



**HAL**  
open science

# Dialysat au citrate : effets cliniques et variations des paramètres phosphocalciques, étude observationnelle

Delphine Hebmann

► **To cite this version:**

Delphine Hebmann. Dialysat au citrate : effets cliniques et variations des paramètres phosphocalciques, étude observationnelle. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01598082

**HAL Id: dumas-01598082**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01598082>**

Submitted on 29 Sep 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

Année 2017

Thèse n° 3098

Thèse pour l'obtention du  
Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine  
Discipline : néphrologie

Présentée et soutenue publiquement

Par Delphine Hebmann

Née le 01/05/1989 à Cavaillon (84)

Le 20/09/2017

**Dialysat au citrate :  
effets cliniques et variations des paramètres phosphocalciques.  
Étude observationnelle.**

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Philippe Chauveau

Rapporteur : Monsieur le Professeur Henri Vacher-Coponat

Président du Jury : Monsieur le Professeur Christian Combe

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Lionel Couzi

Monsieur le Professeur Pierre Merville

Madame le Docteur Valérie De-Precigout

## **REMERCIEMENTS**

Au Professeur Combe, de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie pour le savoir que vous m'avez apporté pendant les mois passés dans votre service.

Au Professeur Merville, de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Je vous remercie de m'avoir transmis des connaissances en transplantation rénale, mais également d'avoir accepté de partager votre bureau les jeudis matins pour mes débuts dans la consultation des patients greffés.

Au Professeur Couzi, de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Merci Lionel pour ta bonne humeur permanente. La néphrologie paraissait presque facile avec toi.

Au Professeur Vacher-Coponat, merci d'avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail. C'est avec plaisir que j'intègre votre équipe en novembre.

Au Docteur De-Precigout, de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Je n'ai pas eu l'occasion de beaucoup travailler avec toi Valérie, mais les week-ends d'astreintes passés ensemble étaient « presque un plaisir ».

Au Docteur Chauveau, qui a dirigé ce travail. Merci Philippe de m'avoir encadrée et soutenue durant ces longs mois, entre Bordeaux et La Réunion (et Soulac sous la pluie).

Au Docteur Catherine Lasseur, et à l'équipe de l'Aurad Aquitaine sans qui ce travail n'aurait pas été possible. Merci pour leur disponibilité et leur investissement.

A l'équipe d'hémodialyse de Libourne, de m'avoir initiée au monde de la dialyse.

A tous les internes avec qui j'ai travaillé (et passé de bons moments).

A tous les médecins, assistants, équipes soignantes des services du CHU de Bordeaux et du CHU de Saint Denis de la Réunion, qui m'ont fait grandir un peu chaque jour.

Merci également :

A Lucas, pour son soutien et son amour. Merci d'avoir choisi la Réunion.

A mes parents, pour leur soutien pendant ces longues années.

A ma famille et mes amis Luynois.

# TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	5
TABLE DES TABLEAUX.....	5
TABLE DES FIGURES.....	5
ABRÉVIATIONS.....	6
RESUME.....	7
ABSTRACT.....	8
INTRODUCTION.....	9
1) ÉPIDEMIOLOGIE.....	9
2) LA TECHNIQUE DE DIALYSE : les grands principes.....	10
a) Les composants du système d'hémodialyse :.....	10
b) Les échanges de substance :.....	11
c) L'évaluation de l'efficacité de la technique :.....	12
3) L'HISTORIQUE DES BAINS DE DIALYSE.....	14
a) Hémodialyse à l'acétate.....	14
b) Hémodialyse au bicarbonate avec de l'acide acétique.....	14
c) La biofiltration sans acétate (Acetate free biofiltration (AFB)).....	15
d) Hémodialyse au bicarbonate avec de l'acide chlorhydrique.....	15
4) L'HEMODIALYSE AU BICARBONATE AVEC DE L'ACIDE CITRIQUE.....	16
a) Réduction des besoins en héparine :.....	17
b) Une amélioration de l'épuration :.....	18
c) Une meilleure stabilité hémodynamique en séance :.....	19
d) Une meilleure biocompatibilité :.....	19
5) RECOMMANDATIONS concernant le métabolisme phosphocalcique.....	20
6) RECOMMANDATIONS sur la concentration en calcium du dialysat.....	24
JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE.....	27
OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....	28
MATÉRIEL et MÉTHODES.....	29
1) La population :.....	29
2) Type d'étude et déroulement de l'étude:.....	29
3) La technique d'hémodialyse :.....	30
4) Le recueil de données :.....	30
5) Les critères de jugement :.....	31
6) L'analyse statistique :.....	31

