

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
10 juillet 2019

Date d'examen par la Commission : 26 juin 2019

Chlorure de calcium dihydraté**CADDERA 100 mmol/L, solution pour perfusion**
B12 poche de 1500 mL (CIP : 34009 301 673 5 9)

Laboratoire FRESENIUS MEDICAL CARE FRANCE

Code ATC	B05XA07 (solution d'électrolyte)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« CADDERA est utilisé comme supplémentation calcique dans le cadre de l'épuration extra-rénale continue (EERC), de la dialyse (quotidienne) prolongée à efficacité réduite (SLEDD - Sustained Low Efficiency (Daily) Dialysis), et d'un échange plasmatique thérapeutique (EPT) utilisant une anticoagulation au citrate. CADDERA est indiqué chez l'adulte et l'enfant. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important
ASMR	Prenant en compte : - l'usage médical bien établi de la supplémentation calcique pour la réalisation de l'anticoagulation régionale au citrate mais, - l'absence de données cliniques permettant de comparer CADDERA aux autres solutions de supplémentation calcique, - l'impact positif attendu mais non démontré de l'utilisation de la poche prête à l'emploi de CADDERA sur l'organisation des soins et la sécurité du patient, la Commission considère que CADDERA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique par rapport aux autres solutions de supplémentation calcique actuellement utilisées dans le cadre de procédures utilisant une anticoagulation au citrate.
ISP	CADDERA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	CADDERA est un traitement de 1^{ère} intention, au même titre que les autres supplémentations calciques, dans le cadre des procédures d'EERC, SLEDD et EPT utilisant une anticoagulation régionale au citrate. La Commission de Transparence souligne l'intérêt de la mise à disposition de cette nouvelle forme prête à l'emploi au regard de sa facilité d'utilisation.

02 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 14/11/2018 (procédure décentralisée)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	B B05 B05X B05XA B05XA07	Sang et organes hématopoïétique Substituts du sang et solution de perfusion Additifs pour solutions intraveineuses Solutions d'électrolytes Calcium chlorure

03 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de CADDERA sur la liste des spécialités agréées aux collectivités.

CADDERA est une spécialité à base de chlorure de calcium dihydraté qui a obtenu son AMM sur la base d'un usage médical bien établi en application de l'article 10a) de la directive 2001/83/CE. Le laboratoire a argumenté son rationnel clinique sur de nombreuses données bibliographiques étayant l'usage médical bien établi de la supplémentation calcique pour la réalisation de l'anticoagulation régionale au citrate.

CADDERA est une solution de chlorure de calcium 100 mmol/l pour perfusion dans une poche de solution prête à l'emploi de 1500 mL, tandis que les autres présentations de supplémentation calcique pour perfusion sont sous forme d'ampoules de 10 mL.

Lors d'une procédure d'épuration sanguine extracorporelle, une anticoagulation doit être assurée pour empêcher la formation de caillots sanguins au sein du circuit extracorporel. Il existe 2 manières d'assurer cette anticoagulation : soit avec du citrate, soit avec les héparines.

Le principe de l'anticoagulation régionale au citrate repose sur la chélation du calcium ionisé du sang, empêchant ainsi la réalisation de la cascade de coagulation dans le circuit extracorporel. Une fois le sang épuré, l'administration de calcium sur le circuit de retour permet de maintenir une calcémie ionisée systémique normale et d'éviter une hypocalcémie. La supplémentation calcique est donc essentielle dans ces procédures avec anticoagulation au citrate.

L'utilisation de CADDERA est associée à l'un des actes professionnels suivants :

- « Épuration extrarénale par hémodialyse, hémofiltration ou hémofiltration continue pour insuffisance rénale aiguë, par 24 heures » dont le code CCAM est JVJF005.
- « Épuration extrarénale par hémodialyse ou hémofiltration continue pour insuffisance rénale aiguë chez le nouveau-né, par 24 heures » dont le code CCAM est JVJF007.
- « Séance non programmée de soustraction thérapeutique de plasma avec perfusion de produit de substitution [échange plasmatique] pour affection aiguë » dont le code CCAM est FEJF002.
- « Séance programmée de soustraction thérapeutique de plasma avec perfusion de produit de substitution [échange plasmatique] pour affection chronique » dont le code CCAM est FEJF004.

