



Anticoagulation régionale au citrate en plasmaphérèse pédiatrique

Société Française d'Hémaphérèse
-Symposium INFOMED-
11 Décembre 2014, Paris

Dr Arnaud Garnier
Service de Néphrologie Pédiatrique
Hôpital des Enfants, CHU Purpan, Toulouse

Unité de Dialyse Pédiatrique



Hôpital des Enfants, CHU Purpan, Toulouse

Unité de Dialyse Pédiatrique

- **Patients de 0 à 18 ans:**
 - Épuration extra-rénale:
 - Hémodialyse intermittente (et DP)
 - Hémofiltration continue en Réanimation
 - Aphérèses thérapeutiques:
 - Plasmaphérèse et LDL aphaérèse (filtration)
 - Immunoadsorption (filtration)

Unité de Dialyse Pédiatrique



Unité de Dialyse Pédiatrique



Matériel

Plasma et LDL aphérèses



- Infomed, HF440
- Depuis 2009
- Techniques multiples
 - Aphérèses
 - Hémofiltration
- 5ème pompe dédiée au citrate

Plasma et LDL aphérèses



- Infomed, HF440
- Séparation plasma par filtration
- Adaptée à la **pédiatrie**
 - Miniaturisation des lignes à sang
 - Large gamme de filtres

Immunoadsorption



- Fresenius, Art/Adasorb
- Depuis 2010
- Séparation plasma par filtration
- Adsorption sur colonnes A réutilisables (x10)

Anticoagulation en plasmaphérèse

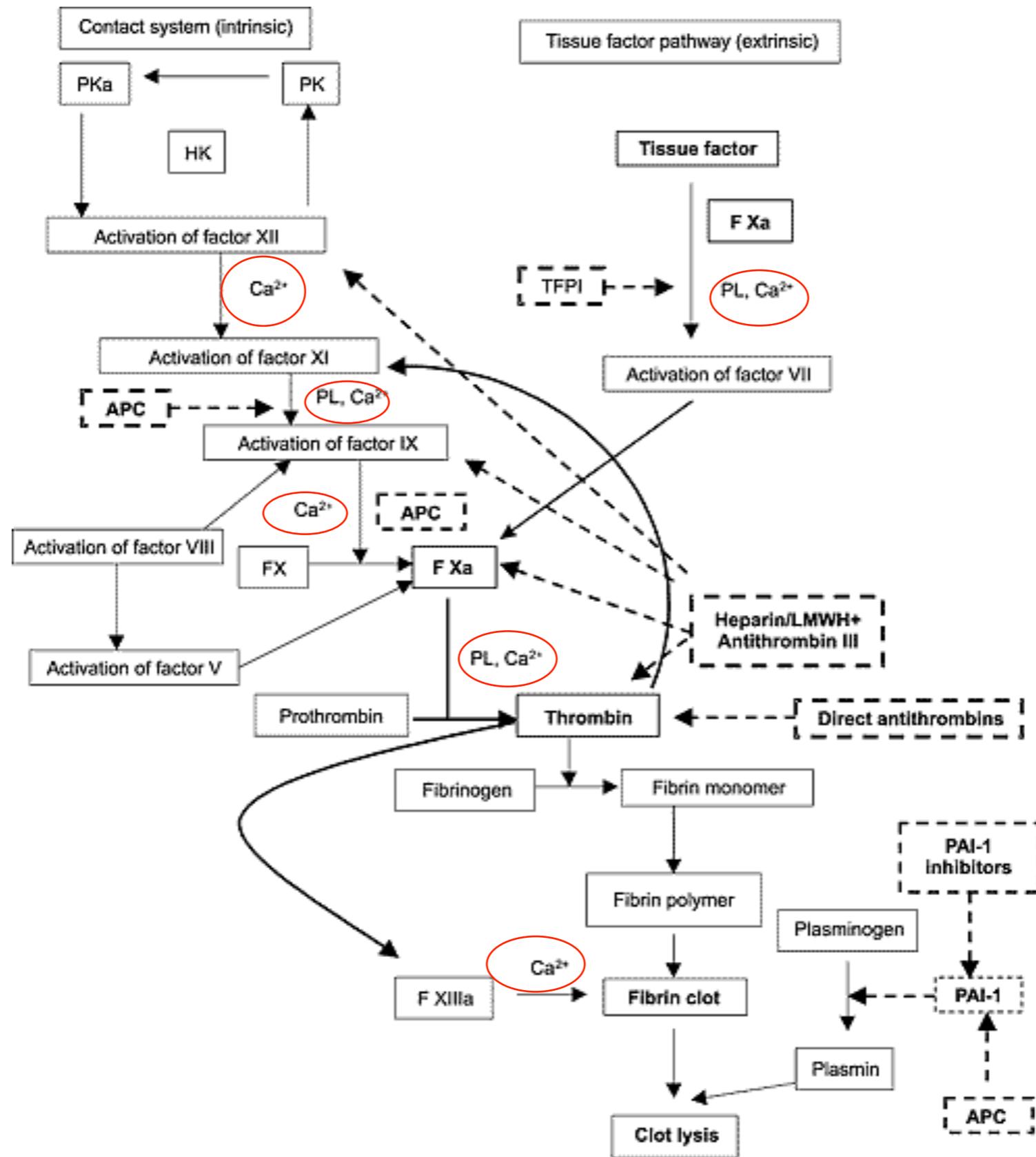
- Empêcher la formation de **caillots**
 - plasmafiltre, bol veineux
- Améliorer la **biocompatibilité** des membranes
- **Modalités**
 - Héparine (HNF continue, HBPM)+++
 - Citrate
 - SANS anticoagulation