RÉSULTATS.....	33
1) Population d'étude :.....	33
2) Caractéristiques des séances d'hémodialyse :.....	33
3) Effets sur la calcémie et la PTH: .....	33
4) Autres effets biologique et le Kt/V:.....	34
5) Modifications thérapeutiques des suppléments phosphocalciques : .....	34
6) Effets sur la coagulation du circuit extra corporel : .....	34
7) Tolérance clinique : .....	34
DISCUSSION .....	46
Impact sur la calcémie et la PTH .....	46
Impact sur les autres paramètres biologiques et sur l'efficacité de la dialyse .....	48
Impact sur les modifications thérapeutiques :.....	49
Impact sur la coagulation : .....	50
Impact sur la tolérance clinique : .....	51
CONCLUSION .....	52

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

## TABLE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Comparaison des recommandations KDOQI 2003 (37) et KDIGO 2009.....	20
<b>Tableau 2</b> : Caractéristiques des patients des études Photo-graphe 2 (2008) et Photo-graphe 3 (2012). .....	23
<b>Tableau 3</b> : Conception et résultats des études.....	26
<b>Tableau 4</b> : Composition des dialysats utilisés.....	32
<b>Tableau 5</b> : Caractéristiques des patients .....	37
<b>Tableau 6</b> : Paramètres biologiques à M0 et M6 et Kt/V à M0 et M6.....	38

## TABLE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Epuration extrarénale par hémodialyse. Interface patient/hémodialyseur/générateur d'hémodialyse. SIC : secteur intracellulaire ; SEC : secteur extracellulaire (3). .....	11
<b>Figure 2</b> : Principes physiques gouvernant les transferts de solutés au sein d'un hémodialyseur (3). .....	12
<b>Figure 3</b> : Cycle de Krebs .....	16
<b>Figure 4</b> : Blocage de la cascade de coagulation par le citrate .....	18
<b>Figure 5</b> : Répartition des patients suivant les cibles des KDIGO pour la phosphorémie, la calcémie totale et l'hormone parathyroïdienne sérique en 2008 et 2012 (39). .....	22
<b>Figure 6</b> : Flow chart.....	36
<b>Figure 7</b> : Evolution de la calcémie entre M0 et M1 .....	39
<b>Figure 8</b> : Evolution de la calcémie entre M0 et M6.....	40
<b>Figure 9</b> : Evolution de la PTH entre M0 et M1 .....	41
<b>Figure 10</b> : Evolution de la PTH entre M0 et M6.....	42
<b>Figure 11</b> : Variations de la PTH en N fois la normale à M0 et M6 .....	43
<b>Figure 12</b> : Evolution de thérapeutiques administrées entre M0 et M6 .....	44
<b>Figure 13</b> : Evolution de la tolérance clinique entre M0 et M6 .....	45

## **ABRÉVIATIONS**

Acétyl CoA : acétyl coenzyme A

AMP : adénosine monophosphate

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ATP : adénosine triphosphate

$\beta$ 2M : bêta2microglobuline

Ca : calcium

Cl<sup>-</sup> : chlore

CO<sub>2</sub> : dioxyde de carbone

CKD-MBD : Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorders

DA : dialysat à l'acétate

DC : dialysat au citrate

FAV : fistule artério-veineuse

HAS : Haute Autorité de Santé

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> : ion bicarbonate

H<sub>2</sub>O : eau

IC : intervalle de confiance

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

KDOQI : Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

Mg<sup>2+</sup> : ion magnésium

NO : monoxyde d'azote

PTH : hormone parathyroïdienne

REIN : Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie

Vs : versus

## **RESUME**

### Introduction

L'utilisation du citrate dans les bains d'hémodialyse (DC) est en hausse. Le contrôle de la calcémie et de la parathormone peut être altéré du fait de la plus faible teneur en calcium des dialysats au citrate qu'à l'acétate (DA) comme certaines études récentes l'ont montré. Les essais cliniques ne sont pas toujours superposables à la réalité. L'objectif de cette étude prospective est d'évaluer les paramètres clinico-biologiques avec le changement des dialysats de l'acétate au citrate dans 4 unités d'autodialyses.