A ce jour, aucun de ces actes n'a fait l'objet d'une évaluation spécifique par la CNEDIMTS.

04 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« CADDERA est utilisé comme supplémentation calcique dans le cadre de l'épuration extra-rénale continue (EERC), de la dialyse (quotidienne) prolongée à efficacité réduite (SLEDD - Sustained Low Efficiency (Daily) Dialysis), et d'un échange plasmatique thérapeutique (EPT) utilisant une anticoagulation au citrate.

CADDERA est indiqué chez l'adulte et l'enfant.»

05 POSOLOGIE

« L'administration de CADDERA doit être réalisée uniquement sur prescription médicale par un médecin expérimenté en matière d'anticoagulation au citrate dans le cadre des procédures d'EERC, de SLEDD et/ou d'EPT.

Adultes

CADDERA est administré en quantité adaptée au maintien d'une calcémie ionisée systémique dans un intervalle de valeurs normales. Sauf indication contraire, la plage normale de la calcémie ionisée systémique doit être ciblée. La concentration cible ne doit pas être inférieure à une calcémie ionisée systémique de 0,9 mmol/L. [...]

Le dosage de CADDERA doit être contrôlé par des dosages réguliers de la calcémie ionisée systémique. En fonction des résultats, le débit de CADDERA doit être ajusté pour permettre d'atteindre l'intervalle de calcémie ionisée systémique ciblée.

La dose maximale recommandée est de 3 L/j et aucune utilisation prolongée n'est prévue.

Population pédiatrique

La posologie de CADDERA chez l'enfant est la même que chez l'adulte. Étant donné que les débits d'effluent prescrits chez les enfants sont généralement plus faibles, les débits absolus de CADDERA seront également plus faibles.

06 BESOIN MEDICAL

Dans plusieurs situations cliniques, la prise en charge du patient peut inclure des procédures d'épuration sanguine extracorporelle : l'épuration extra-rénale continue (EERC), la dialyse (quotidienne) prolongée à efficacité réduite (SLEDD), ou encore l'échange plasmatique thérapeutique (EPT)¹.

Lors de ces différentes procédures d'épuration sanguine extracorporelle, une anticoagulation doit être assurée pour empêcher la formation de caillots sanguins au sein du circuit extracorporel². Il existe 2 manières d'assurer cette anticoagulation : soit avec du citrate, soit avec les héparines.

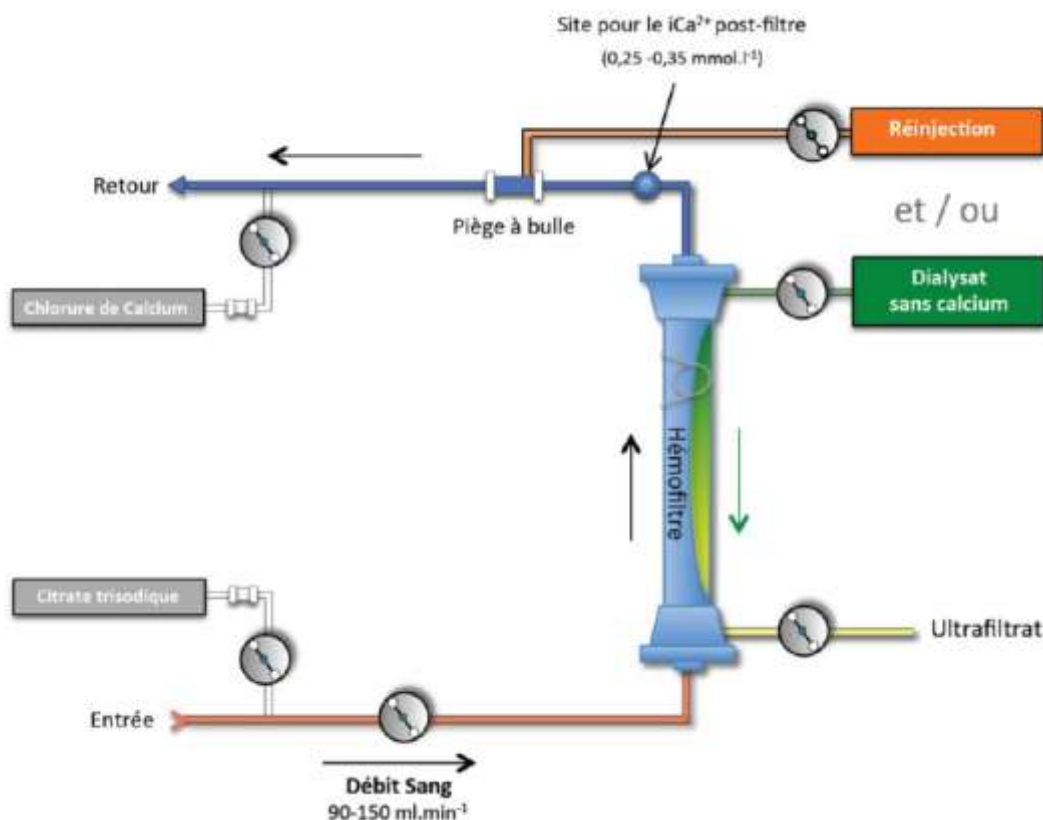
Le procédé général de l'anticoagulation régionale au citrate est présenté en Figure 1³.

