

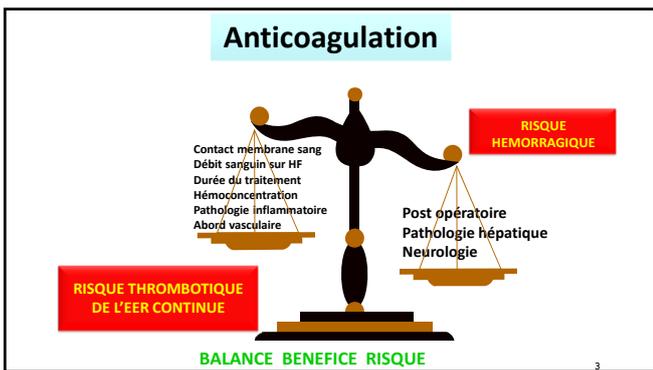
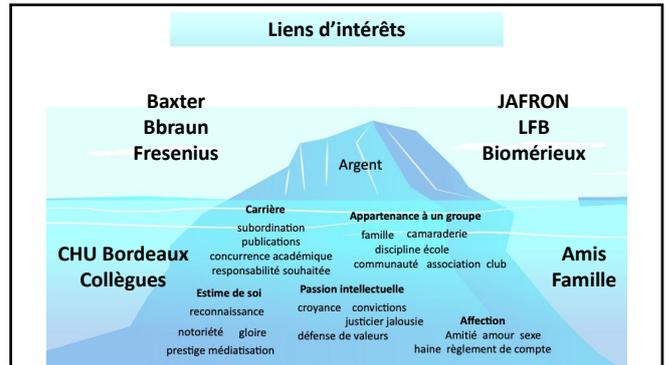
Anticoagulation et EER







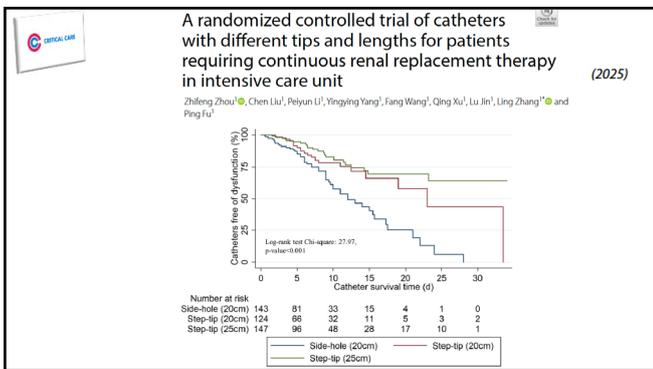
Pr Olivier JOANNES-BOYAU
Pôle Anesthésie-Réanimation, CHU Bordeaux
Olivier.joannes-boyau@chu-bordeaux.fr



Coagulation

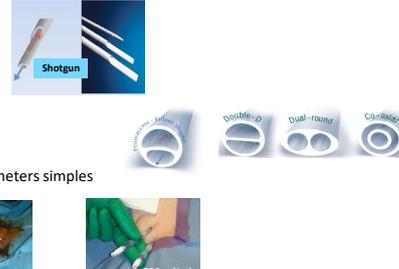
Origine des thromboses de filtres:

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

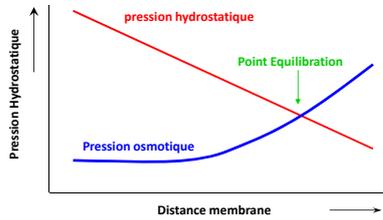
Catheters

- Type:**
 - Trous latéraux
 - Baïonnette
 - Canon de fusil
- Structure interne:**
 - Double ou deux catheters simples



Flow rates: 200-250 ml/min, 500 ml/min

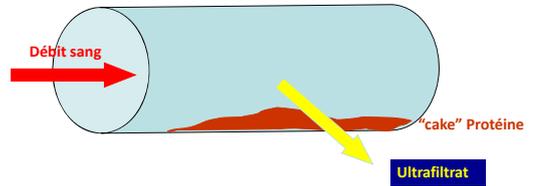
Convection



7

Fraction Filtration

$$FF = \frac{\text{Pre} + \text{Post} + \text{Perte patient}}{\text{Débit Sg} + \text{Pre}}$$



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

Héparine : Risques ?



Thrombopénie induite par l'héparine

Moriniere P et al. Blood Purif.

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

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)	88 (3.5)

Event	Intensive Management Strategy (n=563)		Less-Intensive Management Strategy (n=581)		P-Value
	number	(percent)	number	(percent)	
Study days	7572		7227		
RRT treatments	6681		4921		
Reported serious adverse events (SAEs)					
Bleeding	7	(1.2)	9	(0.3)	0.79

Héparine : les risques ?

