

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Citrate de sodium

CIVARON 136mmol/L,

Solution pour perfusion

Mise à disposition d'une nouvelle présentation

Adopté par la Commission de la transparence le 20 juillet 2022

1

- Anticoagulation
- Secteur : Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans les indications de l'AMM.

Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport au dispositif médical solution de citrate de sodium 4% et par rapport à la spécialité REGIOCIT à base de chlorure de sodium et citrate de sodium.

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de CIVARON 136mmol/L, solution pour perfusion à base de citrate de sodium dans son indication d'AMM.

CIVARON est une solution de citrate de sodium 136 mmol/L pour perfusion dans une poche de solution prête à l'emploi de 1500 mL 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 des données bibliographiques étayant l'usage médical bien établi dans la réalisation de l'anticoagulation régionale au citrate.

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 (ARC) repose sur la chélation du calcium ionisé du sang, empêchant ainsi la réalisation de la cascade de coagulation dans le circuit extracorporel.

Il existe deux manières d'assurer cette anticoagulation : soit avec les héparines, soit avec du citrate. Dans la majorité des cas, l'épuration extra-rénale concerne des patients insuffisants rénaux chronique traités par hémodialyse périodique. En l'absence de contre-indications, c'est une anticoagulation à base d'héparine ou héparine de bas poids moléculaire qui est utilisée.

Par contre, lorsqu'il s'agit de techniques d'épuration extrarénale continue chez des patients fragiles de réanimation, une anticoagulation à l'héparine peut être contre-indiquée en raison d'un risque hémorragique ou de thrombopénie secondaire à l'héparine. L'alternative est une anticoagulation régionale du circuit extracorporel par le citrate. Le citrate, administré en amont du filtre, sur la ligne artérielle, chélate le calcium. Le calcium ionisé étant indispensable à la cascade de la coagulation, le citrate permet une anticoagulation régionale du sang dans le circuit extracorporel. Une anticoagulation efficace est obtenue par addition de 4 à 5 mmol de citrate par litre de sang, permettant de diminuer le taux de calcium ionisé à moins de 0,3 mmol/l. L'anticoagulation au citrate nécessite le maintien d'un taux de calcium ionisé chez le patient aux environs de 1,1 mmol/l, ce qui est possible par un apport de calcium soit par voie veineuse chez le patient soit le plus souvent sur le circuit de retour après le piège à bulle.

Les solutions d'anticoagulation au citrate sont utilisées en tant que dispositifs médicaux depuis de nombreuses années.

A noter qu'une solution de citrate de sodium 4% classée comme dispositif médical (classe IIb), disponible en France et commercialisée par le laboratoire Fresenius Medical Care depuis 2006 est l'équivalent de CIVARON en termes de composition, de dosage, de conditionnement et de méthode d'administration. La commercialisation de ce dispositif médical sera arrêtée lors de la mise à disposition de CIVARON 136mmol/L, solution pour perfusion.

Il est à souligner qu'une autre spécialité à base de chlorure de sodium et citrate de sodium indiquée comme solution de substitution pour la thérapie d'épuration extra-rénale continue (EERC) utilisant l'anticoagulation régionale au citrate a remplacé le dispositif médical PRISMOCITRATE 18/0. Dans son avis du 16 mars 2016¹, la Commission de la Transparence a considéré que cette spécialité REGIOCIT apportait un SMR important et une ASMR V par rapport au dispositif médical PRISMOCITRATE 18/0.

¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14848_REGIOCIT_QD_INS_Avis1_CT14848.pdf

2. Indication

« CIVARON est utilisé pour l'anticoagulation régionale au citrate (ARC) dans le cadre d'une hémodialyse veino-veineuse continue (continuous venovenous haemodialysis, CVVHD), d'une hémodiafiltration veino-veineuse continue (continuous venovenous haemodiafiltration, CVVHDF), d'une dialyse (quotidienne) prolongée à efficacité réduite (sustained low efficiency [daily] dialysis, SLEDD) et d'un échange plasmatique thérapeutique (EPT) via la séparation de la membrane plasmique.