¹ Ridet C, Kissling S et al. Echanges plasmatiques en néphrologie : techniques et indications. Néphrol Ther. 2017; 13:43-55.

² Dans de rares cas, s'il existe un risque hémorragique élevé, le traitement peut être réalisé sans anticoagulant.

³ Velly L, Giacomino L et al. Place de l'épuration extrarénale au citrate. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation 2014.

Figure 1: Illustration des principes généraux utilisés au cours d'une anticoagulation régionale au citrate.



Le principe de l'anticoagulation régionale au citrate repose sur la chélation du calcium ionisé du sang, empêchant ainsi la réalisation de la cascade de coagulation dans le circuit extracorporel. Les valeurs cibles de calcémie ionisée dans le circuit extracorporel sont de 0,25 à 0,35 mmol/L⁴. Une fois le sang épuré, l'administration de calcium sur le circuit de retour permet de maintenir une calcémie ionisée systémique proche des valeurs physiologiques normales (1,1 à 1,2 mmol/L) et de prévenir la survenue d'une hypocalcémie.

L'hypocalcémie peut se manifester sur le plan neuromusculaire et sensitif avec la survenue de tétanies, voire dans les cas d'hypocalcémies plus sévères avec des manifestations cardiovasculaires avec notamment des troubles du rythme cardiaque ou une insuffisance cardiaque.

La supplémentation de calcium lors de ces différentes procédures est donc considérée comme un usage bien établi, avec une utilisation depuis plusieurs dizaines d'années et est recommandée notamment par les sociétés savantes de néphrologie et d'anesthésie-réanimation^{1,5}.

Actuellement, le besoin médical est couvert avec les autres solutions calciques, cependant il persiste un besoin à avoir des solutions plus adaptées en termes de facilité de préparation et d'utilisation.

⁴ Kutsogiannis D, Mayers I et al. Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration. Am J Kidney Dis 2000; 35:802-11.

⁵ Velly L, Giacomino C et al. Place de l'épuration extra-rénale au citrate. Société Française d'Anesthésie Réanimation. SFAR 2014.

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de CADDERA sont les autres solutions calciques qui sont utilisées en pratique courante dans les mêmes conditions que CADDERA à savoir dans les différentes procédures de circulation extra corporelle avec anticoagulation au citrate afin de rétablir la calcémie et de prévenir l'hypocalcémie.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
GLUCONATE DE CALCIUM 10 % B.BRAUN, solution pour perfusion (gluconate de calcium) <i>B.Braun Medical SAS</i>	Traitement des hypocalcémies symptomatiques aiguës.	20/06/2007	Important	Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (AMSR V) par rapport aux autres spécialités à base de gluconate de calcium.	Oui
GLUCONATE DE CALCIUM PROAMP 10 %, solution injectable (gluconate de calcium, glucoheptonate de calcium) <i>Agueffant</i>	Traitement des hypocalcémies symptomatiques aiguës.	23/05/2007	Important	Absence d'amélioration du service médical rendu.	Oui
GLUCONATE DE CALCIUM LAVOISIER 10 %, solution injectable (gluconate de calcium, glucoheptonate de calcium) <i>Chaix Et Du Marais</i>	Calcithérapie d'urgence : - Hypocalcémie - Tétanie hypocalcémique	18/07/2007	Important	Absence d'amélioration du service médical rendu.	Oui
CHLORURE DE CALCIUM 10 POUR CENT (1 g/10 ml) RENAUDIN, solution injectable en ampoule (calcium élément) <i>Renaudin</i>	Calcithérapie d'urgence : - Hypocalcémie - Tétanie hypocalcémique	13/12/2006	Important		Oui

07.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

08 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

A ce jour, ce produit n'est pris en charge dans aucun pays, il a l'AMM dans 26 pays de l'Union Européenne.

