



# Manifestations, gestion et traitement de l'hypocalcémie induite par le citrate pendant une aphérèse

Dr Pascale Poullin  
Service d'Hémaphérèse  
CHU Hôpital de la Conception  
Marseille

# Objectifs

- Comprendre l'anticoagulation pendant une aphaèrèse
- Connaître les facteurs de risques des manifestations cliniques liées au citrate
- Reconnaître les manifestations liées au citrate
- Savoir prévenir les manifestations
- Connaître les bases de la prévention et du traitement

Les acteurs en présence : couple  
citrate / calcium

# Quelle solution de citrate ?



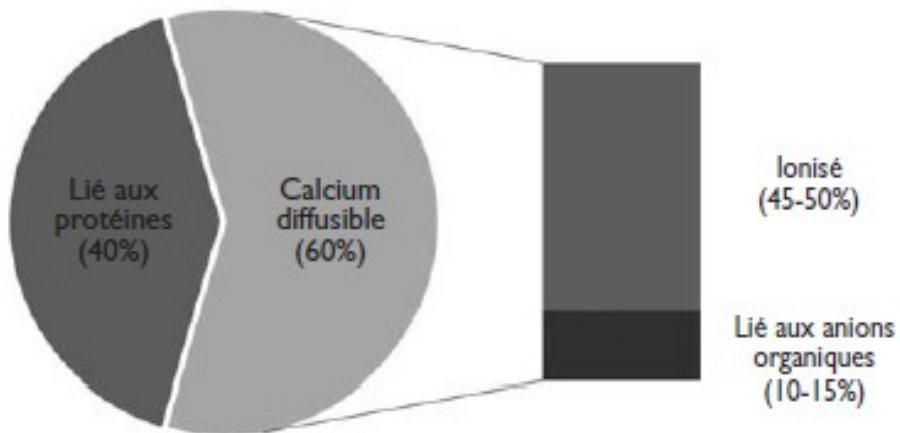
## ACD formule A

Acide Citrate Dextrose  
(Fenwal, MacoPharma)



Acide citrique monohydraté (1 H <sub>2</sub> O) 1.1 %	8 g	38 mmol/l
Citrate trisodique dihydraté (2 H <sub>2</sub> O) 2.2 %	22 g	Citrate = 74.8 mmol/l Na = 224 mmol/l
Glucose monohydraté (1 H <sub>2</sub> O)	24,5 g	124 mmol/l
Eau	1000 ml	
pH 4,7- 5,3		

# Calcémie



**Figure 1.** Répartition des différentes fractions du calcium dans le plasma

La chélation du calcium par le citrate concerne la fraction ionisée. Celle-ci est la fraction biologiquement active.

	mg/dl	mmol/l
Calcémie Totale	10	2.5
Liée à l'albumine	4	1
Liée aux anions organiques	1.2	0.3
Ionisée	4.8	1.2

- Principes de l'anticoagulation
- La capacité du patient/donneur repose sur
  - à métaboliser le citrate (1/2 vie = 36 minutes chez un sujet normal )
  - Dépend du Volume Sanguin Total (VST)
  - et à tolérer une baisse de la calcémie ionisée ~ 20%
    - 0.8 ml = baisse de iCa de 10-15%
    - 1 ml = baisse de iCa de 15-25%
    - 1.2 ml = baisse de iCa de 20-35%

➔ Débit d'infusion d'AC délivré au patient = mL/min/Litres de VST

# Quantité de citrate infusé au patient/donneur liée à 3 paramètres

- **Débit de prélèvement /retour**: débit avec lequel le sang arrive dans le circuit (et retourne au patient/donneur)
- **Débit d'AC** : débit avec lequel l'AC est ajouté au circuit extracorporel par la pompe AC (ml/mn)
- **Ratio Sang:AC** : concentration de l'AC dans le sang contenu dans le circuit extracorporel
  - ex : 12:1 = 12 volumes de sang pour 1 volume d'AC
  - Augmentation du ratio d'AC (ex : 15) favorise les agrégats plaquettaires et déstabilise l'interface rouge/plasma



