

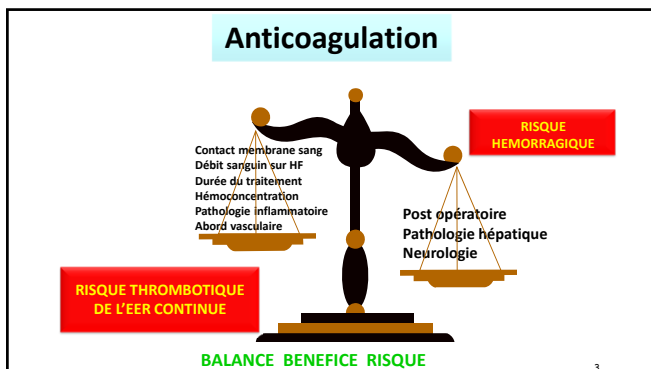
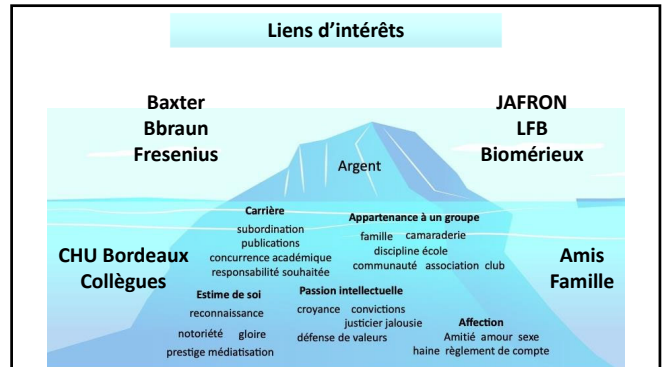


Anticoagulation et EER





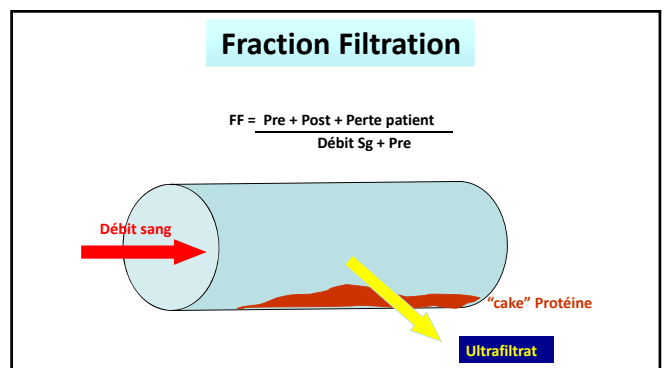
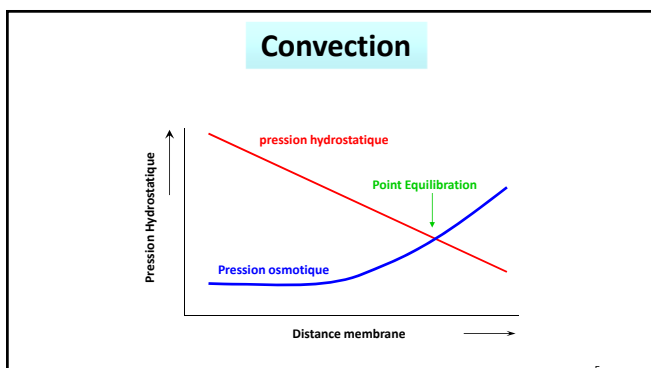

Pr Olivier JOANNES-BOYAU
 Pôle Anesthésie-Réanimation, CHU Bordeaux
 Olivier.joannes-boyau@chu-bordeaux.fr



Coagulation

Origine des thromboses de filtres:

- 50% - KT (insertion, nursing, cause locale...)
- 37% = Coagulopathie
- 13% = Technique

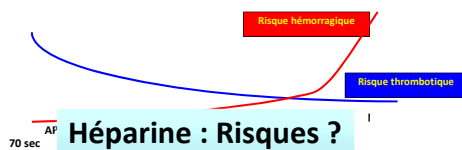
Quel Anticoagulant ?

HEPARINE voie générale

Héparine

Héparine non fractionnée

- Dose ajustée
 - Plaquettes > or < 50.000
 - APTT (TCA) ou héparinémie
 - risque hémorragique
 - Poids corporel
- Co-enzyme : AT souvent diminué chez les patients de réanimation
- Doses = Bolus 15-30 UI/kg puis 5-15 UI/kg/h



Thrombopénie induite par l'héparine

Après 1 semaine.
Thrombocytopénie isolée
Ou associée à des phénomènes de thrombose

Morinière P et al. Blood Purif..

Héparine : les risques ?

N ENGL J MED 359:1 www.NEJM.ORG JULY 3, 2008
Intensity of Renal Support in Critically Ill Patients
with Acute Kidney Injury

The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network*

Anticoagulant — no. of treatments (%)		
None	1736 (54.6)	1666 (59.7)
Heparin	645 (20.3)	530 (19.0)
Citrate	649 (20.4)	495 (17.7)
Other	148 (4.7)	98 (3.5)

Supplementary Table 5. Reported Complications Associated with Study Therapy — All Modalities of Renal Replacement Therapy (RRT) *				
Event	Intensive Management Strategy (N=563)		Less-Intensive Management Strategy (N=581)	
	number (percent)		number (percent)	
Study days	7572		7227	
RRT treatments	6681		4921	
Reported serious adverse events (SAEs)				
Bleeding	7	(1.2)	9	(0.1)
			6	(1.1)
			6	(0.1)
				0.79

Héparine : les risques ?