09 RESUME DES DONNEES CLINIQUES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni 41 études sur l'utilisation de calcium pour appuyer sa demande :

Dans l'épuration extra-rénale continue (EERC) :

- 22 études chez l'adulte dont 17 études avec le chlorure de calcium^{i,ii,iii,iv,v,vi,vii,viii,ix,x,xi,xii,xiii,xiv,xv,xvi,xvii}, 4 avec le gluconate de calcium^{xviii,xix,xx,xxi} et 1 avec le glubionate de calcium^{xxii}.
- 8 études en pédiatrie dont 5 études avec le chlorure de calcium^{xxiii,xxiv,xxv} (dont 2 avec également du gluconate de calcium)^{xxvi,xxvii} 2 avec le gluconate de calcium seul^{xxviii,xxix} et une avec gluconate de calcium et glubionate de calcium^{xxx}.

Dans la dialyse (quotidienne) prolongée à efficacité réduite (SLEDD) :

- 4 études chez l'adulte dont une sans précision sur la solution de calcium utilisée^{xxxi}, une avec le gluconate de calcium^{xxxii} et deux avec le chlorure de calcium^{xxxiii,vii}.

Dans l'échange plasmatique thérapeutique (EPT) :

- 7 études chez l'adulte dont 3 avec le gluconate de calcium^{xxxiv,xxxv,xxxvi}, 3 avec le chlorure de calcium^{xxxvii,xxxviii,xxxix} et 1 avec soit le gluconate soit le chlorure de calcium^{xl}.

Dans la plupart des études, l'objectif était d'établir des protocoles thérapeutiques de circulation extracorporelle en validant différents paramètres tels que le débit sanguin, le débit de perfusion de citrate et de calcium, la fréquence des mesures de calcémie. Certaines études ont comparé l'intérêt de l'anticoagulation régionale au citrate dans les différentes situations cliniques, notamment versus les héparines. La calcémie faisait partie des éléments étudiés.

Il n'y a aucune étude comparative, randomisée, comparant l'efficacité des solutions de calcium entre elles dans un contexte d'anticoagulation au citrate.

Ces études ne sont donc pas détaillées, et l'efficacité de CADDERA est évaluée sur la base d'un usage bien établi du calcium dans ces indications. Les données disponibles ne permettent pas de faire de distinction entre CADDERA et les autres solutions de calcium en termes d'efficacité.

D'après le RCP, rubrique 4.8, les effets indésirables attendus avec l'utilisation de CADDERA dans le cadre des différentes procédures thérapeutiques sont : l'hypothermie, l'hypotension, l'hyperhydratation ou l'hypohydratation, l'hypercalcémie ou l'hypocalcémie, l'acidose ou l'alcalose métabolique et d'autres troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypophosphatémie). Par ailleurs, l'administration de CADDERA par d'autres voies que celles prévues peut entraîner une irritation au site de perfusion, l'extravasation peut provoquer une brûlure, une nécrose et une escarre des tissus, une cellulite et une calcification des tissus mous.

Certains de ces effets ont été rapportés dans les études fournies par le laboratoire, celles présentées pour l'efficacité ou d'autres études complémentaires fournies pour l'évaluation de la tolérance chez l'adulte et chez l'enfant^{xli,xlii,xliii,xliv,xlv,xlvi,xlvii,xlviii,xlix,li,lii,liii,liv,lvi,lvii}. Il s'agit d'effets indésirables liés à la procédure et l'utilisation de calcium, mais non spécifique à CADDERA.

Une surveillance sur le plan biologique, métabolique et clinique des patients est systématiquement assurée dans le cadre de ces procédures d'EERC, SLEDD et EPT afin notamment de réajuster les taux de citrate et de calcium pour éviter la survenue des effets indésirables^{6,7}.