Anticoagulation en plasmaphérèse

- Risques liés aux Héparines
 - **Hémorragique+++**
 - Immuno-allergique (thrombopénie)
 - Manipulation difficile pour patients de Réanimation
- Intérêt d'une anticoagulation régionale du circuit par **citrate**
- Usage peu répandu en **Pédiatrie** (sauf cytaphérèses)

Mécanisme d'action du citrate

- Puissant chélateur du calcium, cofacteur indispensable de:
 - Cascade de la coagulation
 - Agrégation plaquettaire
 - Activation leucocytaire, cascade du Complément
- !!! Chélate aussi:
 - Magnésium+++
 - Aluminium, Fer, Manganèse, Cuivre.....



Mécanisme d'action du citrate

- Injection de citrate (**ACD-A**) à l'entrée du circuit sanguin entraînant une **hypocalcémie** profonde.
- Blocage de la cascade de la coagulation et de l'agrégation plaquettaire
- Restauration de la calcémie par perfusion de chlorure de calcium à la sortie du circuit sanguin.
- Anticoagulation isolée (=régionale) du circuit

Pediatr Nephrol (2011) 26:127–132

DOI 10.1007/s00467-010-1658-z

ORIGINAL ARTICLE

Regional citrate anticoagulation—a safe and effective procedure in pediatric apheresis therapy

Martin Kreuzer • Thurid Ahlenstiel •

Nele Kanzelmeyer • Jochen H. H. Ehrich • Lars Pape

Table 1 Patient characteristics

| Patient | Age (years) | Sex | BSA (m ²) | Method | Sessions | Indication for RCA | Renal failure |
|---------|-------------|-----|-----------------------|--------|----------|----------------------------------|---------------|
| 1 | 8 | ♀ | 0.87 | IMA | 9 | Adsorber specification | Yes |
| 2 | 14 | ♂ | 0.86 | IMA | 10 | Adsorber specification | Yes |
| 3 | 7 | ♀ | 0.90 | LDLA | 44 | Punctation side bleeding | No |
| 4 | 12 | ♂ | 0.99 | PX | 6 | Overt diffuse bleeding | Yes |
| 5 | 8 | ♀ | 0.82 | PX | 3 | Heparin induced thrombocytopenia | No |

RCA, Regional citrate anticoagulation; IMA, immunoadsorption; LDLA, low-density lipoprotein apheresis; PX, plasmapheresis; BSA, body surface area

Table 1 Patient characteristics

| Patient | Age (years) | Sex | BSA (m ²) | Method | Sessions | Indication for RCA | Renal failure |
|---------|-------------|-----|-----------------------|--------|----------|----------------------------------|---------------|
| 1 | 8 | ♀ | 0.87 | IMA | 9 | Adsorber specification | Yes |
| 2 | 14 | ♂ | 0.86 | IMA | 10 | Adsorber specification | Yes |
| 3 | 7 | ♀ | 0.90 | LDLA | 44 | Punctation side bleeding | No |
| 4 | 12 | ♂ | 0.99 | PX | 6 | Overt diffuse bleeding | Yes |
| 5 | 8 | ♀ | 0.82 | PX | 3 | Heparin induced thrombocytopenia | No |