**EXERCICES ...**



Débit d'AC max : 6 ml/mn

Débit de prélèvement max 72 ml/mn

Ratio d'anticoagulant : 1/12

5 Litres

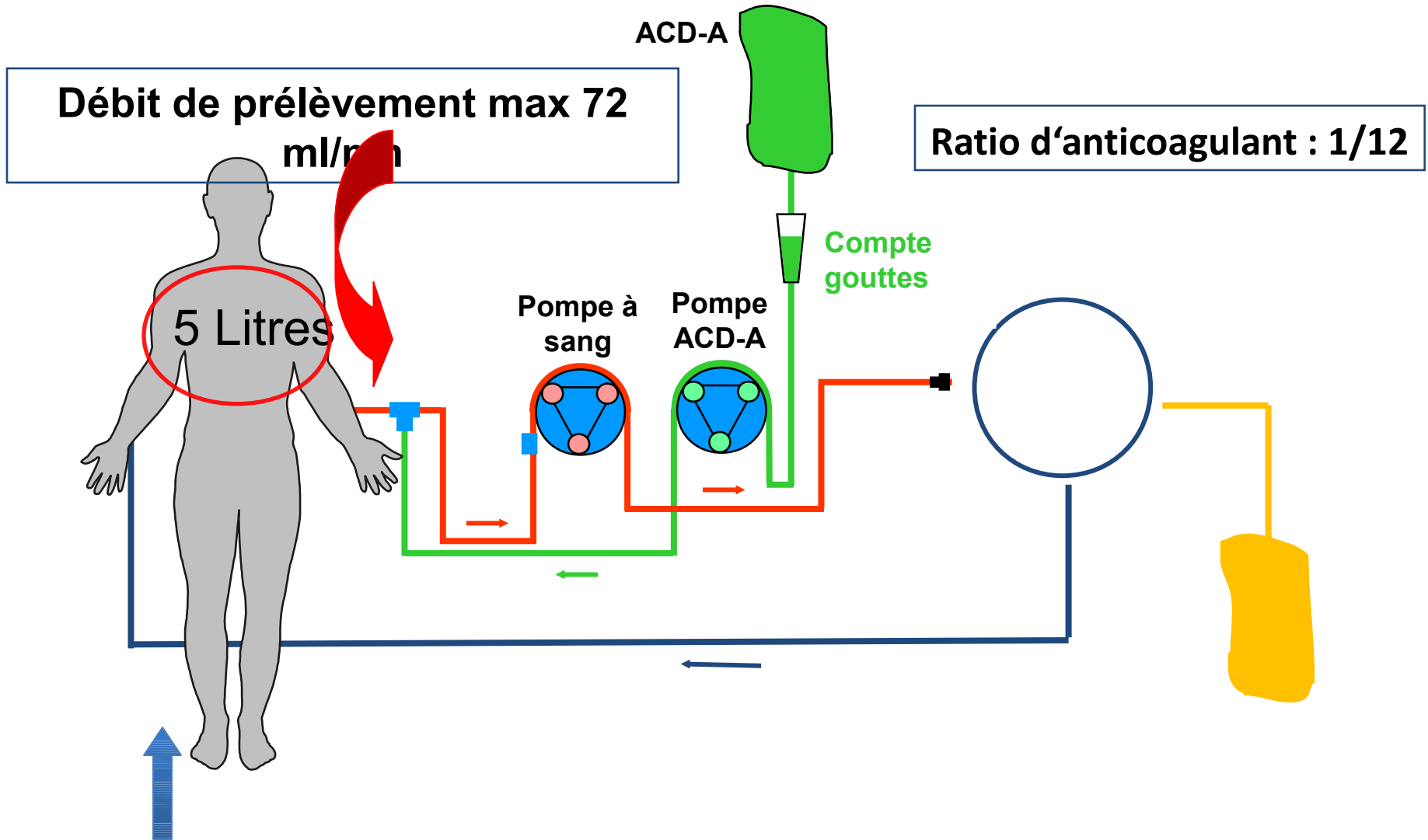
ACD-A

Compte gouttes

Pompe à sang

Pompe ACD-A

Capacité de métaboliser le citrate = 1,2 ml/mn/litre de sang  
= débit d'infusion



