Artificial Organs / Vol. 31 / no. 6, 2008 / pp. 525-534*
29. Haase M et al. Beta2-microglobulin removal and plasma albumin levels with high cut-off hemodialysis. *Int J Artif Organs* 2007. 30:385-92
30. Lebau O & Kleinekofort W. Simplified measurement of middle molecular toxin removal during continuous therapies. *ASAIO J* 2013. 59:512-6
31. Rimmelé T et al. Super high-flux continuous hemodialysis: an efficient compromise for blood purification in sepsis. *Crit Care* 2012. 16 Suppl 1:S135
32. Schmidt et al. New high-cutoff dialyzer allows improved middle molecule clearance without an increase in albumin loss: a clinical crossover comparison in extended dialysis. *Blood Purif* 2012. 34:246-252
33. Tolwani AJ et al. A practical citrate anticoagulation continuous venovenous hemodiafiltration
34. Clark WR et al. Quantifying the effect of changes in the hemodialysis prescription on effective solute removal with a mathematical model. *J Am Soc Nephrol* 1999. 10:601-9
35. Werynski A & Waniewski J. Theoretical description of mass transport in medical membrane devices. *Artif Organs* 1995. 19:420-7
36. Leypoldt JK et al. Dialyzer clearances and mass transfer-area coefficients for small solutes at low dialysate flow rates. *ASAIO J* 2006. 52:404-9
37. Sargent JA & Gotch FA. Principles and biophysics of dialysis. In Jacobs C (Eds). *Replacement of Renal Function by Dialysis*. Kluwer: Dordrecht 1996. p.34-102
38. Kindgen-Milles D et al. Treatment of severe hypercalcemia using continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation. *ASAIO J* 2008. 54:442-4
39. Morgera S et al. Metabolic complications during regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis: single-center experience. *Nephron Clin Pract* 2004. 97:c131-6
40. C. Vinsonneau C et al. Épuration extrarénale en réanimation adulte et pédiatrique. Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française (SRLF), avec la participation de la Société française d'anesthésie réanimation (Sfar), du Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques (GFRUP) et de la Société française de dialyse (SFD). *Réanimation* Nov 2014, Volume 23, Issue 6, pp 714-737
41. Kindgen-Milles D et al. Treatment of metabolic alkalosis during continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation. *Int J Artif Organs* 2008. 31:363-6
42. Notice d'utilisation Ci-Ca Dialysate K2 Plus, solution de dialyse avec phosphate pour l'hémodialyse veino-veineuse continue avec anticoagulation au citrate.

43. Collage RD et al. Calcium supplementation during sepsis exacerbates organ failure and mortality via calcium/calmodulin dependent protein kinase signaling. *Crit Care Med* 2013. 41:e352-60
44. Morgan DJ & Ho KM. Profound hypocalcaemia in a patient being anticoagulated with citrate for continuous renal replacement therapy. *Anaesthesia* 2009. 64:1363-6
45. Notice d'utilisation Ci-Ca Dialysate K2, solution de dialyse avec phosphate pour l'hémodialyse veino-veineuse continue avec anticoagulation au citrate.
46. Cosmin A et al. Therapeutic Plasma Exchange (TPE) for Recurrent Clotting During Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT). *Blood Purif* 2010. 27:276
47. Bassi E et al. Recurrent clotting of dialysis filter associated with hypertriglyceridemia induced by propofol. *Am J Kidney Dis* 2014. 63:860-1
48. Sabharwal AK et al. Interaction of calcium with native and decarboxylated human factor X. Effect of proteolysis in the autolysis loop on catalytic efficiency and factor Va binding. *J Biol Chem* 1997. 272:22037-45
49. Slowinski T et al. Recurrent early filter clotting in regional citrate anticoagulated continuous veno-venous hemodialysis (citrate-CVVHD) due to undetected antibodies to heparin-platelet factor 4 complexes. *Crit Care* 2010. 14 Suppl 1:S173
50. Ferguson LM et al. Recurring extracorporeal circuit clotting during continuous renal replacement therapy in fungal sepsis: successful treatment with argatroban. *Am J Med Sci* 2013. 345:256-8
51. Bernard Boneu, Felipe Guerrero. Existe-t-il des différences entre les héparines de bas poids moléculaire ? *Sang Thrombose Vaisseaux* 2006. 18, n° spécial : 6-10
52. Gong D et al. Regional citrate anticoagulation in critically ill patients during continuous blood purification. *Chin Med J (Engl)* 2003. 116:360-3
53. Saner FH et al. Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in liver transplant patients requiring post-operative renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2012. 27:1651-7
54. Balogun RA et al. Regional citrate anticoagulation in critically ill patients with liver and kidney failure. *J Nephrol* 2012. 25:113-9
55. Faybik P et al. Regional citrate anticoagulation in patients with liver failure supported by a molecular adsorbent recirculating system. *Crit Care Med* 2011. 39:273-9
56. Meyers LL et al. Acetaminophen-induced inhibition of hepatic mitochondrial respiration in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988. 93:378-87
57. Piel S et al. Metformin induces lactate production in peripheral blood mononuclear cells and platelets through specific mitochondrial complex I inhibition. *Acta Physiol (Oxf)* 2015. 213:171-80
58. Meier-Kriesche HU et al. Increased total to ionised calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Crit Care Med* 2001. 29:748-52
59. Hetzel GR et al. Citrate plasma levels in patients under regional anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration. *Am J Kidney Dis* 2006. 48:806-11
60. Oudemans-van Straaten HM et al. Clinical review: Anticoagulation for continuous renal replacement therapy - heparin or citrate? *Crit Care* 2011. 15:202
61. P. Ducq, E. Delaporte, Anticoagulation régionale des circuits extracorporels par le citrate. *Réanimation* 2014. 23:618-628
62. Palsson R & Niles JL. Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with a high risk of bleeding. *Kidney Int* 1999. 55:1991-7