Discussion :

- La supplémentation calcique est considérée comme un usage bien établi et est recommandé dans les procédures avec anticoagulation au citrate^{1,3},
- Les données cliniques disponibles ne permettent pas de distinguer les solutions de calcium entre elles ni sur l'efficacité, ni sur la tolérance,
- Un impact sur l'organisation des soins est attendu pour CADDERA compte tenu de la facilité de préparation et d'utilisation de sa poche prête à l'emploi par rapport aux comparateurs sous forme d'ampoules dont l'utilisation nécessite un nombre important

⁶ Kissling S, Wilson P et al. Quelles applications raisonnables pour l'anticoagulation régionale au citrate en épuration extrarénale? Rev Med Suisse 2012; 8 :452-6.

⁷ Sy O, Rolin N, Monchi M. Anticoagulation en épuration extrarénale. Réanimation 2009; 18:376-84.

d'unités (de l'ordre d'une dizaine d'ampoules). De cette facilité d'utilisation est attendue une plus grande sécurité pour le patient, avec un moindre risque de contamination bactérienne ou d'erreurs sur la quantité d'ampoules ou sur le contenu des ampoules. Toutefois cet impact attendu n'est pas démontré en l'état actuel du dossier.

En conséquence, CADDERA apporte une réponse au besoin médical au même titre que les autres solutions utilisées dans la substitution calcique dans les procédures d'EERC, SLEDD et EPT avec une anticoagulation au citrate.

09.1 Programme d'études

Sans objet.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le principe de l'anticoagulation régionale au citrate repose sur la chélation du calcium ionisé du sang, empêchant ainsi la réalisation de la cascade de coagulation dans le circuit extracorporel. Une fois le sang épuré, l'administration de calcium sur le circuit de retour permet de maintenir une calcémie ionisée systémique normale et d'éviter une hypocalcémie chez le patient^{1,3}.

La supplémentation calcique est essentielle dans ces procédures utilisant une anticoagulation régionale au citrate. L'administration de cette supplémentation doit être réalisée par un médecin expérimenté en matière d'anticoagulation régionale au citrate dans le cadre des procédures d'EERC, de SLEDD et EPT. La posologie de calcium administré doit être ajustée afin de maintenir la calcémie ionisée systémique cible. Un contrôle régulier de la calcémie ionisée est recommandé dans le cadre des procédures d'EERC, SLEDD et EPT^{6,7}.

Le résumé des caractéristiques du produit utilisé doit être respecté.

Place de CADDERA dans la stratégie thérapeutique

CADDERA est un traitement de 1ère intention, au même titre que les autres suppléments calciques, dans le cadre des procédures d'EERC, SLEDD et EPT utilisant une anticoagulation régionale au citrate.

La Commission de Transparence souligne l'intérêt de la mise à disposition de cette nouvelle forme prête à l'emploi au regard de sa facilité d'utilisation.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les situations cliniques nécessitant l'épuration extra-rénale continue (EERC), la dialyse (quotidienne) prolongée à efficacité réduite (SLEDD) ou l'échange plasmatique thérapeutique (EPT) sont graves et susceptibles d'engager le pronostic vital des patients.
- ▀ Lors de la réalisation d'une anticoagulation régionale au citrate, la supplémentation calcique avec CADDERA a deux objectifs : principalement prévenir la survenue d'une hypocalcémie et donc de complications (visée préventive) et si nécessaire rétablir une calcémie ionisée systémique à une valeur proche des valeurs physiologiques normales (visée curative).
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques, les autres solutions de supplémentation calcique, mais dont les modalités d'utilisation sont plus contraignantes.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de première intention, au même titre que les autres solutions de supplémentation calcique.