Débit d'AC max : 6 ml/mn

ACD-A

Débit de prélèvement max 60 ml/mn

Ratio d'anticoagulant : 1/10

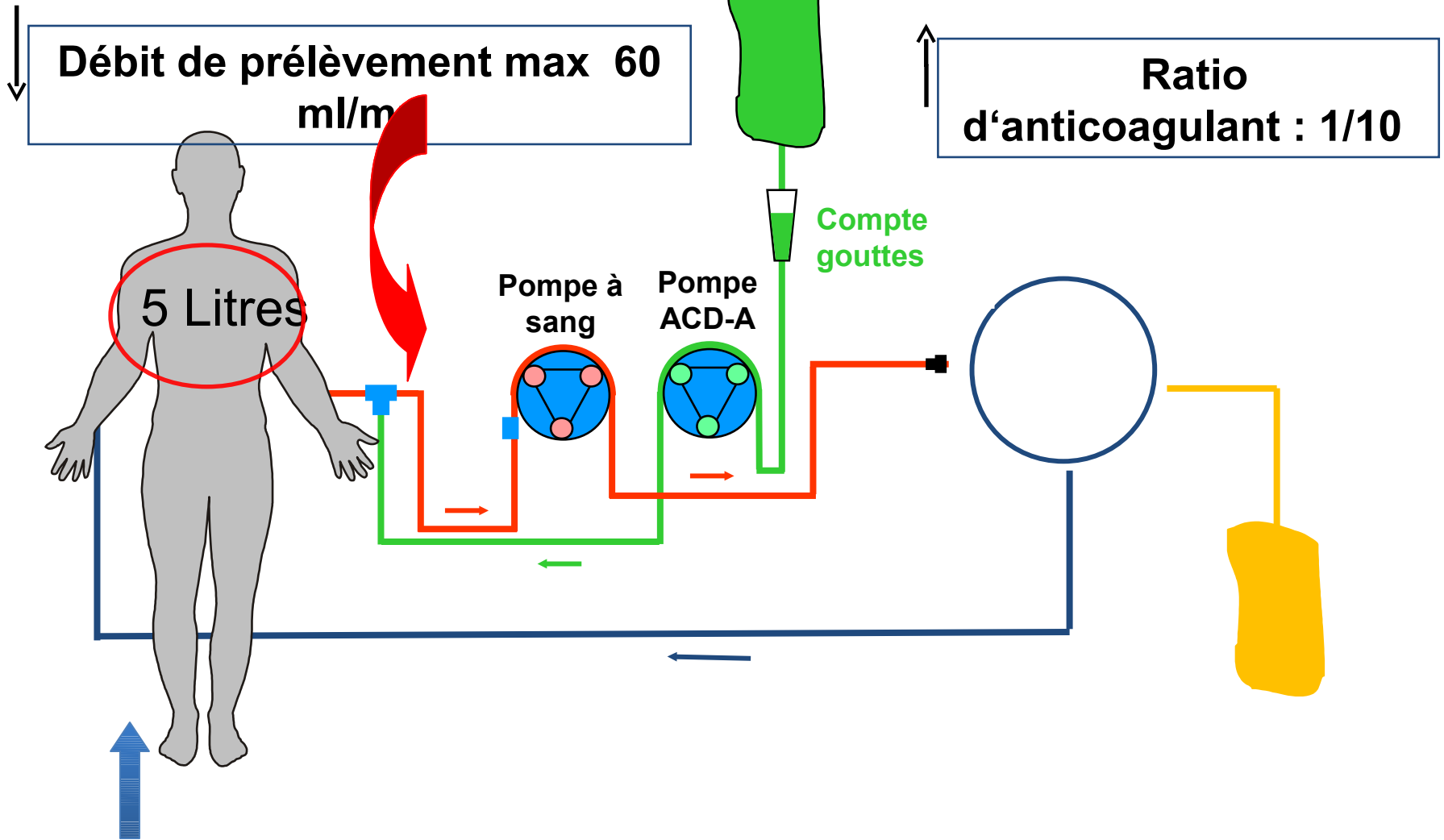
5 Litres

Pompe à sang

Pompe ACD-A

Compte gouttes

Capacité de métaboliser le citrate = 1,2 ml/mn/litre de sang  
= débit d'infusion