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

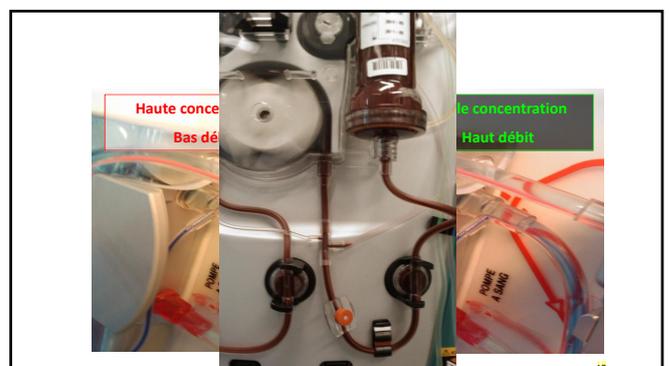
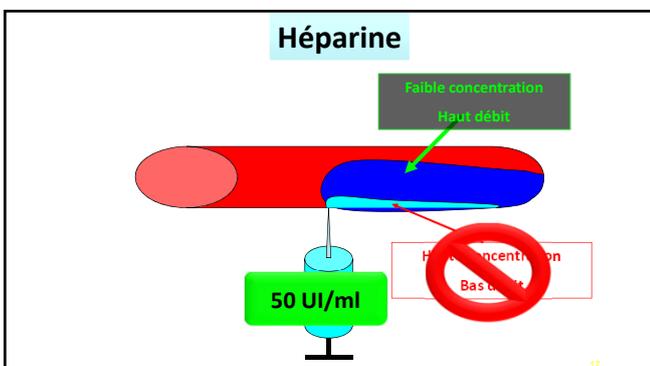
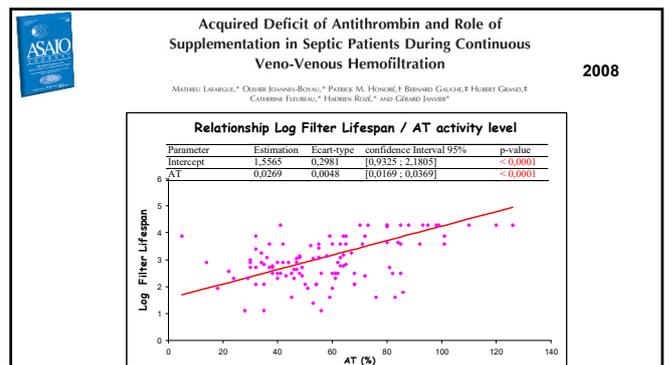
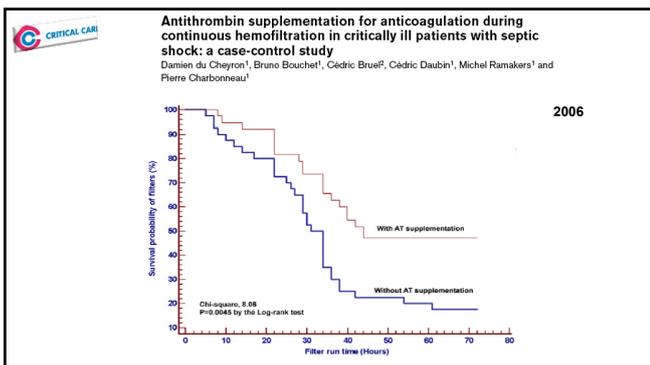
rium syndrome, one case of cerebral edema, **one** of rectal bleeding, one of cardiac arrest, and one of too rapid correction of hyponatremia) that were considered by the site investigators to be potentially related to treatment (Table 4). In the lower-intensity group, there were five serious adverse events (three cases of heparin-induced thrombocytopenia, one case of hypoxemia, and one of car-

Type of a	No. of episodes	0.87
Prefilt	4	0.05
No ar	5	0.25
Heps	—	0.52
Syste	—	0.42
Other	—	0.77
One or m	—	—
No. of	—	—
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



Quel anticoagulant ?

HEPARINE voie générale ↔ Risque élevé de saignement
 HEPARINISATION régionale ?

Quel anticoagulant ?

HEPARINE voie générale ↔ SAFE
 HEPARINISATION régionale ↔ Difficultés techniques
 HBPM ?

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

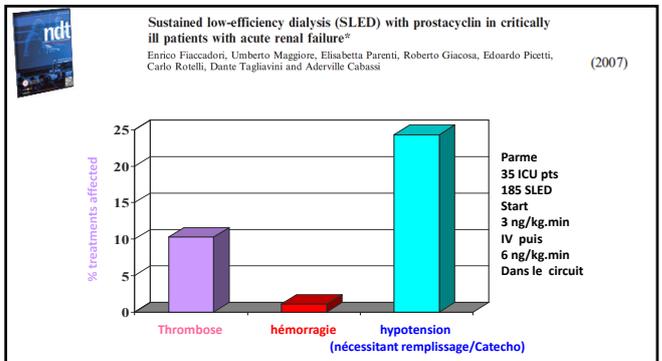
Quel anticoagulant ?