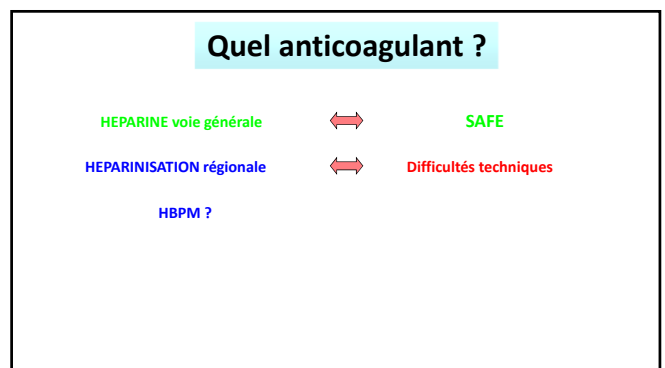
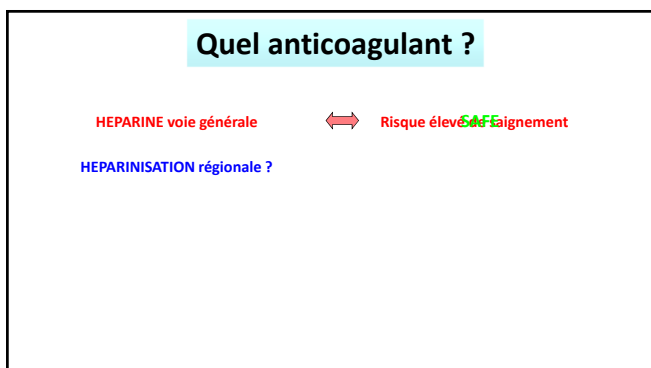
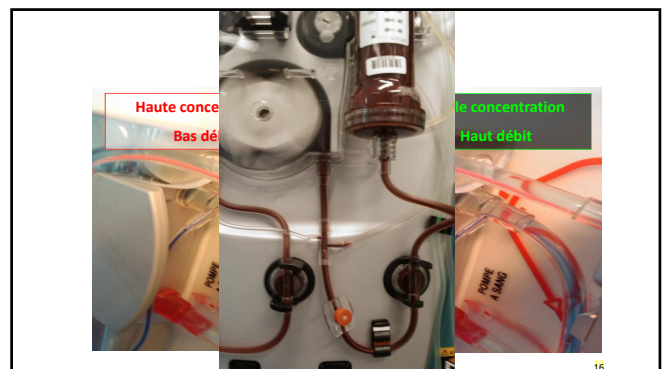
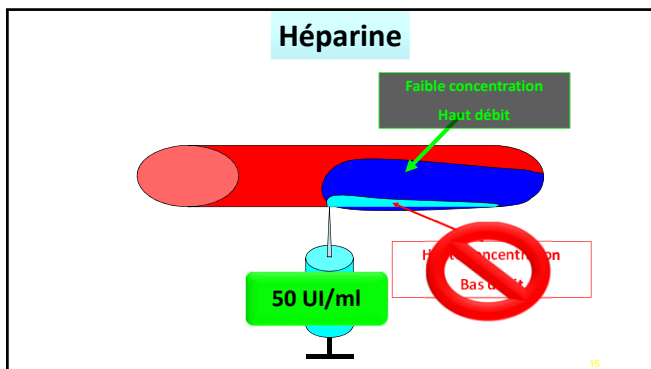
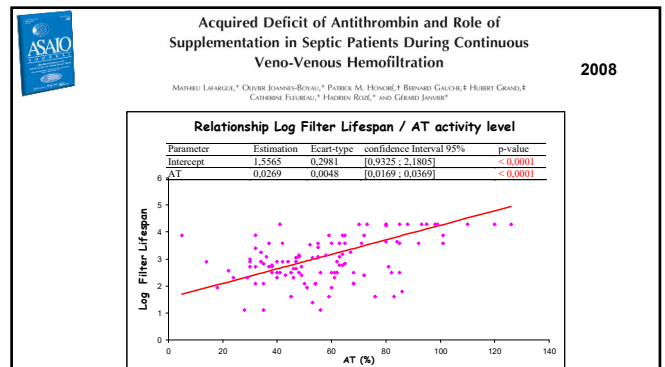
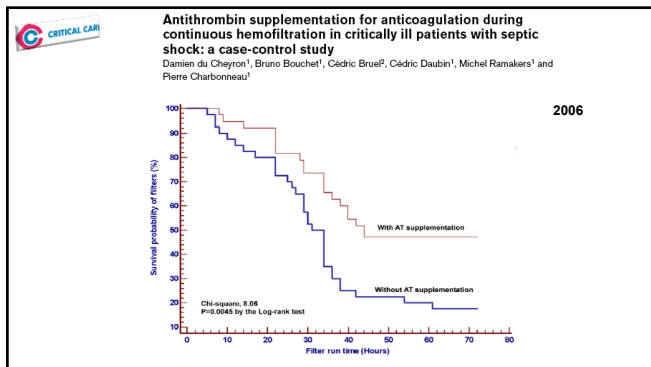
N ENGL J MED 361:17 NEJM.ORG OCTOBER 22, 2009

rium syndrome, one case of cerebral edema, one of rectal bleeding, one of cardiac arrest, and one of too rapid correction of hyponatremia) that were considered by the site investigators to be potentially related to treatment (Table 4). In the lower-intensity group, there were five serious adverse events (three cases of heparin-induced thrombocytopenia, one case of hypoxemia, and one of car-	
Type of a	
Pretilt	0.87
No ar	0.05
Hepa	0.25
Syste	0.52
Other	0.42
One or m	
No. of	0.77
No. of episodes	4 5 —

Héparine

Héparine non fractionnée

- Dose ajustée
 - Plaquettes > or < 50.000
 - APTT (TCA) ou héparinémie
 - risque hémorragique
 - Poids corporel
- Co-enzyme : AT souvent diminué chez les patients de réanimation
- Doses = Bolus 15-30 UI/kg puis 5-15 UI/kg/h



HBPM

- Action anti Xa et moindre action antithrombine
- Réduit le risque hémorragique
- Très utilisées chez l'IRC
- Moins maniables en réanimation
 - surveillance difficile.
 - Accumulation chez l'insuffisant rénal
 - Antagonisation partielle par la protamine