Débit d'AC max: 3,6 ml/mn

Débit de prélèvement max 43 ml/mn

Ratio d'anticoagulant : 1/12

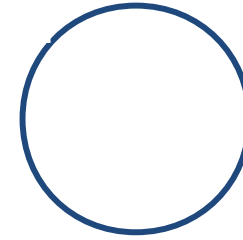
3 Litres

ACD-A

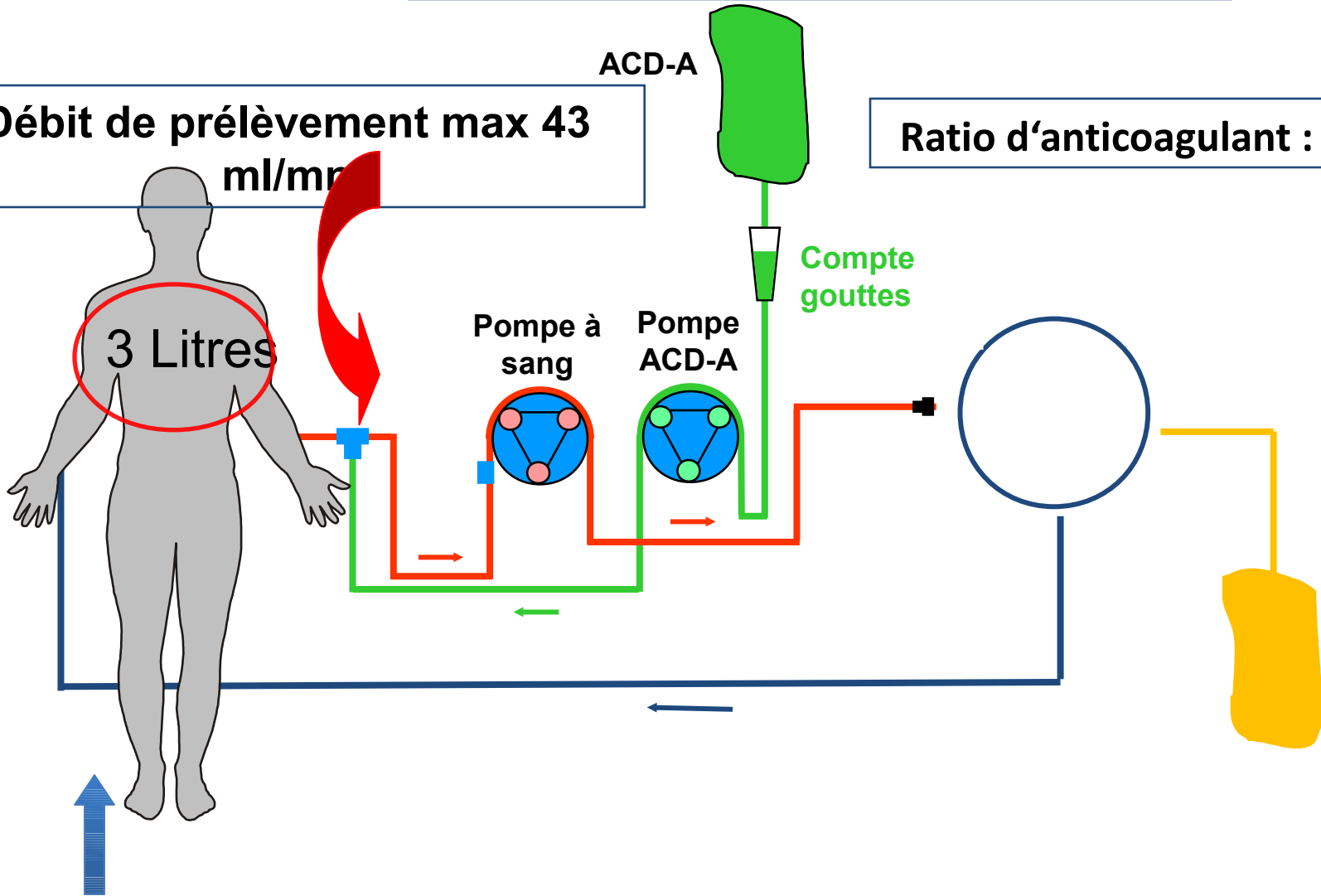
Compte gouttes

Pompe à sang

Pompe ACD-A



Capacité de métaboliser le citrate = 1,2 ml/mn/litre de sang  
= débit d'infusion



Débit d'AC max : 3,6 ml/mn

Débit de prélèvement max 36 ml/m

Ratio d'anticoagulant : 1/10

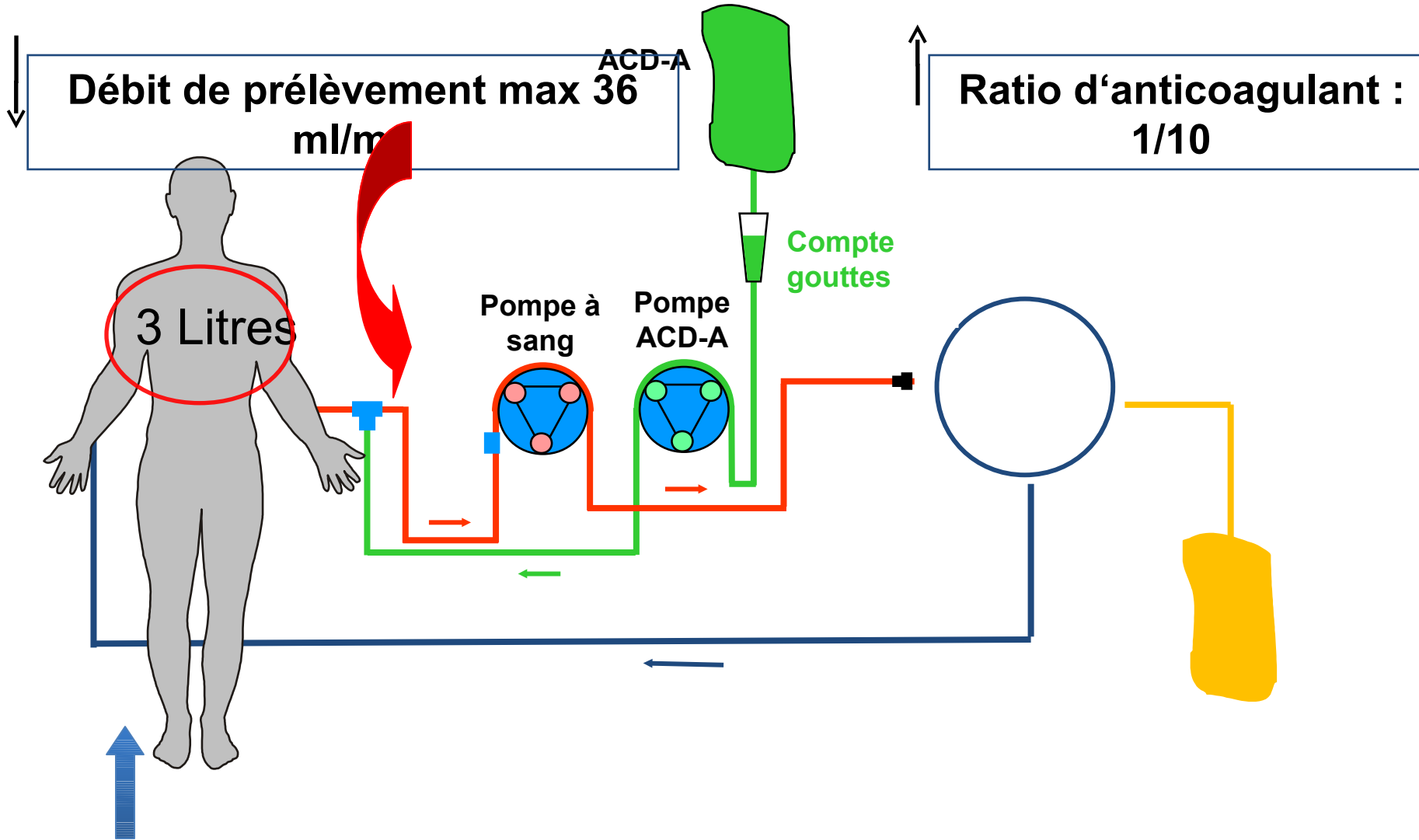
3 Litres

Pompe à sang

Pompe ACD-A

Compte gouttes

Capacité de métaboliser le citrate = 1,2 ml/mn/litre de sang



# En pratique :

**VST  
5 Litres**

Configuration	Données	Procédure	Fin de procédure	
Débit maximal d'infusion AC	Ratio Prélèvement : AC (:1)	Volume de sang traité (ml)	Durée de la procédure (min.)	Nombre de masses traitées
0,8	12,0	10626	233	2,0
	AC	Prélèvement	Plasma	Collecte
Débit (ml/min.)	4,1	49,8	32,2	1,6
Volume actuel (ml)				
Volume cible (ml)	966	11592	0	162
9:18 1-08-2008	Confirmer		↩	CMN