▀ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité des situations cliniques nécessitant une EERC, SLEDD ou EPT avec anticoagulation régionale au citrate pouvant mettre en jeu le pronostic vital,
- la prévalence difficile à estimer compte tenu de la diversité des situations cliniques concernées nécessitant une EERC, SLEDD ou EPT avec anticoagulation régionale au citrate (insuffisance rénale aigue, diverses maladies aiguës ou chroniques),
- le besoin médical couvert,
- la réponse au besoin identifié, au même titre que les autres solutions de supplémentation calcique,
- l'impact attendu mais non démontré sur l'organisation des soins avec une facilité d'utilisation de la poche prête à l'emploi par rapport aux comparateurs sous forme d'ampoules nécessitant un nombre important d'unités à utiliser et une plus grande sécurité attendue pour le patient (moindre risque de contamination bactérienne ou d'erreurs sur la quantité d'ampoules ou sur le contenu des ampoules),

CADDERA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CADDERA est important dans les indications de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- l'usage médical bien établi de la supplémentation calcique pour la réalisation de l'anticoagulation régionale au citrate mais,
- l'absence de données cliniques permettant de comparer CADDERA aux autres solutions de supplémentation calcique,
- l'impact positif attendu mais non démontré de l'utilisation de la poche prête à l'emploi de CADDERA sur l'organisation des soins et la sécurité du patient,

la Commission considère que CADDERA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique par rapport aux autres solutions de supplémentation calcique actuellement utilisées dans le cadre de procédures utilisant une anticoagulation au citrate.

011.3 Population cible

La population cible de CADDERA correspond aux patients chez qui une EERC, une SLEDD ou un EPT est réalisée avec une anticoagulation régionale au citrate, nécessitant une supplémentation calcique.

En l'absence de données épidémiologiques précises, la population cible peut être approchée à partir des données de population rejointe, issues de la base de données PMSI MCO⁸, malgré les limites inhérentes à l'utilisation de cette base de données. L'analyse de cette base, a permis d'identifier sur l'année 2018, à l'hôpital, la réalisation chez 19 097 patients de l'un des 4 actes professionnels associés à l'utilisation de CADDERA (JVJF005, JVJF007, FEJF002, FEJF004, cf. chapitre 03. Contexte).

Parmi ces patients, certains ont reçu une anticoagulation à l'héparine, et non au citrate, selon les pratiques des centres. Néanmoins, il est probable que ces patients étaient aussi éligibles à une anticoagulation régionale au citrate.

Conclusion

Compte tenu de ces éléments, la population cible de CADDERA peut être estimée au maximum à environ 19 000 patients.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

ⁱ Mehta RL, McDonald BR et al. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous haemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int* 1990; 38:976-81.

ⁱⁱ Mehta RL, McDonald BR et al. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis. An update after 12 months. *Contrib Nephrol* 1991; 93:210-4.

ⁱⁱⁱ Gabutti L, Marone C et al. Citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration: a metabolic challenge. *Intensive Care Med* 2002; 28:1419-25.

^{iv} Tobe SW, Aujla P et al. A novel regional citrate anticoagulation protocol for CRRT using only commercially available solutions. *J Crit Care* 2003; 18:121-9.

^v Monchi M, Berghmans D et al. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 2004; 30:260-5.

^{vi} Mariano F, Tetta C et al. Regional citrate anticoagulation in critically ill patients treated with plasma filtration and adsorption. *Blood Purif* 2004; 22:313-9.

^{vii} Morgera S, Scholle C et al. A simple, safe and effective citrate anticoagulation protocol for the genius dialysis system in acute renal failure. *Nephron Clin Pract.* 2004; 98:c35- 40.

^{viii} Swartz R, Pasko D et al. Improving the delivery of continuous renal replacement therapy using regional citrate anticoagulation. *Clin Nephrol* 2004; 61:134-43.

^{ix} Egi M, Naka T et al. A comparison of two citrate anticoagulation regimens for continuous veno-venous hemofiltration. *Int J Artif Organs* 2005; 28:1211-8.

^x Morgera S, Haase M et al. Regional citrate anticoagulation in continuous haemodialysis--acid-base and electrolyte balance at an increased dose of dialysis. *Nephron Clin Pract* 2005; 101:c211-9.

^{xi} Betjes MG, van Oosterom D et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation during venovenous hemofiltration in patients at low risk for bleeding: similar hemofilter survival but significantly less bleeding. *J Nephrol* 2007; 20:602-8.

^{xii} Morgera S, Schneider M 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.

⁸ La base nationale de données PMSI MCO est constituée de l'agrégation des fichiers de RSA (résumé de sortie anonyme) transmis et validés par les établissements de santé ayant une activité d'hospitalisation en médecine, chirurgie, obstétrique (MCO).