CIVARON est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant de tout âge (à l'exception du prématuré). »

3. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de CIVARON 136mmol/L, solution pour perfusion sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés pour l'anticoagulation régionale au citrate dans le traitement d'une CVVHD, d'une CVVHDF, d'une SLEDD et d'un EPT via la séparation de la membrane plasmique.

3.1 Médicaments

NOM (dci) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non/ en cours
REGIOCIT (chlorure de sodium et citrate de sodium), solution pour hémodifiltration <i>Laboratoire BAXTER SAS</i>	Oui	« Solution de substitution pour la thérapie d'épuration extra-rénale continue (EERC) utilisant l'anticoagulation régionale au citrate. Le citrate est particulièrement indiqué lorsque l'anticoagulation systémique à l'héparine est contre-indiquée, par exemple chez les patients présentant un risque accru de saignement. »	16/03/2016 (inscription)	Important	ASMR V par rapport au dispositif médical PRISMOCITRATE 18/0.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

3.2 Comparateurs non médicamenteux

Il existe également des dispositifs médicaux, comparateurs cliniquement pertinents utilisant également une solution de citrate de sodium :

- Solution ACD-A (Fabricant: Fresenius KABI AG, classe IIb, CE0123) ;
- Citrate trisodique 4% w/v Solution pour traitement sanguin extracorporel (Fabricant : Fresenius Medical Care AG & Co. ; classe IIb, CE0123) est destinée à l'anticoagulation régionale dans le cadre de l'épuration extra-rénale continue (EERC) chez l'adulte : Hémodialyse veino-veineuse continue (CVVHD Ci-Ca®) et Hémodiafiltration continue veino-veineuse post-dilution (CVVHDF post Ci-Ca®).

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de CIVARON 136mmol/L, solution pour perfusion dans l'indication AMM évaluée sont le médicament cité dans le tableau ainsi que deux dispositifs médicaux : la solution ACD-A ZZ et la solution citrate trisodique 4%.

4. 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.

5. Résumé des données cliniques disponibles

S'agissant d'un médicament enregistré sur la base d'un « usage médical bien établi » conformément à l'article 10(a) de la directive 2001/83/CE, aucune nouvelle donnée clinique récente n'a été soumise.

Afin d'appuyer sa demande, le laboratoire a argumenté son rationnel clinique sur de nombreuses données bibliographiques étayant l'usage médical bien établi du citrate de sodium pour la réalisation de l'anticoagulation régionale au citrate. Ainsi, le laboratoire a fourni 27 études qui ne seront pas détaillées compte tenu de leur caractère ancien et majoritairement prospectif (cf Annexes).

Dans la plupart des études, l'objectif était d'établir des protocoles thérapeutiques d'anticoagulation. Certaines études ont comparé l'intérêt de l'anticoagulation régionale au citrate dans les différentes situations cliniques et dans différentes populations (pédiatrique et adulte), notamment versus les héparines.

L'efficacité de CIVARON est évaluée sur la base d'un usage bien établi dans ces indications.

Concernant la tolérance, d'après la rubrique 4.8 du RCP : « Des effets indésirables peuvent résulter de l'utilisation de la solution de CIVARON ou du traitement de dialyse.

Les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) attendus avec l'utilisation de CIVARON dans le cadre des différentes procédures thérapeutiques sont : **l'hypocalcémie ($< 1,1 \text{ mmol/L}$), l'hypernatrémie ($> 145 \text{ mmol/L}$) et l'alcalose métabolique ($\text{pH} > 7,45$).** »

L'AMM européenne ayant été octroyée le 27/10/2021, aucun PSUR, ni Plan de Gestion des Risques (PGR) ne sont disponibles à ce jour.

Par ailleurs, CIVARON doit uniquement être utilisé conformément à un protocole approprié d'ARC.

6. Conclusions de la Commission

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

6.1 Service Médical Rendu

- Les situations cliniques nécessitant une hémodialyse veino-veineuse continue (CVVHD), une hémodiafiltration veino-veineuse continue (CVVHDF), une dialyse prolongée à efficacité réduite (SLEDD) et un échange plasmatique thérapeutique (EPT) via la séparation de la membrane plasmique sont graves et susceptibles d'engager le pronostic vital des patients.
- La spécialité CIVARON est un médicament à visée préventive et curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Il s'agit d'un traitement de première intention.

Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité des situations cliniques nécessitant une hémodialyse veino-veineuse continue (CVVHD), une hémodiafiltration veino-veineuse continue (CVVHDF), une dialyse prolongée à efficacité réduite (SLEDD) et un échange plasmatique thérapeutique (EPT) via la séparation de la membrane plasmique pouvant mettre en jeu le pronostic vital,
- la prévalence difficile à estimer compte tenu de la diversité des situations cliniques concernées nécessitant une CVVHD, CVVHDF, SLEDD ou EPT avec anticoagulation régionale au citrate (insuffisance rénale aigue, diverses maladies aiguës ou chroniques),
- le besoin médical couvert,
- l'impact positif attendu mais non démontré de l'utilisation de la poche prête à l'emploi de CIVARON sur l'organisation des soins et la sécurité du patient,

CIVARON 136mmol/L, solution pour perfusion n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par CIVARON 136mmol/L (citrate de sodium) est important dans l'indication de l'AMM.

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

6.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère que CIVARON n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique par rapport à la solution de citrate de sodium 4% classée comme dispositif médical et par rapport à la spécialité REGIOCIT (chlorure de sodium et citrate de sodium), solution pour hémofiltration.

6.3 Population cible

La population cible de CIVARON correspond aux patients qui nécessitent la mise en place d'un traitement CVVHD, CVVHDF, SLEDD ou EPT sous anticoagulation au citrate.

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 MCO (enquête fournie par le laboratoire), malgré les limites inhérentes à l'utilisation de cette base de données.

L'analyse de la base nationale de données MSI MCO (médecine, chirurgie, obstétrique) a permis d'identifier sur l'année 2020, la réalisation de 190 000 actes d'EER pour IRA (adultes et enfants), tous services confondus. Parmi eux, 116 000 actes EERC ont été réalisés. Selon le PMSI 2020, ces 116 000 actes ont été réalisés au cours de 17 356 séjours, soit une moyenne de 6,6 actes par séjour.

En l'absence d'étude spécifique et avec l'hypothèse que 60% des actes EERC sont réalisés sous anticoagulation au citrate, le nombre de patients traités par EERC sous anticoagulation au citrate a été estimé à 11 500 patients par an en France.

➔ Conclusion :

Compte tenu de ces éléments, la population cible de CIVARON peut être estimée au maximum à environ 11 500 patients.

7. Recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

8. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 5 mai 2022 Date d'examen et d'adoption : 20 juillet 2022
Présentations concernées	CIVARON 136 mmol/L, solution pour perfusion – 8 poches (polypropylène/élastomère) de 1 500 mL avec système de connecteur SecuNect (CIP : 34009 550 863 8 3) – 8 poches (polypropylène/élastomère) de 1 500 mL avec système de connecteur Safe-Lock (CIP : 34009 550 863 9 0)
Demandeur	FRESENIUS MEDICAL CARE
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 09/12/2021 (DCP DE/H/6388/001/DC)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH)
Code ATC	B05ZB Solutions pour hémofiltration

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

9. Annexes

- ➔ 18 études réalisées avec un dialysat sans calcium et des solutions calciques (chlorure ou gluconate de calcium) dans des traitements d'épuration extra-rénale continue (EERC) avec AAC dans une population adulte :
- 12 études chez l'adulte dont 10 études avec le chlorure de calcium^{2,3,4,5,6,7,8,9,10,11}, 1 avec le gluconate de calcium¹² et 1 avec le glubionate de calcium¹³. Ces études sont principalement prospectives. Quelques études randomisées comparant l'efficacité d'une anticoagulation au citrate versus l'héparine ont été publiées. Ces études ont montré qu'un contrôle rigoureux de la dose de citrate nécessaire à l'anticoagulation régionale et de la calcémie ionisée permet de maintenir la calcémie dans l'intervalle de concentration physiologique. Cette calcémie ionisée doit être ajustée tout le long du traitement. (cf. Tableau 1)
- 6 études prospectives en pédiatrie dont 1 étude avec le chlorure de calcium¹⁴, 2 avec le gluconate de calcium^{15 16} et 3 avec différents sels de calcium au choix selon le poids corporel^{17,18,19}. (cf. Tableau 2)

² Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, Ward DM. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous haemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int* 1990;38(5):976-81.