**4 x 12 =  
48 ml/mn**

**0.8 x 5  
litres = 4  
ml/mn**

# En pratique :

**VST  
5 Litres**

Configuration		Données		Procédure		Fin de procédure	
Débit maximal d'infusion AC	Ratio Prélèvement : AC (L)	VOLUME de sang traité (ml)	Durée de la procédure (min.)	Nombre de masses traitées			
1,0	12,0	10626	186 ↓	2,0			
	AC	Prélèvement	Plasma	Collecte			
Débit (ml/min)	5,2 ↑	62,2 ↑	40,3 ↑	1,9 ↑			
Volume actuel (ml)							
Volume cible (ml)	966	11592	0	162			
9:18 1-08-2008		Confirmer		↩		CMN	

**5 x 12 =  
60 ml/mn**

**1 x 5  
litres = 5  
ml/mn**

# Les ratios recommandés selon les séparateurs

Séparateurs	Procédures	Ratio AC par défaut
Spectra	EP	10
	CMN	12
	PMN	13
Optia	EP albumine	12
	EP PFC	14
	Echange rouge	13
	Collecte CMN	12
Comtec	EP albumine	12
	EP PFC	14
Amicus	EP albumine	12
	Collecte CMN	12

# Evolution citrate et iCa

- Evolution citratémie

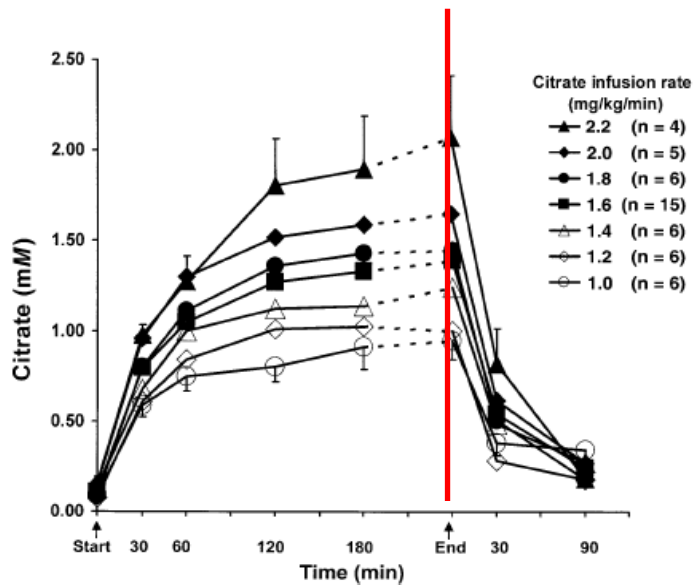
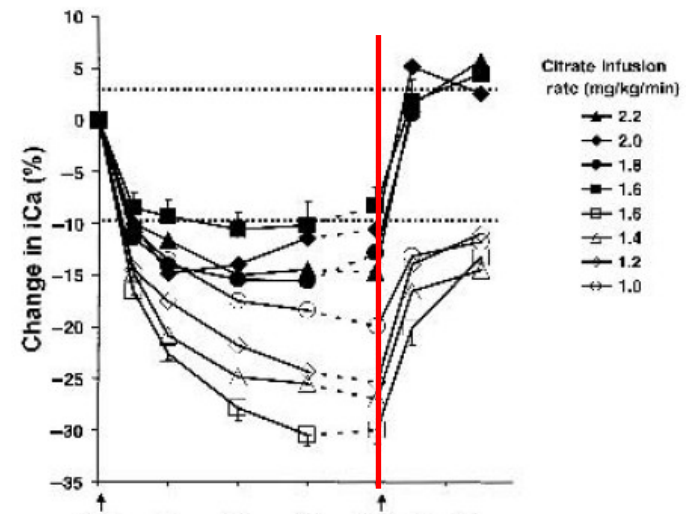


Fig. 1. Serum citrate concentrations in healthy donors during leukapheresis. Open markings ( $\Delta$ ,  $\diamond$ , and  $\circ$ ) represent procedures without Ca, solid markings ( $\blacktriangle$ ,  $\blacklozenge$ , and  $\bullet$ ), procedures with prophylactic Ca. Dashed lines between 180 minutes and end-procedural values (End) reflect varying procedure durations. Citrate levels returned rapidly toward baseline by 90 minutes after leukapheresis

- Evolution calcium



Changes in serum iCa (A) and iMg (B) concentrations during leukapheresis. Data are from procedures in Table 1; dotted lines indicate upper and lower limits of the reference range. Open symbols ( $\square$ ,  $\Delta$ ,  $\diamond$ , and  $\circ$ ) represent procedures without prophylactic Ca, solid symbols ( $\blacksquare$ ,  $\blacktriangle$ ,  $\blacklozenge$ , and  $\bullet$ ) those with Ca. (A) Levels of iCa were markedly lower in procedures performed without prophylactic Ca and remained significantly below the reference range 90 minutes after completion of apheresis.