Mentions obligatoires

MultiFiltratePRO : Appareil destiné à l'épuration extracorporelle du sang. Pour le traitement, il faut utiliser des consommables avec une durée de vie appropriée pour la durée de la thérapie, voir spécification dans la documentation utilisateur des consommables. Avant utilisation, lire attentivement le manuel d'utilisation. Dispositif médical de classe IIb ; Organisme notifié CE 0123 ; fabricant : Fresenius Medical Care AG & Co.KGaA

Ultraflux® EMiC®2 : Dispositif à usage unique destiné aux traitements de dialyse aiguë pratiqués à l'aide d'un moniteur proposant les techniques d'hémodialyse veineuses en continu (CVVHD) ainsi que la thérapie SLEDD (Slow Extended Daily Dialysis). Avant utilisation, lire attentivement le manuel d'utilisation. Dispositif médical de classe IIb ; Organisme notifié CE 0123 ; fabricant : Fresenius Medical Care AG & Co.KGaA

Ultraflux® AV 400S / 600S / 1000S : Dispositifs à usage unique destinés au traitement de dialyse aiguë, à l'aide d'un moniteur pour les techniques de CVVH, CVVHD et CVVHDF. Avant utilisation, lire attentivement le manuel d'utilisation. Dispositif médical de classe IIb ; Organisme notifié CE 0123 ; fabricant : Fresenius Medical Care AG & Co.KGaA

MultiFiltrate : L'appareil est conçu pour réaliser une purification du sang extracorporelle (dialyse et aphérèse) dans les cliniques et dans le cadre de soins intensifs en particulier. Avant utilisation, lire attentivement le manuel d'utilisation. Dispositif médical de classe IIb ; organisme notifié CE 0123 ; fabricant : Fresenius Medical Care AG & Co.KGaA.

Ci-Ca® Dialysate K2 / K4 : Le Ci-Ca® Dialysate K2 ou K4 doivent être utilisés seulement avec un dispositif dédié à l'hémodialyse continue, prévu pour une anticoagulation au citrate et muni de pompes, pour la perfusion du citrate et du calcium. Avant utilisation, lire attentivement le manuel d'utilisation. Dispositifs médicaux de classe IIb ; Organisme notifié CE 0123 ; fabricant : Fresenius Medical Care AG & Co. KGaA.

Ci-Ca® Dialysate K2 Plus / K4 Plus : Les Ci-Ca® Dialysate K2 Plus ou K4 Plus doivent être utilisés seulement avec un dispositif dédié à l'hémodialyse continue, prévu pour une anticoagulation au citrate et muni de pompes, pour la perfusion du citrate et du calcium. Avant utilisation, lire attentivement le manuel d'utilisation. Dispositifs médicaux de classe IIb ; Organisme notifié CE 0123 ; fabricant : Fresenius Medical Care AG & Co. KGaA.

Citrate de sodium à 4 % : La solution anti-coagulante de citrate de sodium à 4 % (natrii citras 4 %) est uniquement destinée à un usage comme anticoagulant de sang total dans le cadre de processus automatisés d'aphérèse et d'un traitement substitutif rénal continu. Avant utilisation, lire attentivement le manuel d'utilisation. Dispositif médical de classe IIb ; Organisme notifié CE 0123 ; fabricant : FRESENIUS Kabi.AG D-61346 BAD HOMBURG.

Protocole de Traitement

*Des mesures plus régulières peuvent être nécessaires pour des raisons cliniques

Données patient		Données général	
Prénom		<input type="checkbox"/> AV/paed	<input type="checkbox"/> AV400S
Nom		<input type="checkbox"/> EMIC®2	<input type="checkbox"/> P1dry
Date de Naissance		<input type="checkbox"/> Ci-Ca® CWHD	<input type="checkbox"/> Ci-Ca® postCWHD
Début du traitement		<input type="checkbox"/> Post CWHDF	<input type="checkbox"/> Pre-post CWH
fin du traitement		<input type="checkbox"/> Paed. CWHD (AV/paed)	<input type="checkbox"/> MPS/TPE
		<input type="checkbox"/> HP	<input type="checkbox"/> SCUF
Numéro de série du dispositif		Perte de poids visée	
		Perte de poids réalisée	

Inscrire les valeurs régulièrement et les changements de paramètres !

CWHD Ci-Ca® : Démarrer avec un rapport entre débit dialysat / débit sang de : "20:1"
 CWHDF Ci-Ca® post-dilution : Démarrer avec un rapport entre débit dialysat / débit sang de "20:1" et débit de réinjection / débit sang de "10:1"

Date	Heure	Pression artérielle	Pression veineuse	PTM	Débit de réinjection	Débit Dialysat	Débit Sang	Perte de poids patient	Perte de poids réelle	Ratio Citrate/sang	Ratio Calcium/Effluent	Ca. ionisé Postfiltre	Ca. ionisé artériel/ syst émique	pH	BE	Bicar-bonate	Ca Total journalier*	Anticoagulation		Signature		
																		ACT	PTT		Bolus	Infusion

Commentaires:



FRESENIUS MEDICAL CARE

Fresenius Medical Care · Parc Médicis ·
47, Av. des pépinières · 94832 Fresnes Cedex
Téléphone : +33 (0)1.49.84.78.00 · Fax : +33 (0)1.46.15.65.04
www.fmc-ag.com