- ^{xiii} Hetzel GR, Schmitz M et al. Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:232-9.
- ^{xiv} Brain M, Parkes S et al. Calcium flux in continuous venovenous haemodiafiltration with heparin and citrate anticoagulation. *Crit Care Resusc* 2011; 13:72-81.
- ^{xv} Raimundo M, Crichton S et al. Maintaining normal levels of ionized calcium during citrate-based renal replacement therapy is associated with stable parathyroid hormone levels. *Nephron Clin Pract* 2013 ;124:124-31.
- ^{xvi} Morabito S, Pistolesi V et al. Continuous venovenous hemodiafiltration with a low citrate dose regional anticoagulation protocol and a phosphate-containing solution: effects on acid-base status and phosphate supplementation needs. *BMC Nephrol* 2013; 14:232.
- ^{xvii} Slowinski T, Morgera S et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis in the presence of liver failure: the Liver Citrate Anticoagulation Threshold (L-CAT) observational study. *Crit Care* 2015; 19:349.
- ^{xviii} Palsson R, Niles JL. Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients with a high risk of bleeding. *Kidney Int* 1999; 55:1991-7.
- ^{xix} Tolwani AJ, Campbell RC et al. Simplified citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 2001; 60:370-4.
- ^{xx} Tolwani AJ, Prendergast MB et al. A practical citrate anticoagulation continuous venovenous hemodiafiltration protocol for metabolic control and high solute clearance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:79-87.
- ^{xxi} Tiranathanagul K, Jearnsujitwimol O et al. Regional citrate anticoagulation reduces polymorphonuclear cell degranulation in critically ill patients treated with continuous venovenous hemofiltration. *Ther Apher Dial* 2011; 15:556-64.
- ^{xxii} Schilder L, Nurmohamed SA et al. CASH study group. Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial. *Crit Care* 2014; 18:472.
- ^{xxiii} Bunchman TE, Maxvold NJ et al. Pediatric hemofiltration: Normocarb dialysate solution with citrate anticoagulation. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:150-4.
- ^{xxiv} Chadha V, Garg U et al. Citrate clearance in children receiving continuous venovenous renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:819-24.
- ^{xxv} Elhanan N, Skippen P et al. Citrate anticoagulation in pediatric continuous venovenous hemofiltration *Pediatr Nephrol* 2004; 19:208-12.
- ^{xxvi} Liet JM, Allain-Launay E et al. Regional citrate anticoagulation for pediatric CRRT using integrated citrate software and physiological sodium concentration solutions. *Pediatr Nephrol* 2014; 29:1625-31.
- ^{xxvii} Rodriguez K, Poyyapakkam, PR, et al. Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in pediatric patients with liver failure. *PLoS ONE* 2017 12: e0182134.
- ^{xxviii} Raymakers-Janssen PAMA, Lilien M, et al. Citrate versus heparin anticoagulation in continuous renal replacement therapy in small children *Pediatr Nephrol* 2017; 32:1971-8.
- ^{xxix} Musielak A, Warzywoda A et al. Outcomes of Continuous Renal Replacement Therapy With Regional Citrate Anticoagulation in Small Children After Cardiac Surgery: Experience and Protocol From a Single Center Therapeutic Apheresis and Dialysis 2016; 20:639-44.
- ^{xxx} Soltysiak J, Warzywoda A et al. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in small children *Pediatr Nephrol* 2014; 29:469-75.
- ^{xxxi} Marshall MR, Ma TM et al. Regional citrate anticoagulation during simulated treatments of sustained low efficiency diafiltration. *Nephrology (Carlton)* 2003; 8:302-10.
- ^{xxxii} Clark JA, Schulman G, Golper TA. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation during 8-hour sustained low-efficiency dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:736-42.
- ^{xxxiii} Fiaccadori E, Regolisti G et al. Efficacy and Safety of a Citrate-Based Protocol for Sustained Low-Efficiency Dialysis in AKI Using Standard. *Dialysis Equipment Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:1670-8.
- ^{xxxiv} Kankirawatana S, Huang ST, Marques MB. Continuous infusion of calcium gluconate in 5% albumin is safe and prevents most hypocalcemic reactions during therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher* 2007; 22:265-9.
- ^{xxxv} Betz C, Buettner S et al. Regional citrate anticoagulation in therapeutic plasma exchange with fresh frozen plasma--a modified protocol. *Int J Artif Organs* 2013; 36:803-11.
- ^{xxxvi} Zhao Y, Linden J et al. Prophylactic infusion of calcium gluconate to prevent a symptomatic fall in plasma ionized calcium during therapeutic plasma exchange: A comparison of two methods *J Clin Apher* 2018; 33:600-3.
- ^{xxxvii} Buturović-Ponikvar J, Pernat AM, Ponikvar R. Citrate anticoagulation during plasma exchange in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura: short heparin-free hemodialysis helps to attenuate citrate load. *Ther Apher Dial* 2005; 9:258-61.
- ^{xxxviii} Antonic M, Gubensek J et al. Comparison of citrate anticoagulation during plasma exchange with different replacement solutions. *Ther Apher Dial* 2009; 13:322-6.
- ^{xxxix} Antonic M, Gubensek J et al. Treatment Efficacy and Safety During Plasma Exchange With Citrate Anticoagulation: A Randomized Study of 4 Versus 15% Citrate. *Artif Organs* 2016; 40:368-75.
- ^{xl} Bolan CD, Cecco SA et al. Controlled study of citrate effects and response to i.v. calcium administration during allogeneic peripheral blood progenitor cell donation. *Transfusion* 2002; 42:935.
- ^{xli} Schneider M, Liefeldt L et al. Citrate anticoagulation protocol for slow extended hemodialysis with the Genius dialysis system in acute renal failure. *The International Journal of Artificial Organs* 2008; 31 :43-8.
- ^{xlii} Cassina T, Mauri R et al. Continuous veno-venous hemofiltration with regional citrate anticoagulation: a four-year single-center experience. *Int J Artif Organs* 2008; 31:937-43.