De Pont AC, et al. *Crit Care Med.* 2000
Joannidis M, et al. *Int Care Med.* 2007

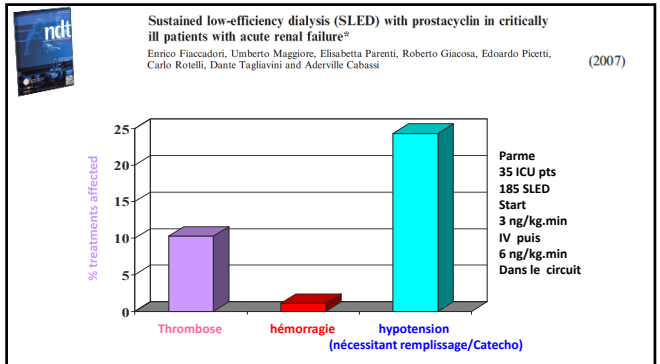
Quel anticoagulant ?

HEPARINE voie générale	↔	SAFE
HEPARINISATION régionale	↔	Difficultés techniques
HBPM	↔	Peu maniable en réa
PROSTACYCLINE ?		

Prostaglandines

Prostacycline (PGI₂)

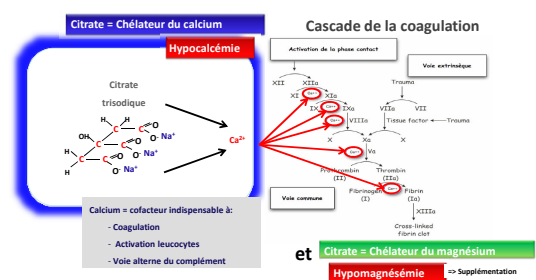
- Antiagrégant.
- Puissante action **vasodilatatrice**.
- En association avec HBPM ou HNF
- **Coût**

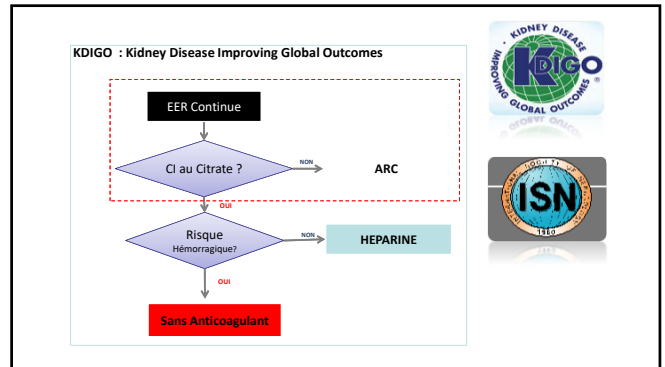
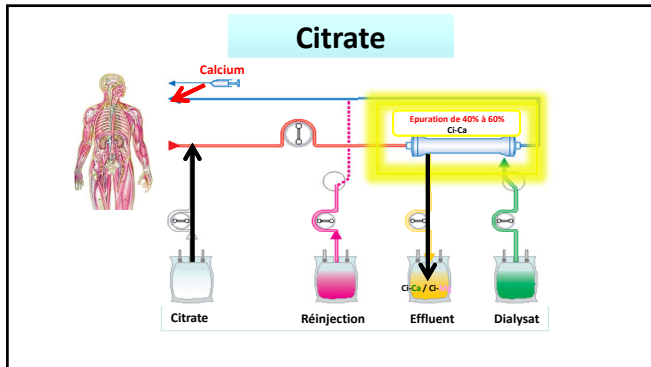


Quel anticoagulant ?

HEPARINE voie générale	↔	SAFE
HEPARINISATION régionale	↔	Difficultés techniques
HBPM	↔	Peu maniable en réa
PROSTACYCLINE	↔	Risque hémorragique ⚠
CITRATE ?		Effets secondaires ⚠

Citrate & Coagulation





Épuration extrarénale en réanimation adulte et pédiatrique.

2014

Champs 2.3 : Anticoagulation

2.3.1 Chez le patient à haut risque hémorragique ou présentant une coagulopathie

2.3.2 Chez le patient à faible risque hémorragique ne nécessitant pas d'anticoagulation systémique

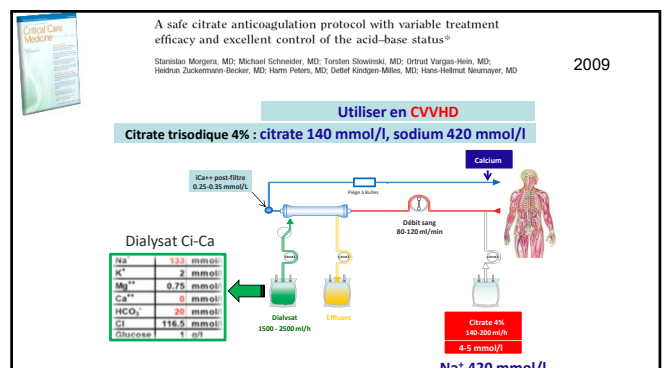
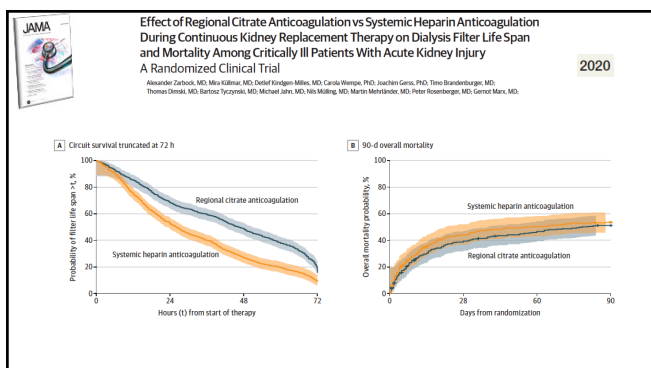
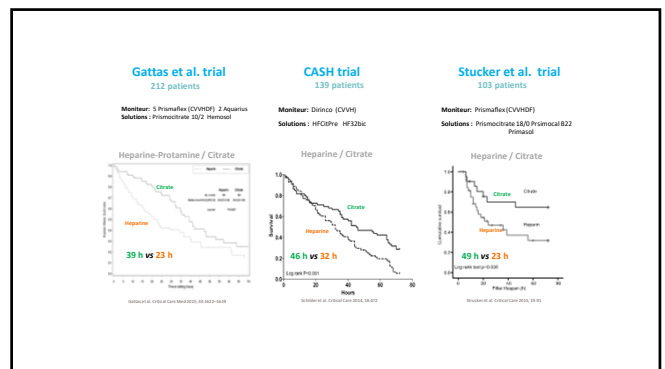
2.3.3 Chez le patient nécessitant une anticoagulation systémique