Quels sont les facteurs de risques  
de manifestations cliniques liées au  
citrate ?

# Liés au patient/donneur

- Grande variabilité individuelle +++
- Sujets âgés
- Femmes: 2 fois plus sensibles que les hommes, jeunes +++
- Petit poids (< 30 kg)
- VST < 4 litres
- Hypothermie

# Liés aux comorbidités du patient

- Par diminution de la capacité à métaboliser ou à excréter le citrate
  - Insuffisance hépatique
  - Insuffisance rénale
- Par risque d'alcalose métabolique (ex patient ventilé)
- Par exacerbation de l'hyperexcitabilité neuromusculaire
  - Insuffisance cardiaque
  - Canalopathies (ex : myasthénie)
- Hypo-albuminémie préexistante (↓ homéostasie  $Ca^{++}$ )
- Hypocalcémie préexistante

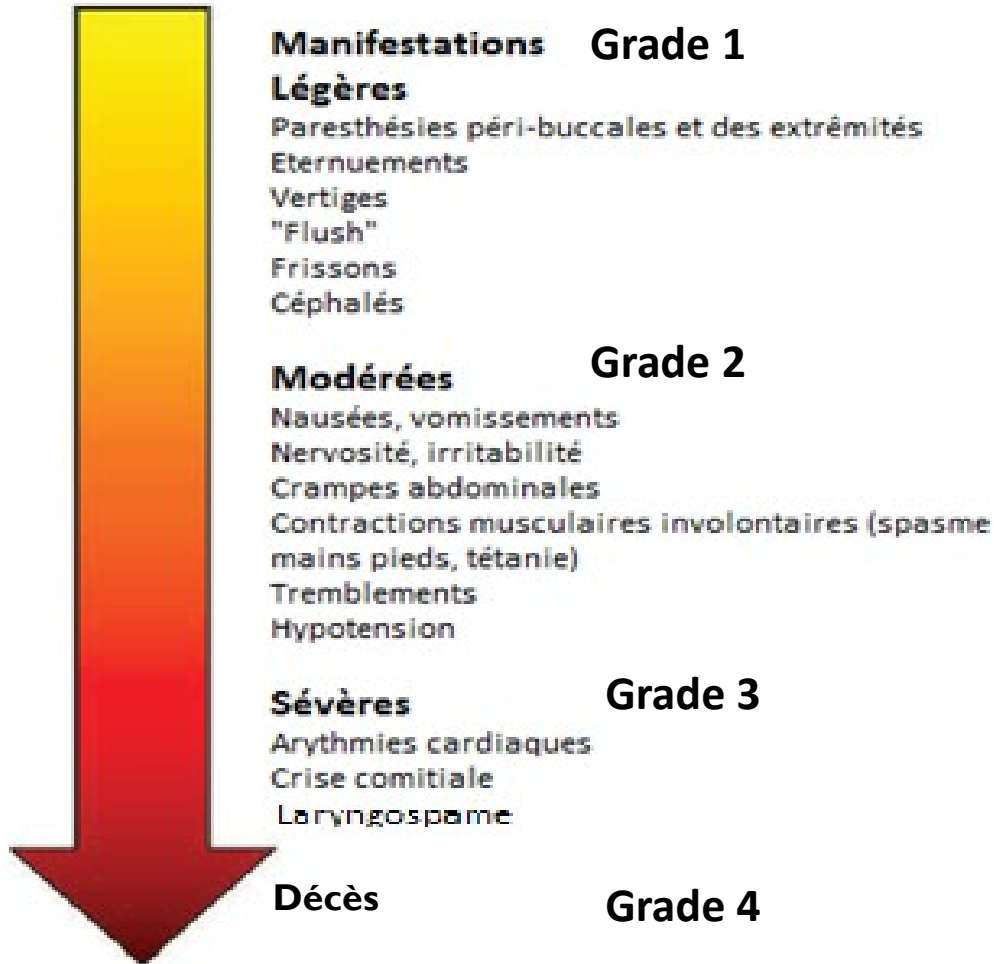
# Liés au type de procédure

- Aphérèse donneur (combinées pl/plasma) : débit +++
- Echanges plasmatiques : substitut +++
  - Albumine 4%
  - PFC : chaque poche contient 10-15 % de citrate soit 7 mmol/poche
- Echanges érythrocytaires (citrate : 2 à 3 mmol/poche de GRD)
- Collecte de cellules souches : durée +++
- Procédures quotidiennes

Reconnaître les  
manifestations  
liées au citrate

# Manifestations de l'hypocalcémie

Définie par calcium  
ionisé < 4,5 mg/dl (1,1  
mmol/L)