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

Prostaglandines

Prostacycline (PGI2)

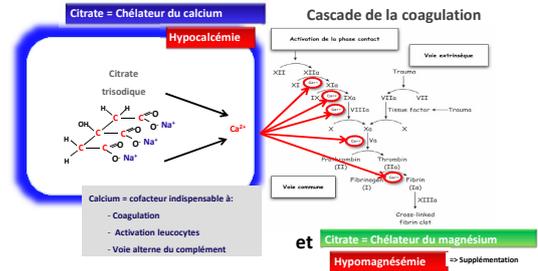
- Antiagrégant.
- Puissante action vasodilatatrice.
- En association avec HBPM ou HNF
- Coût



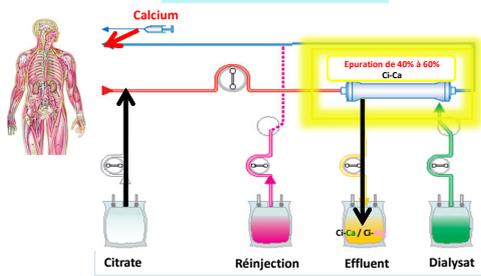
Quel anticoagulant ?

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

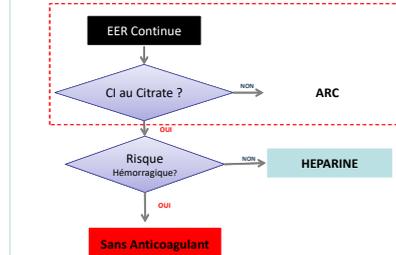
Citrate & Coagulation



Citrate



KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes



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

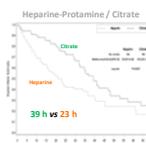
2.3.2.1 En épuration intermittente, il faut probablement privilégier l'héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire par rapport à d'autres anticoagulants systémiques. (Avis d'experts) Accord fort

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

Gattas et al. trial

212 patients

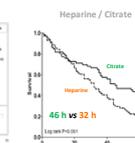
Moniteur: S Primolite (CVVHD) 2 Aquarius Solutions / PrismoClear 320 Prismo



CASH trial

135 patients

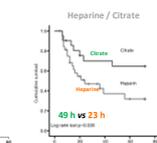
Moniteur: Driico (CVVH) Solutions: HFCitro HF3206

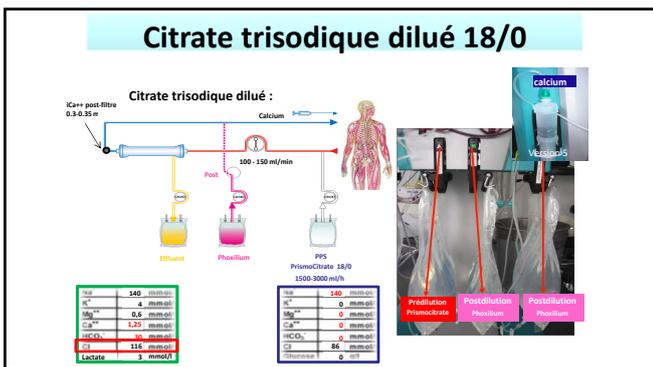
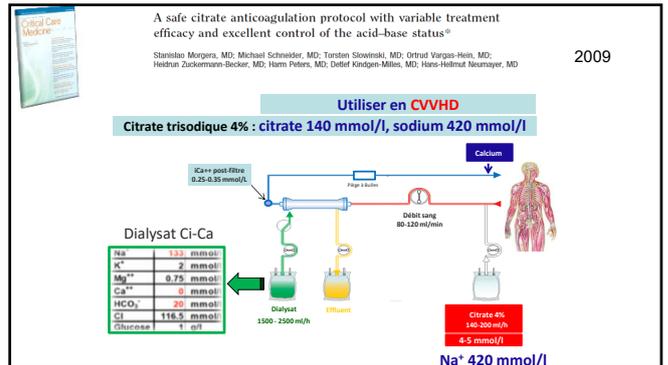
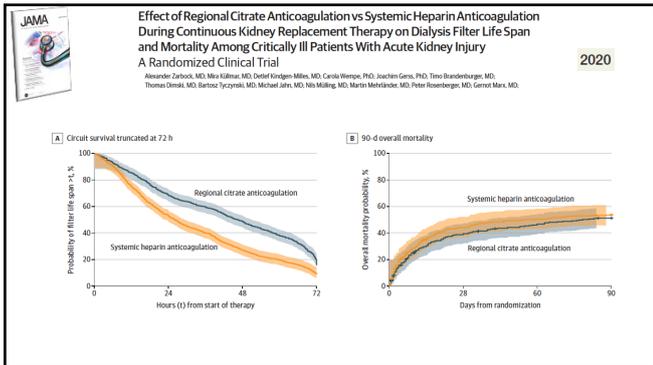