2.3.1.1 En épuration intermittente, il faut probablement ne pas faire d'anticoagulation systémique. Accord faible

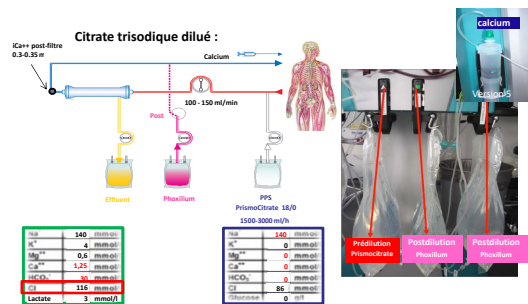
2.3.1.2 En épuration continue, il faut probablement privilégier, sauf contre-indication, le recours à l'anticoagulation régionale au citrate par rapport à l'absence d'anticoagulation. Accord fort

2.3.2.1 En épuration intermittente, il faut probablement privilégier l'héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire par rapport à d'autres anticoagulants systémiques. (Avis d'experts) Accord fort

2.3.2.2 En épuration continue, chez l'adulte, il faut probablement privilégier, sauf contre-indication, l'anticoagulation régionale au citrate, dans le but de prolonger la durée de vie du circuit. Accord faible



Citrate trisodique dilué 18/0



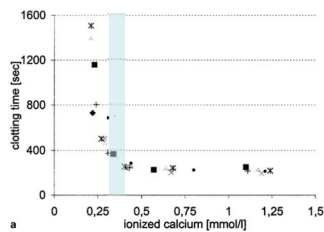
Surveillance indispensable

- pH, Na⁺, Cl⁻ et Bicarbonate
- Calcium Ionisé (entre 1 et 1,1) et Ca total
- Magnésium

Citrate Anticoagulation for Extracorporeal Circuits: Effects on Whole Blood Coagulation Activation and Clot Formation

A. Calatzis¹, M. Toepfer², W. Schramm³, M. Spannagl⁴, H. Schiffl⁵

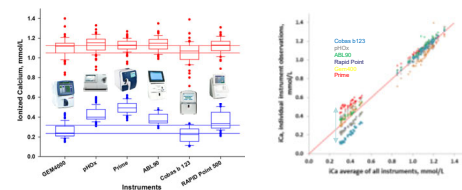
2001



Discrepant post filter ionized calcium concentrations by common blood gas analyzers in CRRT using regional citrate anticoagulation

Patrick Schwarzer¹, Sven-Olaf Kuhn², Sylvia Stracke³, Matthias Gründig⁴, Stephan Knigge⁵, Sören Selleng⁶, Maximilian Helm⁷, Sigun Friesche⁸, Peter Abel⁹, Anders Kalne¹⁰, Matthias Nauck¹¹ and Astrid Petermann¹²

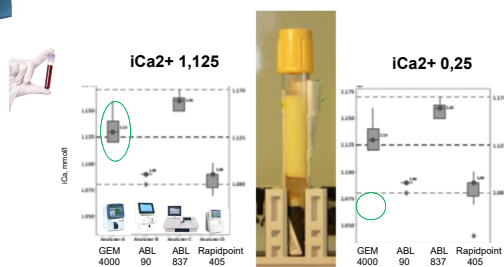
(2015)



Accuracy of commercial blood gas analyzers for monitoring ionized calcium at low concentrations

Paul D'Orazio¹, Helen Visnick, Shankar Balasubramanian

2016

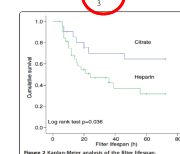


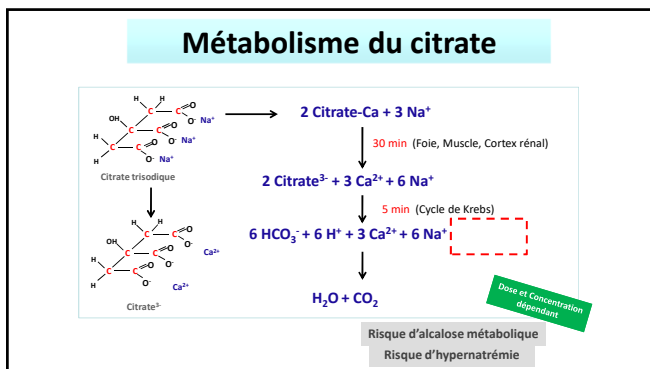
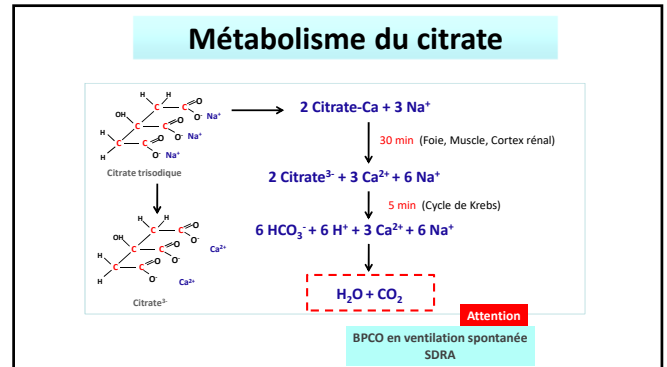
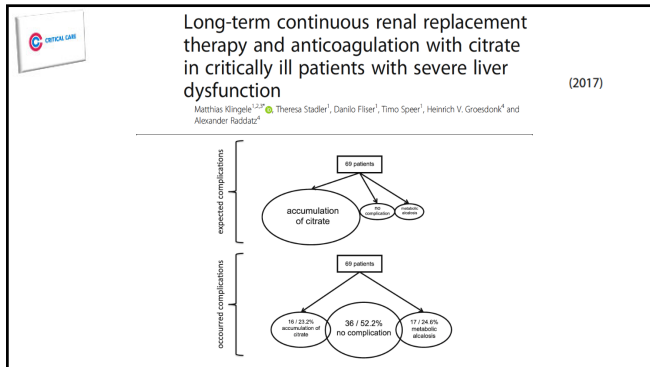
Efficacy and safety of citrate-based anticoagulation compared to heparin in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy: a randomized controlled trial