-
- ^{xliii} Durao MS, Monte JC et al. The use of regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemodiafiltration in acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36:3024-9.
- ^{xliv} Shum HP, Chan KC, Yan WW. Regional citrate anticoagulation in predilution continuous venovenous hemofiltration using prismocitrate 10/2 solution. *Ther Apher Dial* 2012; 16:81-6.
- ^{xlvi} Leung AK, Shum HP et al. A retrospective review of the use of regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration for critically ill patients. *Crit Care Res Pract* 2013; 2013:349512.
- ^{xlvi} Kalb R, Kram 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.
- ^{xlvi} Kutsogiannis DJ. Continuous venovenous haemodiafiltration for renal failure and sepsis. *CMAJ* 2000; 162:537-8.
- ^{xlviii} Oudemans-van Straaten HM et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration *Crit Care Med* 2009; 37:545–552.
- ^{xlix} Brain MJ, Roodenburg OS et al. Randomised trial of software algorithm driven regional citrate anticoagulation versus heparin in continuous renal replacement therapy: the Filter Life in Renal Replacement Therapy pilot trial. *Crit Care Resusc* 2014; 16:131-7.
- ⁱ Gattas DJ, Rajbhandari D et al. A randomized controlled trial of regional citrate versus regional heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill adults. *Crit Care Med* 2015; 43:1622-9.
- ⁱⁱ Brophy PD, Somers MJ et al. Multi-centre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1416-21.
- ⁱⁱⁱ Fernández SN, Santiago MJ et al. Citrate Anticoagulation for CRRT in Children: Comparison with Heparin *BioMed Res Int* 2014; 786301.
- ^{liii} Zaoral T, Hladík M et al. Circuit lifetime with citrate versus heparin in pediatric continuous venovenous hemodialysis. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17:e399–e405.
- ^{liv} Rico MP, Sarmiento F et al. Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in children *Pediatr Nephrol* 2017; 32:703-11.
- ^{lv} Crocco I, Franchini M et al. Adverse reactions in blood and apheresis donors: experience from two Italian transfusion centres. *Blood Transfus* 2009; 7:35-8.
- ^{lvi} Kreuzer M, Ahlenstiel T et al. Regional citrate anticoagulation--a safe and effective procedure in pediatric apheresis therapy. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:127-32.
- ^{lvii} Sigler K, Lee J, Srivaths P. Regional citrate anticoagulation with calcium replacement in pediatric apheresis. *J Clin Apher* 2017; 33:274-7.