³ Mehta RL, McDonald BR, Ward DM. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis. An update after 12 months. *Contrib Nephrol*. 1991; 93:210-4.

⁴ Gabutti LL, Marone C, Collucci G, Duchini F, Schönholzer C. Citrate anticoagulation in continuous venovenous haemodiafiltration: a metabolic challenge. *Intens Care Med* 2002;28: 1419-25.

⁵ Tobe SW, Aujla P, Walele AA, Oliver MJ, Naimark DMJ, Perkins NJ et al. A novel regional citrate anticoagulation protocol for CRRT using only commercially available solutions. *J Crit Care* 2003;18(2):121-9.

⁶ Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet JL, Dubois B, Damas P. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 2004;30(2):260-5.

⁷ Morgera S, Scholle C, Melzer C, Slowinski T, Liefeld L, Baumann G, et al. A simple, safe and effective citrate anticoagulation protocol for the genius dialysis system in acute renal failure. *Nephron Clin Pract*. 2004b;98(1):c35-40.

⁸ Morgera S, Haase M, Ruckert M, Krieg H, Kastrup M, Krausch D, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Peters H, Pohlmeier R, Neumayer HH. Regional citrate anticoagulation in continuous hemodialysis--acid-base and electrolyte balance at an increased dose of dialysis. *Nephron Clin Pract*. 2005;101(4).

⁹ Morgera S, Schneider M, Slowinski T, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Peters H, Kindgen-Milles D, Neumayer HH. A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status. *Crit Care Med*. 2009 Jun;37(6):2018-24.

¹⁰ Raimundo M, Crichton S, Lei K, Sanderson B, Smith J, Brooks J, Ng J, Lemmich Smith J, McKenzie C, Beale R, Dickie H, Ostermann M. Maintaining normal levels of ionized calcium during citrate-based renal replacement therapy is associated with stable parathyroid hormone levels. *Nephron Clin Pract*. 2013;124(1-2):124-31.

¹¹ Slowinski T, Morgera S, Joannidis M, Henneberg T, Stocker R, Helset E, 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 Sep 29;19:349.

¹² Tolwani AJ, Campbell RC, Schenck MB, Allon M, Warnock DG. Simplified citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 2001; 60:370-4.

¹³ Schilder L, Nurmohamed SA, Bosch FH, Purmer IM, den Boer SS, Kleppe CG, Vervloet MG, Beishuizen A, Girbes AR, Ter Wee PM, Groeneveld AB ; 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 Aug 16;18(4):472.

¹⁴ Chadha V, Garg U, Warady BA, Alon US. Citrate clearance in children receiving continuous venovenous renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol* 2002;17:819-24.

¹⁵ Raymakers-Janssen PAMA, Lilien M, van Kessel IA, Veldhoen ES, Wösten-van Asperen RM, van Gestel JPJ. Citrate versus heparin anticoagulation in continuous renal replacement therapy in small children. *Pediatr Nephrol*. 2017 Oct;32(10):1971-1978

¹⁶ Musielak A, Warzywoda A, Wojtalik M, Kocinski B, Kroll P, Ostalska-Nowicka D, 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. *Ther Apher Dial*. 2016 Dec;20(6):639-44

¹⁷ Liet JM, Allain-Launay E, Gaillard-LeRoux B, Barrière F, Chenouard A, Dejode JM, Joram N. Regional citrate anticoagulation for pediatric CRRT using integrated citrate software and physiological sodium concentration solutions. *Pediatr Nephrol*. 2014 Sep;29(9):1625-31.