Fabien Stucke¹, Belen Ponte², James Tataru³, Pierre-Yves Martin⁴, Hannah Wozniak⁵, Jérôme Pugin⁶ and Patrick Saudan⁷

Table 2 Intervention data

Variables	Citrate (n = 54)	Heparin (n = 49)	p
Delivered RRT dose, ml/kg/h	29 (5)	27 (5)	0.005
Effective delivered RRT dose*, ml/kg/h	28 (5)	26 (4)	0.15
Filter lifespan, h	14	28 (2)	0.004
Metabolic disorders	3	0	
Metabolic alkalosis	3	0	





Stewart ?

$$a[\text{H}^+]^4 + b[\text{H}^+]^3 + c[\text{H}^+]^2 + d[\text{H}^+] + e = 0 \quad (10)$$

Where $a = 1$; $b = [\text{SID}^+] + K_a$; $c = (K_a \times ([\text{SID}^+] - [\text{A}_{\text{TOT}}]) - K'_w - K'_1 \times S \times \text{Pco}_2)$; $d = -(K_a \times (K'_w + K'_1 \times S \times \text{Pco}_2) - K'_3 \times K'_1 \times S \times \text{Pco}_2)$; and $e = -K'_3 K'_2 K'_1 S \text{Pco}_2$.

$$\text{pH} = \text{pK}'_1 + \log \frac{[\text{SID}^+] - K'_3 [\text{A}_{\text{TOT}}]/K'_1 + 10^{-\text{pH}}}{S \times \text{Pco}_2}$$

$$\text{SIG} = [\text{SID}^+]_a - [\text{SID}^+]_b = \text{AG} - [\text{A}^-]$$

$$[\text{SID}^+]_b = [\text{HCO}_3^-] + [\text{P}^{\text{X}-}] + [\text{P}^{\text{Y}-}]$$

Stewart ?

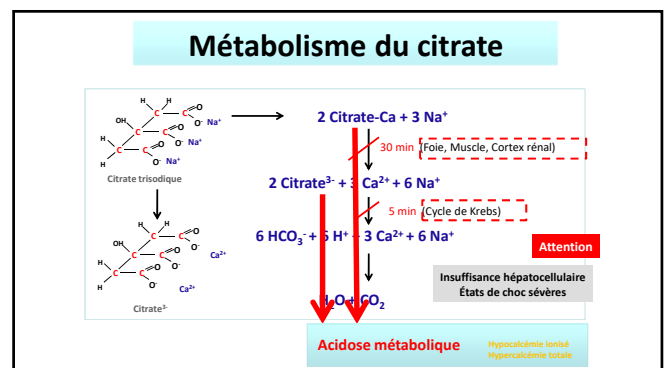
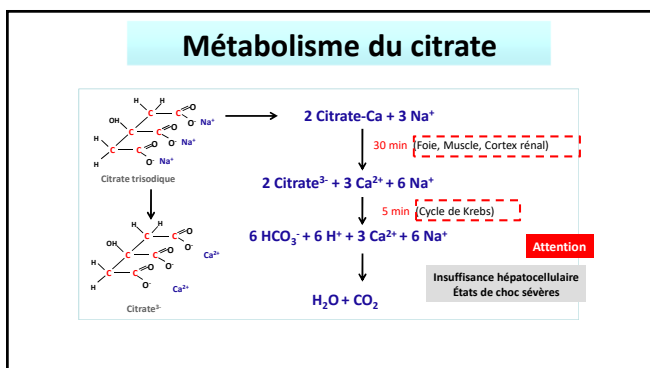
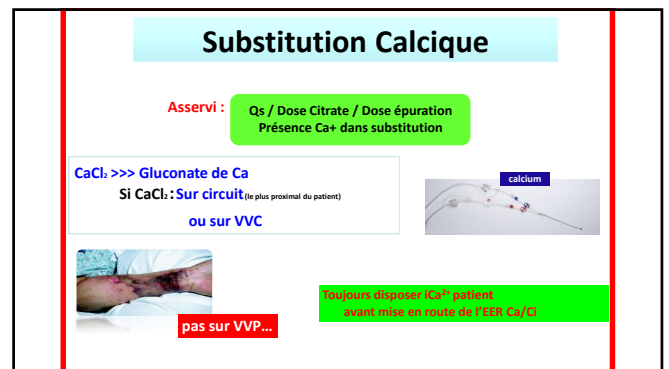
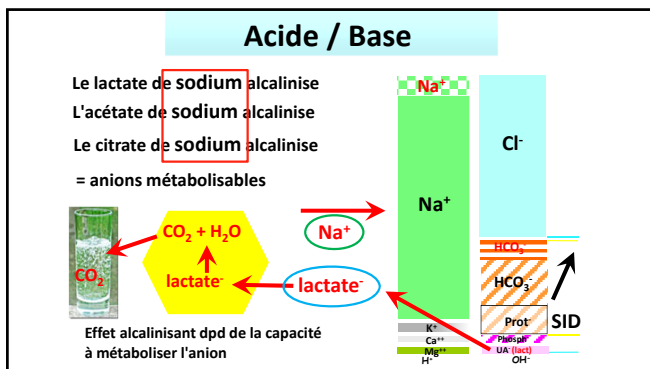
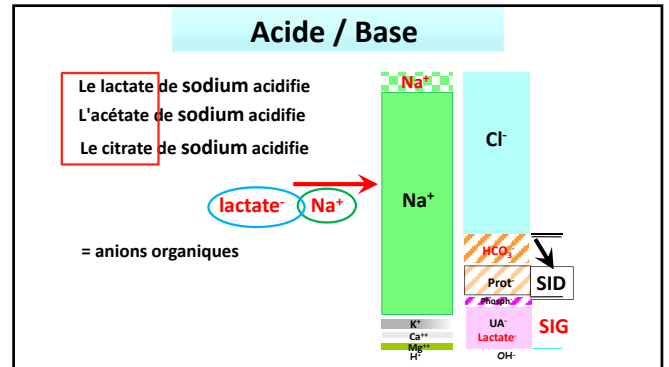
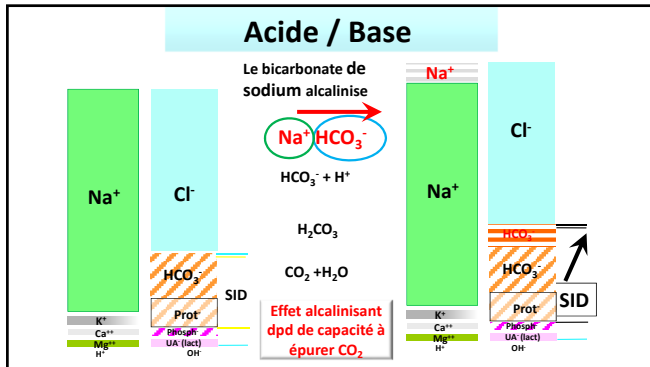
Peut-on faire plus simple ?