Stucker et al. trial

103 patients

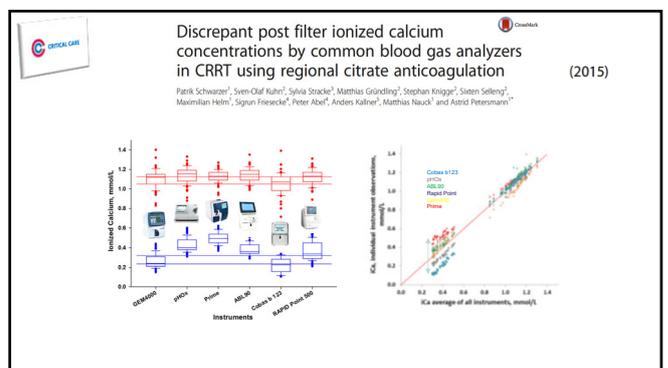
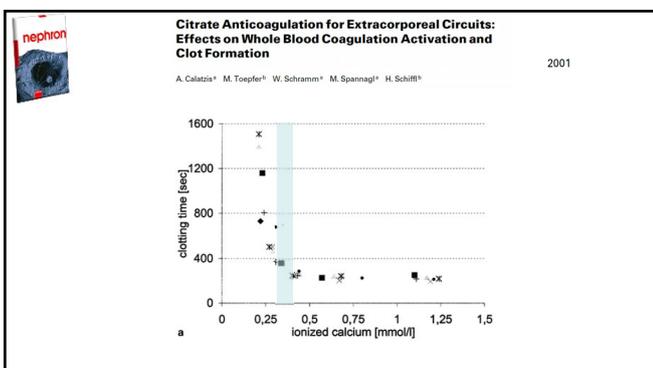
Moniteur: PrismoClear (CVVHD) Solutions: PrismoClear 320 Prismo

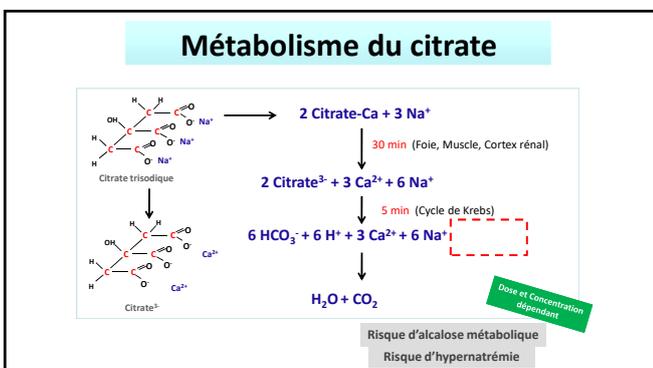
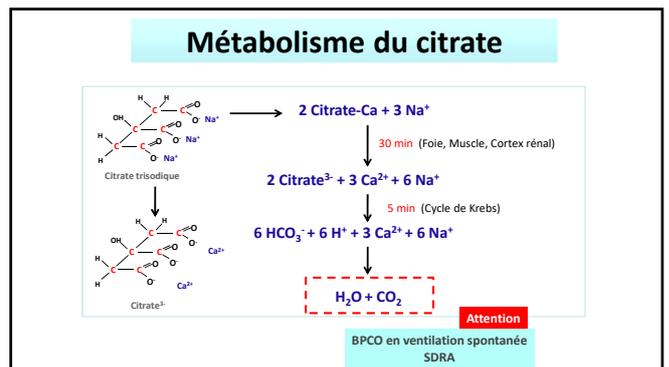
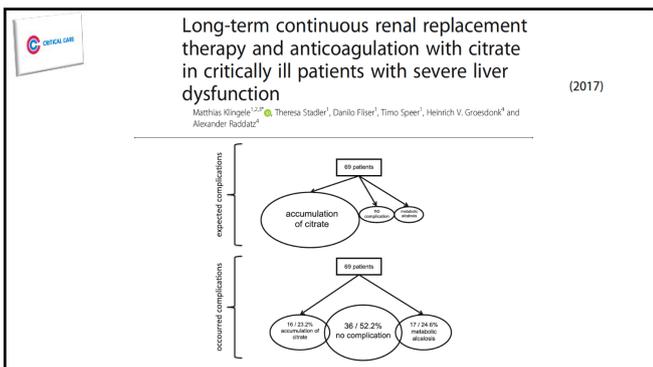
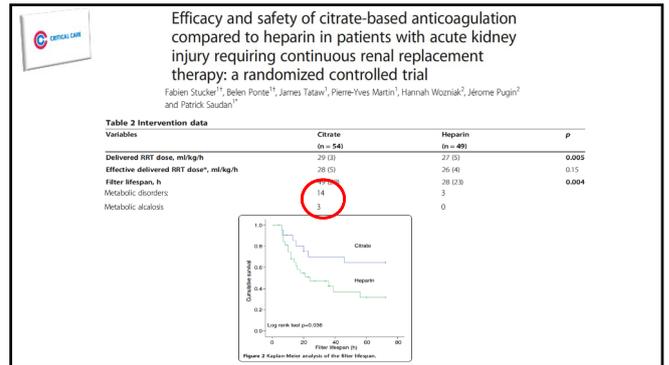
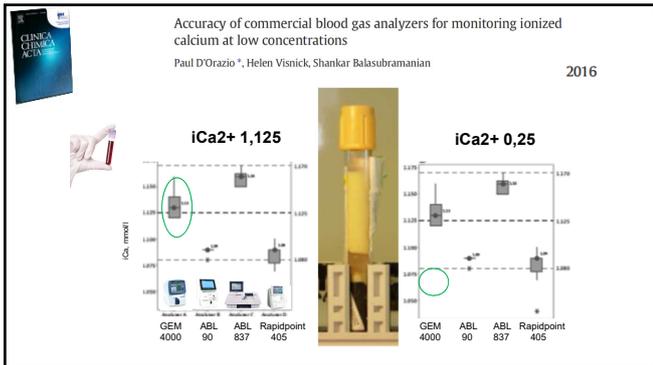