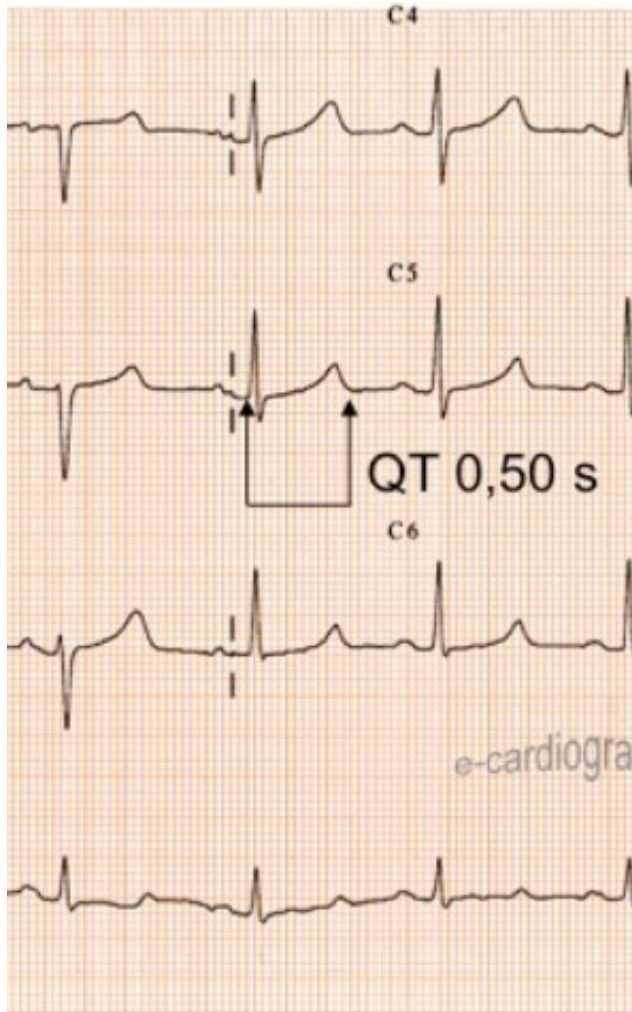
Lee G, Arepally GM

Anticoagulation Techniques in Apheresis: From Heparin to Citrate and Beyond  
*Journal of Clinical Apheresis* 2012; 27:117–125.

# Manifestations de l'hypocalcémie

- Grade 1 « légères » : troubles d'hyper excitabilité neuro-musculaires : paresthésies, céphalées, flush, « vertiges »
- Grade 2 «modérées » :
  - Digestives : nausées, vomissements, crampes abdominales
  - Majoration de l'hyperexcitabilité neuro-musculaire : irritabilité, nervosité, crampes , spasmes, tremblements
  - Hypotension
- Grade 3 « sévères » :
  - Arythmie : trouble de la repolarisation > allongement de l'espace ST et QT à l'ECG
  - Epilepsie
  - Spasme laryngé

# Allongement espace QT > 0.50 s



Espace QT normal

$H \leq 0,45 \text{ s}$

$F \leq 0.47 \text{ s}$

Modifications ECG si calcémie ionisée < 0,8 mmol/l

Evolution possible vers torsade de pointe et tachycardie ventriculaire



# Hypomagnésémie ionisée

Etude contrôlée Mg vs placebo sur 30 donneurs CSP, 75 séances, **supplémentés en Ca IV**

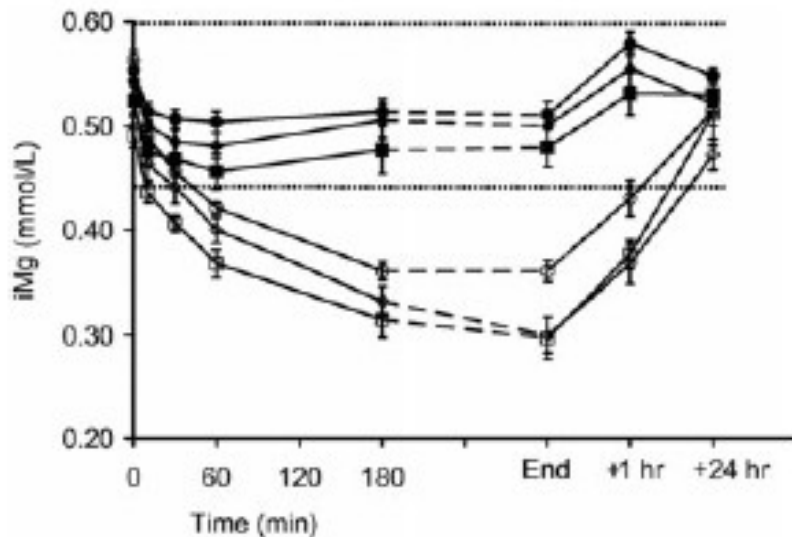


Fig. 1. Levels of iMg in placebo and magnesium-supplemented donors. Open symbols represent placebo procedures and solid symbols represent magnesium-supplemented procedures. Horizontal dotted lines represent upper and lower limits of reference range. Dashed lines between 180 min and end-procedure time points represent varying procedure duration. First procedures are represented as circles, second procedures as diamonds, and third procedures as squares.