Stewart

CATIONS	ANIONS
Na^+ 140	Cl^- 105
	HCO_3^- 25
	Alb
K^+	phosphates
Ca^{2+}	anions indosés (XA- lactate)
Mg^{2+}	

SIDE (between Cl- and HCO3-)
SIDa (between Cl- and Alb)
SIG (between Alb and anions indosés)

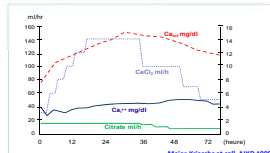
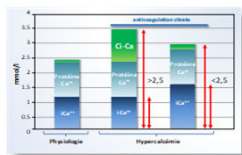
Stewart PA, Resp Physiol 1978; Fencl V, Resp Physiol 1993



Syndrome d'accumulation de citrate

Ca total
Ca ionisé >2,5

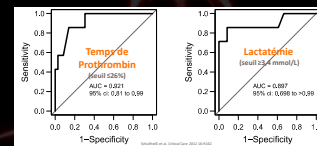
Il est conseillé d'arrêter l'anticoagulation régionale citrate si :
Calcium total > 3 mmol/l
Ratio Calcium total / Calcium ionisé > 2,5



Toute hypo Ca résistante à l'ajout de la supplémentation calcique
=> Dosage Ca Tot/ iCa

Le coté obscur du citrate ..

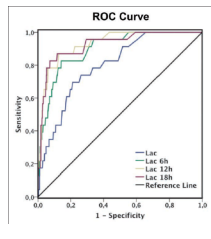
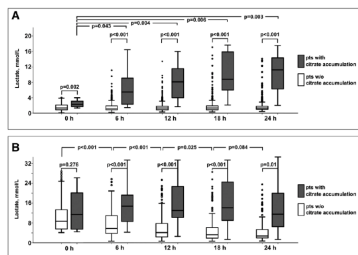
Le syndrome d'accumulation



hépatique

Hyperlactatémie, Lactate Kinetics and Prediction of Citrate Accumulation in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy With Regional Citrate Anticoagulation

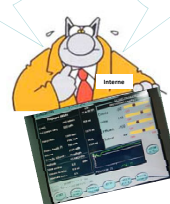
2017



Prescription ?

Je sais pas si c'est la couleur...

... mais je me sens pas bien!



52

Version 20 Février 2022

PROTOCOLE D'ANTICOAGULATION AU CITRATE: GUIDE DE PRESCRIPTION PREMAX

! Faire absolument un prélèvement GDS avant branchement pour corriger la calcémie ionisée du patient (1,1-1,3 mmol/L) !

Matériel et médicaments nécessaires :

- Citrate pour perfusion à la seringue au circuit
- Calcium ionisé sur le patient (voir contrôle ou 3^{ème} voie XT EER)
- Poches de dilution : PHOXILUM
- Poche de Citrate : PREMACO (pour le patient)
- Le calcium (seringue) est OBLIGATOIREMENT du **phosphate de calcium**

Poche de PHOXILUM à la dose de 100 mg de calcium

Poche de PHOXILUM sur les poches Dilution et Réactivation

Sérum de calcium à la dose de la calcémie d'ionisée

Prescription de doses : CVVH

Débit de Post-dilution: 20 mL/h

Débit sans pour FF machine: 100 mL/h

Soit Fraction de filtration calculée: $20 \div 100 = 20\%$

Soit $20\% \times 1.25 = 0.25$

(Augmenter jusqu'à 180 mL/h min)

Dose citrate: 3,2 mmol/L

Compensation calcium: 110% (comprend le calcium injecté par la

seringue et celui présent dans les poches Phoxilum)

Perte de poids horaire: à la discrétion du médecin prescripteur

Version 20 Février 2022

Contrôle Calcémie :