Surveillance indispensable

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





Stewart ?

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

Where $a = 1$; $b = [SID^+] + K_a$; $c = [K_s \times ([SID^+] - [A_{TOT}]) - K'_a - K'_1 \times S \times Pco_2]$; $d = -[K_s \times (K'_a + K'_1 \times S \times Pco_2) - K_3 \times K'_1 \times S \times Pco_2]$; and $e = -K_a K_3 K'_1 S Pco_2$.

$pH = pK'_1 + \log \frac{[SID^+] - K_a [A_{TOT}] / K_a + 10^{-pH}}{S \times Pco_2}$

$[SID^+]_a = [HCO_3^-] + [P^{X-}] + [Pi^{Y-}]$

$SIG = [SID^+]_a - [SID^+]_e = AG - [A^-]$

Stewart ?

Peut-on faire plus simple ?

Stewart

CATIONS	ANIONS
Na ⁺ 140	Cl ⁻ 105
	HCO ₃ ⁻ 25
	Alb
	anions indosés (XA- lactate)
K ⁺	
Ca ⁺⁺	
Mg ⁺⁺	

SIDe
SIDa
SIG

Stewart PA, Resp Physiol 1976; Fencl V, Resp Physiol 1993

Acide / Base

Le bicarbonate de sodium alcalinise

$\text{Na}^+ \text{HCO}_3^-$

$\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$

Effet alcalinisant d'après la capacité à épurer CO₂

Acide / Base

Le lactate de sodium acidifie
L'acétate de sodium acidifie
Le citrate de sodium acidifie

= anions organiques

lactate⁻ Na⁺

Acide / Base

Le lactate de sodium alcalinise
L'acétate de sodium alcalinise
Le citrate de sodium alcalinise

= anions métabolisables

CO₂ + H₂O → lactate⁻ → Na⁺

Effet alcalinisant d'après la capacité à métaboliser l'anion

Substitution Calcique

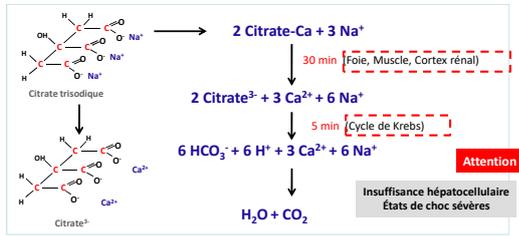
Asservi : Qs / Dose Citrate / Dose épuration
Présence Ca⁺⁺ dans substitution

CaCl₂ >>> Gluconate de Ca
Si CaCl₂ : Sur circuit (le plus proximal du patient) ou sur VVC

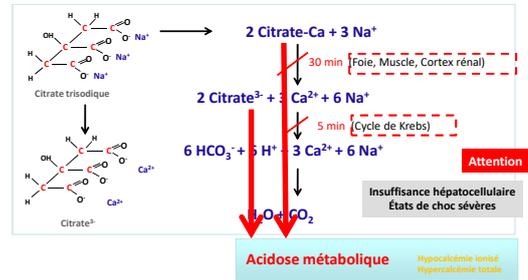
pas sur VVP...

Attention à l'épuration de Ca⁺⁺ patient
éviter ainsi un trouble de l'AR (Ca⁺⁺)

Métabolisme du citrate



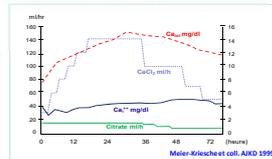
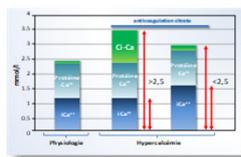
Métabolisme du citrate



Syndrome d'accumulation de citrate

Ca total >2,5
Ca ionisé >2,5

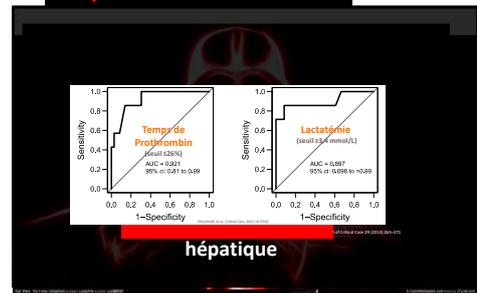
Il est conseillé d'arrêter l'anticoagulation régionale citrate si :
Calcium total > 3 mmol/l
Ratio Calcium total / Calcium ionisé > 2,5