¹⁸ Soltysiak J, Warzywoda A, Kociński B, Ostalska-Nowicka D, Benedyk A, Silska-Dittmar M, Zachwieja J. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in small children. *Pediatr Nephrol*. 2014 Mar; 29(3):469-

¹⁹ Rodriguez K, Srivaths PR, Tal L, Watson MN, Aikawa N, Braun MC, Akcan Arikan A. Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in pediatric patients with liver failure. *PLoS One*. 2017 Aug 8;12(8):e0182134

- ➔ 4 études (réalisées avant 2010) dans la dialyse (quotidienne) prolongée à efficacité réduite (SLEDD) ^{20,21,22,23}
- ➔ 5 études dans l'échange plasmatique thérapeutique (EPT) ^{24,25,26,27,28}

²⁰ Morgera S, Scholle C, Melzer C, Slowinski T, Liefeld L, Baumann G, et al. A simple, safe and effective citrate anticoagulation protocol for the genius dialysis system in acute renal failure. *Nephron Clin Pract.* 2004b;98(1):c35-40.

²¹ Marshall MR, Ma TM, Eggleton K, Ferencz A. Regional citrate anticoagulation during simulated treatments of sustained low efficiency diafiltration. *Nephrology (Carlton).* 2003 Dec;8(6):302-10.

²² 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 May;3(3):736-42.

²³ Schneider M, Liefeldt L, Slowinski T, Peters H, Neumayer H-H, Morgera S. Citrate anticoagulation protocol for slow extended hemodialysis with the Genius dialysis system in acute renal failure. *Int J Artif Organs.* 2008 Jan;31(1):43-8.

²⁴ 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(5):265-9.

²⁵ Buturovic-Ponikvar J. Is Regional Citrate Anticoagulation the Future of Hemodialysis? *Ther Apher Dial.* 2016 Jun;20(3):234-9.

²⁶ Antonic M, Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Ponikvar R. Treatment Efficacy and Safety During Plasma Exchange With Citrate Anticoagulation: A Randomized Study of 4 Versus 15% Citrate. *Artif Organs.* 2016 Apr;40(4):368-75.

²⁷ Antonic M, Gubensek J, Buturović-Ponikvar J, Ponikvar R. Comparison of citrate anticoagulation during plasma exchange with different replacement solutions. *Ther Apher Dial.* 2009 Aug;13(4):322-6.

²⁸ Betz C, Buettner S, Geiger H, Jung O. Regional citrate anticoagulation in therapeutic plasma exchange with fresh frozen plasma – a modified protocol. *Int J Artif Organs.* 2013 Nov;36(11):803-11.

Tableau 1 : Principales études réalisées avec un dialysat sans calcium et des solutions calciques (chlorure ou gluconate ou glubionate de calcium) dans des traitements d'EERC avec AAC dans une population adulte.

Etude	Schémas thérapeutiques	Substitution calcique IV	Débits de perfusion au début du traitement
Substitution calcique avec du chlorure de calcium			
Mehta et al., 1990 USA	Citrate TSC 4% - CAVDH (n=11)	Chlorure de calcium 1mEq/10 ml	<i>Débit initial :40 ml/hr, (4 mEq/hr), avec une moyenne de 3 à 5 mEq/hr durant le traitement</i>
Mehta et al., 1991 USA	Citrate TSC 4% - CAVDH (n=23)	Chlorure de calcium 1mEq/10 ml	<i>Débit initial :40 ml/hr, (4 mEq/hr), avec une moyenne de 3 à 5 mEq/hr durant le traitement</i>
Gabutti et al., 2002 Suisse	Citrate TSC 4% - CVVHDF (n=12)	Chlorure de calcium 5%, sacs de 500 ml, Bichsel	<i>Débit ajusté (augmenté de 3 mmol/h ou diminué de 2,5 mmol/h) Débit moyen : 3.31±0.92 mmol/h</i>
Tobe et al., 2003 Canada	Citrate ACD-A - CVVHDF (n=30)	Chlorure de calcium 0,28 mmol/L	<i>Débit moyen de 1,4 mmol/h</i>
Monchi et al., 2004 Belgique	Citrate TSC 1M - CVVHDF (n=26)	Chlorure de calcium 10%	<i>Débit initial : 6,8 à 13,6 mmol/L adapté au débit du citrate puis ajusté</i>
Morgera et al., 2004 Allemagne	Citrate TSC 4% - CVVHD (n=37) Citrate + faible dose héparine (n= 87)	Chlorure de calcium 91 mmol/L	<i>Débit initial : 25 ml/h soit 1,8 mmol/L puis ajusté toutes les 2 heures Dose moyenne 2,3 mmol/h</i>
Morgera et al., 2005 Allemagne	Citrate TSC 4% - CVVHD (n=23)	Chlorure de calcium 91 mmol/L	<i>Dose initiale : 1,8 mmol/L puis ajusté</i>
Morgera et al. 2009 Allemagne	Citrate TSC - CVVHD (n=162)	Chlorure de calcium 91 mmol/L	<i>Dose comprise entre 3,46 et 5,91 mmol/h (ajusté aussi en fonction du poids des patients)</i>
Raimundo et al. 2013 Portugal	Citrate TSC 4% - CVVHD (n=30)	Chlorure de calcium 100 mmol/L	<i>Débit initial :1,7 mmol/h</i>
Slowinski et al. 2015 Allemagne	Citrate - CVVHD (n=133)	Chlorure de calcium	<i>Débit initial de 1,7 mmol/L</i>
Substitution calcique avec du gluconate de calcium			
Tolwani et al. 2001 USA (36)	Citrate TSC 2% - CVVHD (n=23)	Gluconate de calcium 93 mEq/l dans dextrose 5%	<i>Débit moyen : 60 ml/h soit 2,79 mmol/h</i>
Substitution calcique avec du glubionate de calcium			
Schilder et al., 2014 Hollande	Citrate TSC - CVVHF (n=66)	Glubionate de calcium 0,225 mmol/ml (Sandoz)	Administration automatisée pour 1,0 à 1,35 mmol/l