- 30 minutes après le branchement, CONTRÔLE SECURITE, GDS antistil et machine, appel du médecin si **hypercalcémie** (voir tableau ci-dessous)
- Contrôle 2 heures après branchement si **hypercalcémie** (voir tableau ci-dessous)
- Contrôle toutes les 6 heures ensuite, adaptation des réglages selon les tableaux
- Tous les jours Calcium Total et rapport Calcium Total / calcium ionisé + Magnésium

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Si dose de citrate sort de la borne 3 - 4,5 mmol/l → Appel médecin

Prescription	Anticoagulation	Prescription	Anticoagulation
Sang	180 ml/min	Méthode	CIMCal
PPD Citrate	1800 msh	Solution de citrate	Prémiscrurate 1800
Réinjection	2200 msh	Citrate : 18 mmol/l	
Préblv. Liquide Pt	0 msh	Acide citrique : 0 mmol/l	
Effluent	3808 msh	Volume poche : 5000 ml	
Dose Effluent	33 ml/kg/h	Dose de citrate	3.2 mmol/l sang
Dose UFR	20 ml/kg/h	PPD Citrate	1800 msh
Fraction filtration	50 %	Charge Citrate Pt	14.5 mmol/h
		Solution Calcium	Chlorure Ca++ 10%
			Calcium : 458 mmol/l
		Post-réinjection	Calcium : 1.25 mmol/l
		Clamp. Calcium	100 %
		Hémodilution (HCT)	30 %
		Débit sanguin	6.8 msh
		Débit Calcium	8 mmol/h

55



56



57

Version 8 novembre 2018

PROTOCOLE D'ANTICOAGULATION AU CITRATE :

GUIDE DE PRESCRIPTION

MULTIFILTRE (Frésenius)

! Faire absolument un prélèvement GDS avant branchement pour corriger la calcémie ionisée du patient (1,1-1,3 mmol/l) !

Matériels et préparations nécessaires :

- Poches de dialysat CICA plus
- Poches de Citrate trisodique 4% Frésenius
- Le calcium est OBLIGATOIREMENT du chlorure de calcium mis dans un flac de 500 ml de NaCl 114 ampoules de CaCl₂ à 10%

Poche de citrate sur le peson citrate
Poches de dialysat sur les pesons Dialysat
Flac de calcium sur le peson calcium

Prescription de départ : CVVHD (Dialyse continue)

Débit de Dialysat : 30 ml/kg/h
Débit sang : adapté à la dose de dialyse (5%), rapport de 20
 ex : pour 2600 msh → 130 ml/min, pour 2000 msh → 100 ml/min
Dose citrate : 3.2 mmol/l
Dose Calcium : 1.7 mmol/l
Parte de poids horaire : à la discrétion du médecin prescripteur

58



59



60

Optimisation



Optimizing continuous renal replacement therapy in the ICU: a team strategy

Olivier Joannes-Boyau^a, Lionel Velly^a, and Carole Icha^a

2018,

KEY POINTS

- The successful completion of a RRT session is extremely dependent on the team's experience and the involvement of physicians and nurses.
- Organization, training, evaluation and protocols are the key points of the team's efficiency.
- The training should be repeated, including basic principles and more advanced concepts. Simulation will probably become the cornerstone of the training program in the future, especially in ICUs with high nurse's turnover.
- RRT experts and champions should be identified and trained to write protocols, provide hands-on training and evaluate the team's performance.
- This complex approach is now encouraged and facilitated by the implementation of platforms addressing the problem of data collection and management with current machines.

A First Evaluation of OMNI[®], A New Device for Continuous Renal Replacement Therapy

Pierre Schläpfer^{a,b}, Jean-Daniel Durovray^b, Valéry Plouhinec^a, Cristiano Chiappa^a, Rinaldo Bellomo^c, Antoine Schneider^a

2017

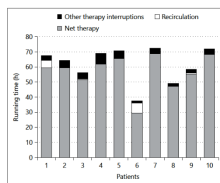


Fig. 1. Therapy running time.

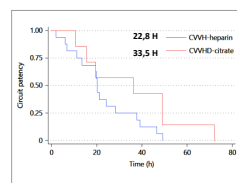


Fig. 2. Survival curves for circuit lifespan.

The Novel PrisMax Continuous Renal Replacement Therapy System in a Multinational, Multicentre Pilot Setting

Marcus Broman^a, Max Bell^{b,c}, Olivier Joannes-Boyau^d, Claudio Ronco^{a,e}

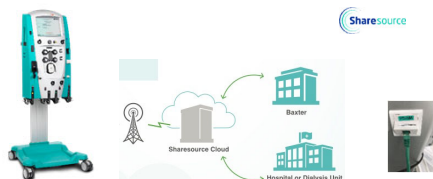
2018,

Table 1. Comparison of key parameters between the previous Prismaflex system and the novel PrisMax system

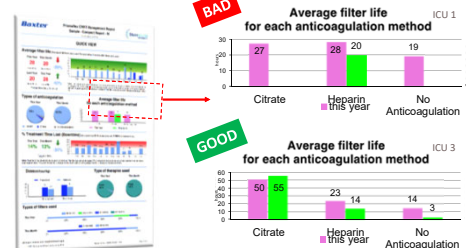
	Prismaflex	PrisMax	Significance level, p value
Priming time, min	35.27±119.58 n = 4,230	24.07±43.03 n = 305	0.4156
Filter life span, h	25.76±22.51 n = 4,181	32.12±29.83 n = 305	0.0007
Blood pump stops, min	34.12±254.37 n = 4,181	6.56±9.54 n = 305	<0.0001
Bag time change, min	1.66±1.17 n = 3,640	0.82±0.31 n = 283	<0.0001
Alarms informational, n	15.62±22.64 n = 4,181	11.97±8.64 n = 305	<0.0001
Alarms malfunction, n	0.90±2.11 n = 4,181	0.22±0.70 n = 305	<0.0001

Evaluation

DOWNTIME

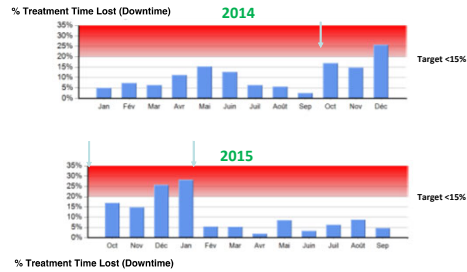


Le citrate ne fait pas tout...