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

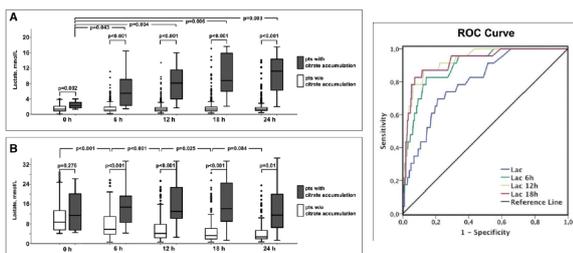
Le côté obscur du citrate ..

Le syndrome d'accumulation



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

2017



Prescription ?



Version 20 Février 2022

PROTOCOLE D'ANTICOAGULATION AU CITRATE
GUIDE DE PRESCRIPTION PRISMAX

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

Matériel et préparation nécessaires :

- Ligne calcium pour infu la seringue au circuit
- Calcium ionisé sur patient (100 centimètres de 20^{ème} voie KT EER)
- Poche de compensation: PHOXILUM
- Poche de Citrate: PRISMAX
- Le calcium (seringue) est OBLIGATOIREMENT du **citrate de calcium**

Poche de PHOXILUM ou de CITRATE sur le même PPS
Poche de PHOXILUM sur les mêmes filtres et évacuation
Sérum de calcium à la place de la sérum d'albumine

Prescription de départ: CVVH

Débit de Post-filtration: 20 ml/kg/h

Débit sang, pour FF machine: 300 ml/min

Soit Fraction de filtration calcium: **2,4 x Dose de citrate: 40% (0,96 ml/h)**

(Augmenter jusqu'à 180 ml/min max)

Dose citrate: 3,2 mmol/l

Compensation calcium: 110% (comprend le calcium injecté par la seringue et celui présent dans les poches Phoxilum)

Parte de poids horaire: à la discrétion du médecin prescripteur

Version 20 Février 2022

Contrôle Calcémie :

- 30 minutes après le branchement, **CONTROLE SECURITE**, GDS arrêté et machine, appel du médecin si **anomalies de programmation** patient
- Contrôle 2 heures après branchement si **anomalies de programmation** (DS et FF machine), appel médecin si résultats de **contrôle et normal**
- Contrôle toutes les 8 heures ensuite, adaptation des réglages selon les tableaux
- Tous les jours Calcium Total et rapport Calcium Total / calcium ionisé + Magnésium

Calcium ionisé post-branchement	Débit citrate guide de programmation
0,3 < Ca ²⁺ < 0,4	Pas de changement
Ca ²⁺ > 0,4	Augmenter le débit de citrate de 0,2 mmol/L
Ca ²⁺ < 0,3	Diminuer le débit de citrate de 0,2 mmol/L

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

Calcium ionisé plasmatique patient	Compensation Calcium
Ca ²⁺ < 0,85 mmol/L	10 ml gluconate de calcium à 10% (appel Médecin)
0,85 < Ca ²⁺ < 0,95 mmol/L	Augmenter de 20%
0,95 < Ca ²⁺ < 1 mmol/L	Augmenter de 10%
1 < Ca ²⁺ < 1,25 mmol/L	Pas de changement
1,25 < Ca ²⁺ < 1,4 mmol/L	Diminuer de 10%
1,4 < Ca ²⁺ < 1,6 mmol/L	Diminuer de 20%
1,6 < Ca ²⁺	Stop Compensation Calcium (appel Médecin)

Supplémentation de Ca²⁺ sur la borne 30 - 40%
 0,3 augmentations successives de la compensation Ca²⁺ → **Appel Médecin**

Patient pH control:
Objectif pH : 7,35 < pH < 7,5 → Si le pH sort des bornes appel médecin

Si **Acidose** → bilan hépatique et le rapport Calcium Total / Calcium Ionisé.
 Si bilan hépatique perturbé ou Rapport Ca²⁺/Ca²⁺ > 2,5 = Syndrome d'accumulation du citrate, **ARRÊT** du citrate, poursuivre EER.
 Si **Alcalose** → Dose de Citrate trop élevée, diminuer la dose de citrate.
 Annexe prescription fonction du poids