- Diminution de 30 à 50 % pendant une apherèse
- Baisse en magnésium plus rapide et plus durable que l'hypocalcémie

*In Haddad S, Transfusion 2005; 45:934-944*

# Alcalose métabolique

- Due au sodium (3 Na) libéré par le métabolisme du citrate
- Peu de retentissement clinique car rapidement tamponnée et éliminée par le rein
- Possible
  - si insuffisance rénale
  - Ou si alcalose préexistante

# Autres manifestations

- Hypokaliémie : Conséquence de l'alcalose métabolique, de l'hypocalcémie et de l'hypomagnésémie
- Pic insulinique : Conséquence du glucose contenu dans la solution ACD A

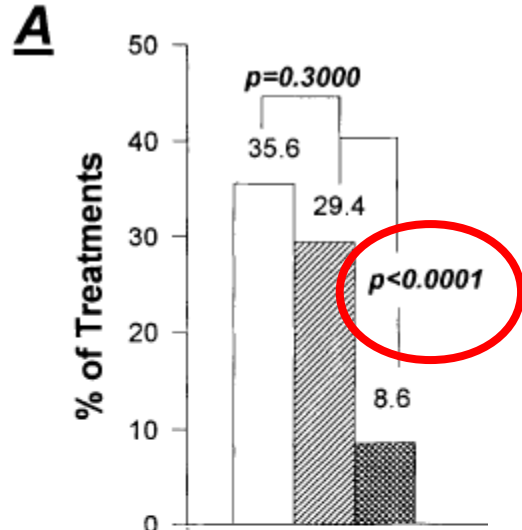
Connaître les bases de la  
prévention et du traitement

# Prévention +++

1. Evaluation préalable des facteurs de risque
  - Caractéristiques du patient
  - Co-morbidités
  - Type de procédure, durée
  
2. Réglages des paramètres du séparateur
  - Faible débit d'infusion
  - Faible débit de prélèvement
  - Augmentation du ratio d'AC (par ex 1/12 à 1/14 voire 1/16)
  
3. Alerter le Patient/Donneur sur les symptômes et le surveiller pendant la séance
  
4. Traitement préventif par calcium SE

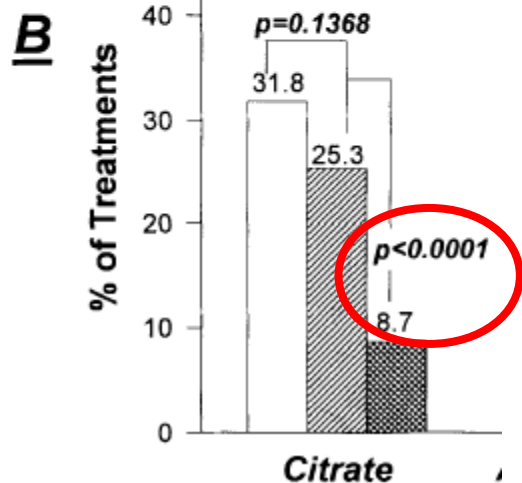
# Apport de calcium 1

H



Groupe A : Prévention technique  $\pm$  Ca *po*  
Groupe B : Bolus de Ca  
Groupe C: Ca continu IV

F



→ Calcium IV en continu > absence de Ca, ou Ca peros

# Supplémentation calcique

Nom	Présentation	Teneur en Ca par amp (mmol)	Teneur en Ca par amp en mg	Administration	Remarque
Gluconate de calcium	10 ml (1 g)	2,23	89,4	SE = 3 ampoules (30 mL) soit 268 mg à diluer dans 30 ml de NaCl une seringue de 60 mL en 3 heures (20ml/h)  Curatif : 1 à 2 amp à injecter en 5 à 10 mn	
Chlorure de calcium	10 ml (1 g)	4,56	183,0	SE = 2 à 3 ampoules (30 mL) soit 366 mg à diluer dans 30 ml de NaCl une seringue de 60 mL en 3 heures (20ml/h)	Risque de veinite si VP

# Supplémentation en magnésium

- En cas de non sédation des manifestations cliniques
- Sulfate de Magnésium : 3 grammes po
- Sulfate de Magnésium : IV lent 1 à 2 grammes



# Gestion des manifestations en cours de procédure

- Hypocalcémie légère (paresthésies péri-buccales, fourmillements...)
  - Ralentir le débit de prélèvement
  - Et/ou augmenter le ratio d'AC  $1/12 > 1/14$
- ➔ Généralement suffisant pour réduire les manifestations

# Gestion des manifestations en cours de procédure 2

- Hypocalcémie modérée (nausées, vomissements, douleurs abdominales, crampes, hypotension...)
  - Suspendre prélèvement
  - Administration Gluconate de Ca 10% IV = 1 amp IV lent en 10 min
  - 5 Ampoules dans 500 ml de G5% à passer à la vitesse de 50 ml/h IVCSE

# Gestion des manifestations en cours de procédure 2

- Hypocalcémie sévère (hypotension, épilepsie, troubles du rythme cardiaque)
  - Arrêter le prélèvement
  - Administration Gluconate de Ca 10% IV = 1 amp IV lent en 10 min
  - Puis 5 Ampoules dans 500 ml de G5% à passer à la vitesse de 50 ml/h IVCSE
  - Monitoring ECG +++ et calcémie ionisée

# Conclusion

- Les manifestations induites par le citrate sont dues à l'hypocalcémie
- Une bonne évaluation préalable et les mesures de prévention sont essentielles
- Les manifestations légères cèdent au ralentissement du débit et à la diminution du ratio d'AC
- Les manifestations modérées à sévères nécessitent l'apport de Calcium IV
- Apport de calcium IV préventif doit être systématique dès que facteurs de risque



Je vous remercie de votre attention