RCA, Regional citrate anticoagulation; IMA, immunoadsorption; LDLA, low-density lipoprotein apheresis; PX, plasmapheresis; BSA, body surface area

| Patient | 3% Citrate 3% flow (% of blood flow) | Post-filter ionized Ca (mmol/l) |
|---------|---|------------------------------------|
| 1 | 3.8±0.6 | 0.18±0.05 |
| 2 | 3.6±0.5 | 0.23±0.05 |
| 3 | 2.8±0.2 | 0.23±0.05 |
| 4 | 3.3±0.4 | 0.28±0.07 |
| 5 | 3.5±0.3 | 0.29±0.09 |

Data are given as the mean ± standard deviation (SD)

| Patient | 3% Citrate 3% flow (% of blood flow) | Post-filter ionized Ca (mmol/l) |
|---------|---|------------------------------------|
| 1 | 3.8±0.6 | 0.18±0.05 |
| 2 | 3.6±0.5 | 0.23±0.05 |
| 3 | 2.8±0.2 | 0.23±0.05 |
| 4 | 3.3±0.4 | 0.28±0.07 |
| 5 | 3.5±0.3 | 0.29±0.09 |

Data are given as the mean ± standard deviation (SD)

| Patient | Intracorporeal (patient) ionized calcium ^a (mmol/l) | Intravenous calcium substitution ^a (mmol/m ² /h) | Calcium gluconate 10% flow ^b (% of citrate 3% flow) |
|---------|---|---|---|
| 1 | 1.06 (1.00–1.38) | 2.3 (1.1–4.8) | 0.11±0.03 |
| 2 | 1.23 (1.01–1.44) | 1.7 (0.3–2.5) | 0.09±0.03 |
| 3 | 1.20 (1.12–1.78) | 1.6 (0.6–2.6) | 0.18±0.07 |
| 4 | 1.15 (0.80–1.64) | 7.0 (5.5–7.8) | 0.30±0.06 |
| 5 | 1.12 (1.00–1.33) | 8.9 (5.6–9.0) | 0.63±0.06 |

Mise en place d'un protocole citrate

- 1er tests courant 2012
- Systématisation en 10/12 pour:
 - Majorité aphérèses thérapeutiques
 - Certaines hémodilutions continues
- Différents protocoles en fonction de la thérapie

Solutés utilisés

- Citrate = ACD-A (Poches de 1L)
 - Citrate de Sodium: 22g/L
 - Acide citrique 7,1g/L
 - Glucose monohydraté 24,5g/L
 - Soit un équivalent citrate=113 mmol/L et **Na+=224 mmol/L**
- Chlorure de Calcium 10%
 - 10ml=1g=4,6 mmol
 - utilisé pur ou dilué

Plasmaphéreses/ LDL-Aphéreses

- ACD-A
 - Seule anticoagulation (pas sérum hépariné pour rincer les lignes)
 - Débit ACD-A asservi au débit sanguin (exprimé en %)
 - 4% par défaut
 - Objectif: calcémie ionisée post filtre (0,2 à 0,3 mmol/L)
- Chlorure de Calcium 10% pur
 - Débit asservi à l'ACD-A (exprimé en ml/L d'ACD-A)
 - 50ml/L par défaut
 - Objectif: calcémie ionisée patient « normale »
 - Contrôlée sur les premières séances sur prélèvement périphérique

Immunoadsorption

- Anticoagulation MIXTE
 - HNF (10UI/kg/h) pour optimiser la régénération des colonnes A
 - Débit ACD-A asservi au débit sanguin (exprimé en %)
 - 3% par défaut
 - Objectif: calcémie ionisée post filtre (0,3 à 0,4 mmol/L)
- Chlorure de Calcium 10%
 - Débit **NON** asservi à l'ACD-A
 - 1 ampoule de 10ml diluée au 1/2 par heure de traitement
 - Objectif: calcémie ionisée patient « normale »
 - Contrôlée sur les premières séances sur prélèvement périphérique

Schéma d'étude

- Analyse rétrospective:
 - Toutes les séances d'aphérèses thérapeutiques entre 10/12 et 10/14
 - Unité de Dialyse ou en Réanimation pédiatrique
 - Logiciel de dialyse/aphérèse (Medware, Sined)+ dossier patient
 - Reprise données relatives à l'anticoagulation et à ses possibles complications