Prescription	Anticoagulation	Prescription	Anticoagulation
Gang	160 ml/min	Méthode	Citraté
PPS Citrate	1600 ml/h	Solution de citrate	Prismocitrate 180 Citrate : 18 mmol/l Aide citrique : 0 mmol/l Volume poche : 5000 ml
Réinjection	2200 ml/h	Dose de citrate	3,2 mmol/l sang
Préflv. liquide Pt	PRE 0 %	PPS Citrate	1900 ml/h
Effluent	3800 ml/h	Charge Citrate Pt	14,2 mmol/h
Dose Effluent	33 ml/kg/h	Solution Calcium	Chloreure Ca++ 10% Calcium : 456 mmol/l
Dose UFR	26 ml/kg/h	Post-réinjection	Calcium : 1,25 mmol/l
Fraction filtration	50 %	Comp. Calcium	100 %
		Hémostasie (CHCT)	30 %
		Débit seringue	0,6 ml/h
		Débit Calcium	3,7 mmol/h

Prescription	Anticoagulation	Prescription	Anticoagulation
Gang	180 ml/min	Méthode	Citraté
PPS Citrate	1820 ml/h	Solution de citrate	Prismocitrate 180 Citrate : 18 mmol/l Aide citrique : 0 mmol/l Volume poche : 5000 ml
Réinjection	2500 ml/h	Dose de citrate	3,2 mmol/l sang
Préflv. liquide Pt	PRE 0 %	PPS Citrate	1920 ml/h
Effluent	4430 ml/h	Charge Citrate Pt	17,7 mmol/h
Dose Effluent	38 ml/kg/h	Solution Calcium	Chloreure Ca++ 10% Calcium : 456 mmol/l
Dose UFR	30 ml/kg/h	Post-réinjection	Calcium : 1,25 mmol/l
Fraction filtration	49 %	Comp. Calcium	100 %
		Hémostasie (CHCT)	30 %
		Débit seringue	0,6 ml/h
		Débit Calcium	4,9 mmol/h



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) !

Matériel et préparation nécessaires :

- Poches de dialysat CDS plus
- Poche de Citrate trisocique 4% Frésenius
- Le calcium est OBLIGATOIREMENT du **chlorure de calcium** dans un flacon de 500 ml de NaCl (14 ampoules de CaCl₂ à 10%)

Poche de citrate sur le poids calcium
Poche de dialysat sur les poches dialysat
Prix de calcium sur le poids calcium

Prescription de départ: CVVHD (Dialyse continue)

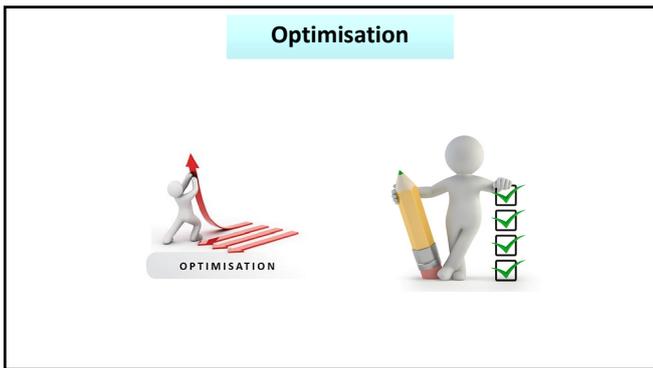
Débit de Dialysat: 30 ml/kg/h

Débit sang: adapté à la dose de dialyse (8%), rapport de 20
 ex : pour 2600 ml/h → 130 ml/min, pour 2000 ml/h → 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



Optimizing continuous renal replacement therapy in the ICU: a team strategy 2018,
 Olivier Joannes-Boyau^a, Lionel Velty^b, and Carole Ichaï^a

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 2017
 Pierre Schläpfer^{a,b}, Jean-Daniel Durovray^b, Valéry Plouhinec^a, Cristiano Chiappa^a, Rinaldo Bellomo^a, Antoine Schneider^a

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 2018,
 Marcus Broman^a, Max Bell^{b,c}, Olivier Joannes-Boyau^d, Claudio Ronco^{a,f}

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	24.07±43.03	0.4156
Mean ± SD per filter	n = 4,230	n = 305	
Filter life-span, h	25.76±22.51	32.12±29.83	0.0007
Mean ± SD per filter	n = 4,181	n = 305	
Blood pump stops, min	34.12±254.37	6.56±9.54	<0.0001
Mean ± SD per filter	n = 4,181	n = 305	
Bag time change, min	1.66±1.17	0.82±0.31	<0.0001
Mean ± SD per filter	n = 3,640	n = 283	
Alarms informational, n	15.62±22.64	11.97±8.64	<0.0001
Mean ± SD per filter	n = 4,181	n = 305	
Alarms malfunction, n	0.90±2.11	0.22±0.70	<0.0001
Mean ± SD per filter	n = 4,181	n = 305	

Evaluation

DOWNTIME

Sharesource

Le citrate ne fait pas tout...