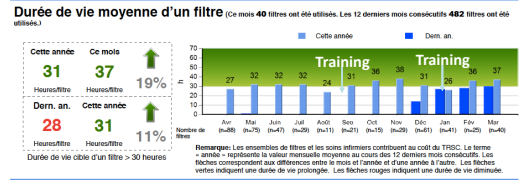
Optimisation

Marseille



Optimisation

Bordeaux



FRENCHIES study
FRENCH Citrate and Heparin In Extra-renal Support
 Lionel Velly, Carole Ichi, Olivier Joannes-Boyau, Julien Pottecher, Thomas Rimmelé, Romain Deranzy, Olivier Langeron



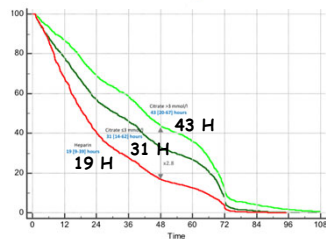
78 Réas



FRENCHIES study

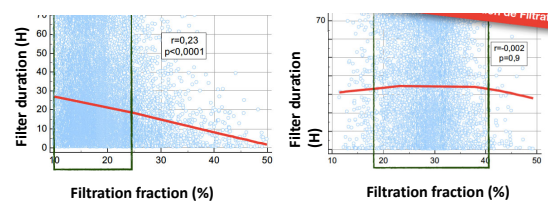
FRENCHIES study

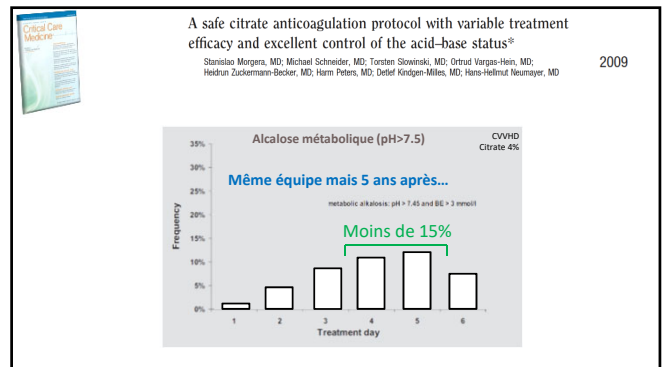
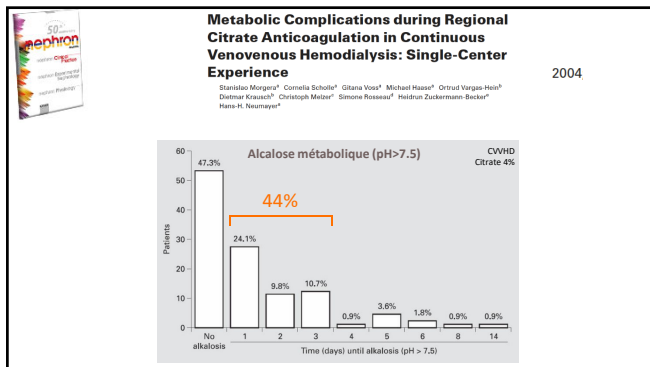
Circuit life span



FRENCHIES study

3 dernières années, environ 30 000 traitements





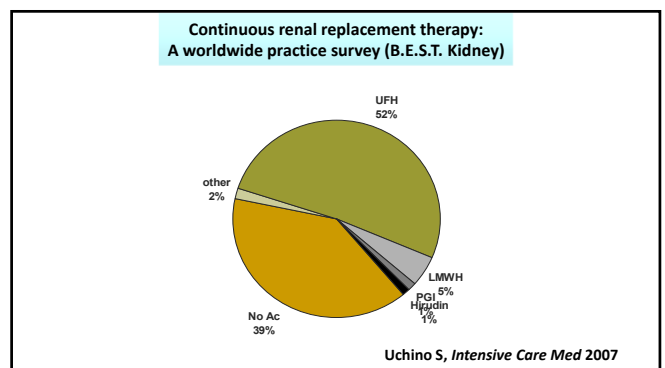
Quel anticoagulant ?

HEPARINE voie générale	↔	SAFE
HEPARINISATION régionale	↔	Difficultés techniques
HBPM	↔	Peu maniable en réa
PROSTACYCLINE	↔	Risque hémorragique ⚠ Effets secondaires ⚠
CITRATE	↔	anticoagulant de choix en réanimation MAIS...
Sans Anticoagulation ?		

- Sans Anticoagulation : Modalités**
- L' hémofiltration avec prédilution
 - Le rinçage répété du circuit
 - L' anticoagulation régionale par citrate ?

Quel anticoagulant ?

HEPARINE voie générale	↔	SAFE
HEPARINISATION régionale	↔	Difficultés techniques
HBPM	↔	Peu maniable en réa
PROSTACYCLINE	↔	Risque hémorragique ⚠ Effets secondaires ⚠
CITRATE	↔	anticoagulant de choix en réanimation MAIS...
Sans Anticoagulation	↔	Si risque hémorragique



CONCLUSION

- Ne représente qu' 1/3 des causes de thromboses
- Gestion optimale des autres facteurs
- Difficulté accrue dans le sepsis
- Surveiller l'AT et le fibrinogène
- Privilégier l' anticoagulation:
 - A demi-vie courte
 - Antagonisable
 - Fonction des habitudes de service

Conclusion

- Le citrate une anticoagulation « métabolique »

➤ **Le citrate est une anticoagulation régionale...aux conséquences métaboliques générales**

- FORMATION +++