Tableau 2 : Etudes cliniques décrivant des traitements CCVH, CVVHD et CVVHDF avec AAC et substitution calcique chez les enfants

Etude	Schémas thérapeutiques	Substitution calcique IV	Débits de perfusion au début du traitement
Substitution calcique avec du chlorure de calcium			
Chadha et al. 2002 USA	ACD-A-Citrate - CVVH (n= 5) Enfants 1,5 à 11 ans Poids : 10 à 70 kg	Chlorure de calcium 0,8%	<i>Débit initial : 25%-30% du débit de perfusion du citrate</i>
Substitution calcique avec du gluconate de calcium			
Raymakers-ianssen et al. 2017 Hollande	ACD-A Citrate - EERC (n=14) (Enfants de poids <15 kg) Moyenne d'âge : 17 mois Poids moyen : 9,8kg	Gluconate de calcium (20 mg/ml)	<i>Avant traitement : 0.113 mmol Ca/mL <10 kg 0.225 mmol Ca/mL >10 kg) Puis ajustement automatique</i>
Musielak et al. 2016 Pologne	PrismoCitrate 18/0 - CVVHDF (n=15) (Nouveaux nés et < 3 ans)	Gluconate de calcium 85% ou 10% ou 5%	<i>Ajustement automatisé</i>

	Moyenne d'âge : 19 mois Poids moyen : 3 kg		
Substitution calcique avec différents sels de calcium (au choix selon le poids corporel)			
<u>Liet et al. 2014</u> <u>France</u>	PrismoCitrato 18/0 - CVVH (n=10) Age : 3 à 15 ans Poids : 15 à 66 kg	Gluconate de calcium 10%, (233 mmol/L) ou Chlorure de calcium 10% (456 mmol/L)	NR
<u>Soltysiak et al. 2014</u> <u>Pologne</u>	PrismoCitrato 18/0 - CVVHF (n=16) Héparine - CVVHF (n=14) Moyenne d'âge : 15.25 ± 24.10 Poids moyen : 8.69±5.63 kg	Glubionate de calcium 10% et gluconate de calcium 5%	Ajustement automatisé
<u>Rodriguez et al. 2017</u> <u>USA</u>	ACD-A Citrate - CVVHDF (n=51) avec séance d'EP en tandem (20/51) Moyenne d'âge : 3,5 ans Poids moyen : 29.14 ± 15.56 kg)	Chlorure de calcium (8mg/ml) ou gluconate de calcium (20 mg/ml)	Débit moyen : 60 mL/h soit 2,8 mmol/h