BAD

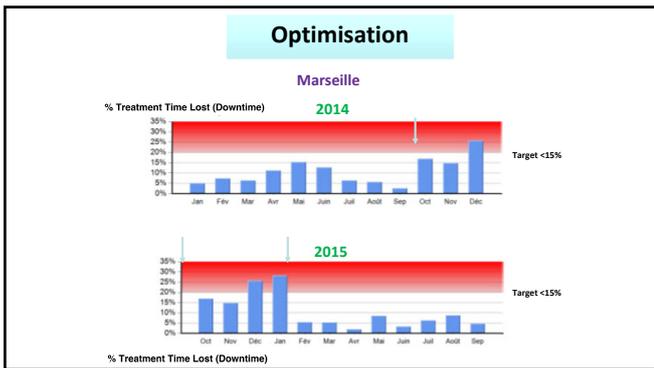
Average filter life for each anticoagulation method ICU 1

Method	Value
Citrate	27
Heparin this year	28
No Anticoagulation	20

GOOD

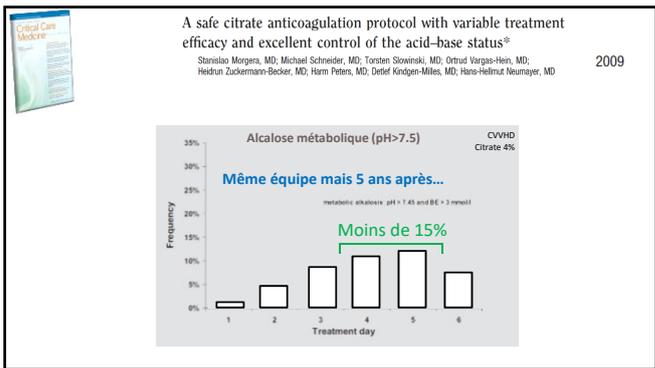
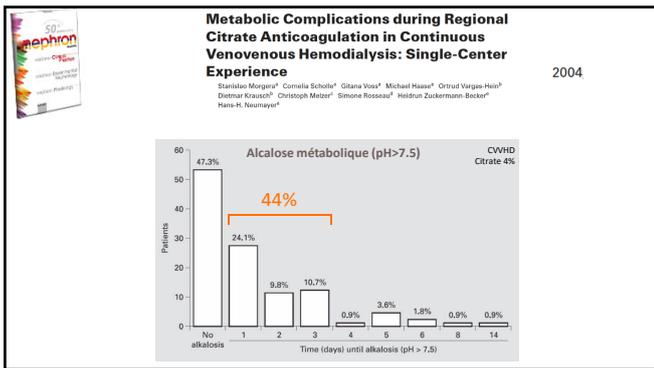
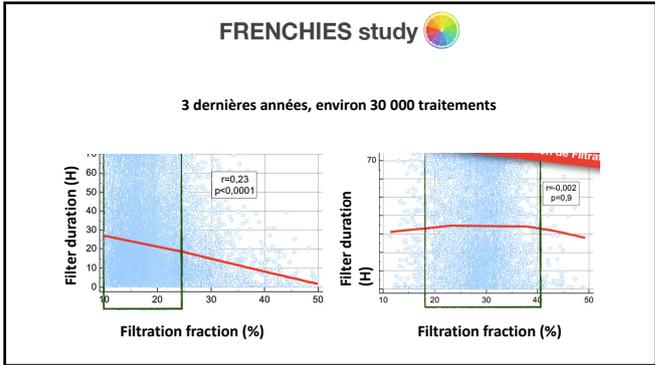
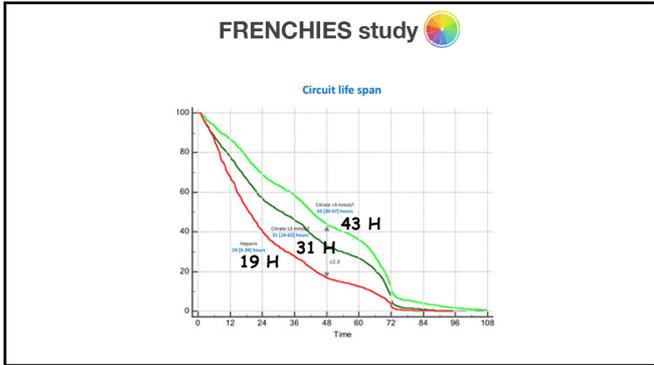
Average filter life for each anticoagulation method ICU 3

Method	Value
Citrate	50
Heparin this year	56
No Anticoagulation	23



FRENCHIES study
FRENch Citrate and Heparin In Extra-renal Support
 Lionel Velly, Carole Ikhai, Olivier Joannes-Boyau, Julien Pottecher, Thomas Rimmelé, Román Deraroy, Oskar Langeron





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 ?		

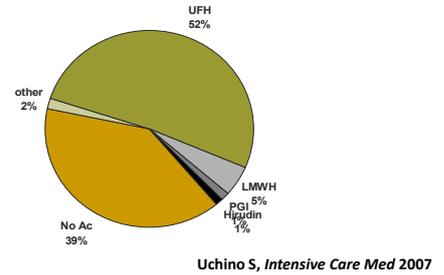
Sans Anticoagulation : Modalités

- 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

Continuous renal replacement therapy: A worldwide practice survey (B.E.S.T. Kidney)



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 +++