Patients

- **15 patients, 227 séances**
- Age (médiane): 17 ans [0,1-22]
- Poids (médiane): 48 [2,6-74]
- 113 EP ou LDL aphaérèse, 114 IA
- Nombre de séances/patient (médiane): 10 [1-74]
- **Indications aux aphaérèses thérapeutiques**
 - Néphrologiques/Transplantation (8 patients)
 - Neurologiques++ (6 patients)
 - Hypercholestérolémie familiale homozygote (1 patient)

Patients

| Patient | Age (années) | Poids (kgs) | Indication TRT | Méthode | Nbre séances |
|---------|--------------|-------------|--------------------------------------|---------|--------------|
| 1 | 12 | 40 | Récidive SNCR (greffe rénale) | EP | 74 |
| 2 | 17 | 74 | Hypercholestérolémie familiale | LDL | 27 |
| 3 | 4 | 17 | Rejet humoral (greffe rénale) | IA | 4 |
| 4 | 15 | 60 | SNCR (reins natifs) | IA | 12 |
| 5 | 2 | 13 | Encéphalite subaigue | EP | 5 |
| 6 | 0,1 | 2,6 | Suspicion SHUa | EP | 2 |
| 7 | 15 | 36 | Suspicion rejet humoral (greffe) | EP | 1 |
| 8 | 15 | 49 | Rejet humoral (greffe cardiaque) | IA | 7 |
| 9 | 17 | 64 | Récidive SNCR (greffe rénale) | IA | 41 |
| 10 | 13 | 35 | Syndrome de Devic | IA | 11 |
| 11 | 16 | 57 | Névrite optique rétrobulbaire | IA | 10 |
| 12 | 22 | nd | Méningo-encéphalite disséminée aigue | EP | 2 |
| 13 | 17 | 48 | Désimmunisation HLA avant greffe | IA | 11 |
| 14 | 11 | 54 | Syndrome de Guillain-Barré | EP/IA | 2/10 |
| 15 | 3 | 14 | Myélite auto immune | IA | 8 |

Caractéristiques séances

| | Débit Sang (ml/min) | Masses plasmatiques traitées | Durée moyenne (min) |
|---------------------|------------------------|---------------------------------|------------------------|
| EP | 150 [50-150] | 1,6 [0,9-1,9] | 88 [48-107] |
| LDL aphérèse | 150 | 1,5 | nd |
| IA | 150 [50-200] | 2,3 [0,68-3] | 236 [98-467] |

Anticoagulation

| | EP | LDL aphérèse | IA |
|------------------------|----------|-----------------|-----------|
| héparine: n (%) | 16 (18%) | 27 (90%) | 0 |
| ACD-A: n (%) | 70 (82%) | 3 (10%) | 4 (3%) |
| mlxte: n (%) | | | 110 (97%) |

Nombre de séance par type d'anticoagulation et d'aphérèse

Anticoagulation

| | EP | LDL aphérèse | IA |
|------------------------|----------|-----------------|-----------|
| héparine: n (%) | 16 (18%) | 27 (90%) | 0 |
| ACD-A: n (%) | 70 (82%) | 3 (10%) | 4 (3%) |
| mlxte: n (%) | | | 110 (97%) |

Nombre de séance par type d'anticoagulation et d'aphérèse

Anticoagulation

| | % ACD-A | HNF (UI/k/h) | Perte circuit | complications hémorragique | complications du citrate |
|----------------------|---------|--------------|---------------|----------------------------|--------------------------|
| ACD-A (n=77) | 4 | 0 | 3 (4%) | 0 | 0 |
| mlxte (n=110) | 3 [2-4] | 10 | 3 (2,7%) | 0 | 10 (9%) |

Anticoagulation

| | % ACD-A | HNF (UI/k/h) | Perte circuit | complications hémorragique | complications du citrate |
|----------------------|---------|--------------|---------------|----------------------------|--------------------------|
| ACD-A (n=77) | 4 | 0 | 3 (4%) | 0 | 0 |
| mlxte (n=110) | 3 [2-4] | 10 | 3 (2,7%) | 0 | 10 (9%) |

- Hypocalcémie non symptomatique x10
- Biais de prélèvements?

Conclusions

- **ACD-A utilisable dans tout type d'aphérèse par filtration**
 - seul (EP et LDL aphérèses)
 - en association avec HNF (IA)
 - Doses standardisées efficaces
 - 4% du débit sang pour EP et LDL, 3% pour IA
- Très peu de pertes de circuit
- Profil de tolérance très bon