### Méthodes

Les dialysats à l'acétate de 56 patients hémodialysés (63 ans  $\pm$ 14) dans 4 centres d'autodialyses (avec une visite médicale et un bilan biologique par mois) ont été remplacés par des dialysats au citrate. La teneur en calcium du dialysat a été augmentée de 1,5 mmol/L à 1,75 mmol/L afin d'assurer la même balance calcique selon les données des études précédentes. Les bilans biologiques, y compris l'hormone parathyroïdienne (PTH) ont été analysés dans 4 laboratoires différents (proches de chaque unité d'auto dialyse et éloignés du centre principal) pendant 6 mois.

### Résultats

La calcémie n'était pas différente à 6 mois avec le dialysat au citrate (2,21 mmol/L contre 2,24 mmol/L à M6,  $p=0,26$ ). La PTH était significativement plus basse à 6 mois (462 pg/mL contre 306 pg/mL,  $p=0,0003$ ). Les kits de mesure de PTH 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération ont changé dans les laboratoires en 6 mois. La norme haute de la PTH est différente entre 2 kits. Avec l'utilisation des données biologiques informatisées, le médecin n'est pas toujours alerté sur ces changements. La  $\beta$ 2microglobuline a tendance à diminuer à 6 mois (30,76 mg/L contre 27,01 mg/L,  $p<0,001$ ), sans variation de la CRP ou de l'albumine. Les effets indésirables (crampes, hypotension artérielle) semblent moins fréquents avec le dialysat au citrate. Aucun problème de coagulation du circuit extra corporel n'est survenu durant l'étude.

### Conclusion

Le dialysat au citrate associé à une plus haute teneur en calcium comparé au dialysat à l'acétate peut maintenir une calcémie stable et diminuer le taux de PTH.

Mots clés : hémodialyse, acétate, citrate, calcémie, PTH

# ABSTRACT

## Background

The citrate dialysate (CD) is increasingly used. Calcium balance and hyperparathyroidism control could be altered due to the lower concentration of ionized calcium in dialysis fluid between acetate (AD) and CD. Randomized studies are not always transposable in the real life. The aim of this prospective study is to assess clinical and biological parameters after switch from acetate to citrate dialysate in 4 self-dialysis units.

## Methods

56 hemodialysis patients ( $63 \pm 14$  years), treated in 4 self-dialysis units (one nephrologist visit and one biological evaluation per month) were switched from AD to CD. Calcium concentration was 1.5 mmol/L vs 1.75 mmol/L to ensure same calcium mass balance based on literature review. Usual monthly biological evaluations (including PTH) were performed in 4 different laboratories (close to the unit, far from the main dialysis in-center) during 6-month follow-up.

## Results

Calcemia was not different at 6 months over citrate dialysate (2.21mmol/L versus 2.24mmol/L at M6,  $p=0.26$ ). PTH was significantly lower at 6 months (462pg/mL versus 306 pg/mL,  $p=0.0003$ ). 3<sup>rd</sup> generation PTH assay changed in two laboratories. Upper limit of normal range is different between the two kits. Patients KDIGO classification could be different. Using an electronic patient database, the physician is not always aware of this change.  $\beta$ 2microglobuline decreases (30.76mg/L versus 27.01mg/L,  $p<0.001$ ). Adverse events (muscles spasms, hypotension) seemed to be lower under citrate dialysate and no coagulation problem occurred.

## Conclusion

Citrate dialysate with higher calcium concentration compare with acetate dialysate can decrease PTH blood level but the attention of physician could be drawn on PTH kit change.

Key words: hemodialysis, acetate, citrate, calcemia, PTH

# INTRODUCTION

## 1) ÉPIDEMIOLOGIE

Fin 2015, on dénombrait en France 82 295 patients insuffisants rénaux chroniques en traitement de suppléance. Parmi eux, 45 862 (56%) étaient en dialyse dont 6,4% en dialyse péritonéale et 36 433 patients (44 %) étaient porteurs d'un greffon rénal fonctionnel.

Ce sont donc, 11 093 nouveaux patients qui ont été traités en 2015 pour une insuffisance rénale chronique terminale : 10 660 ont été mis en dialyse et 433 ont bénéficié d'une greffe rénale préemptive. De plus, 3 391 dialysés chroniques ont été transplantés.

Les comorbidités associées sont fréquentes, en particulier le diabète (45%) et les comorbidités cardiovasculaires (58%) dont la fréquence augmente avec l'âge <sup>1,2</sup>.

Pour cette année 2015, il y a eu 7 730 décès de patients dialysés ou transplantés rénaux (10,6%). (Registre REIN 2015)

La première modalité de traitement de suppléance rénale reste l'hémodialyse en centre.

L'optimisation de la technique est de ce fait un enjeu majeur.

## 2) LA TECHNIQUE DE DIALYSE : les grands principes

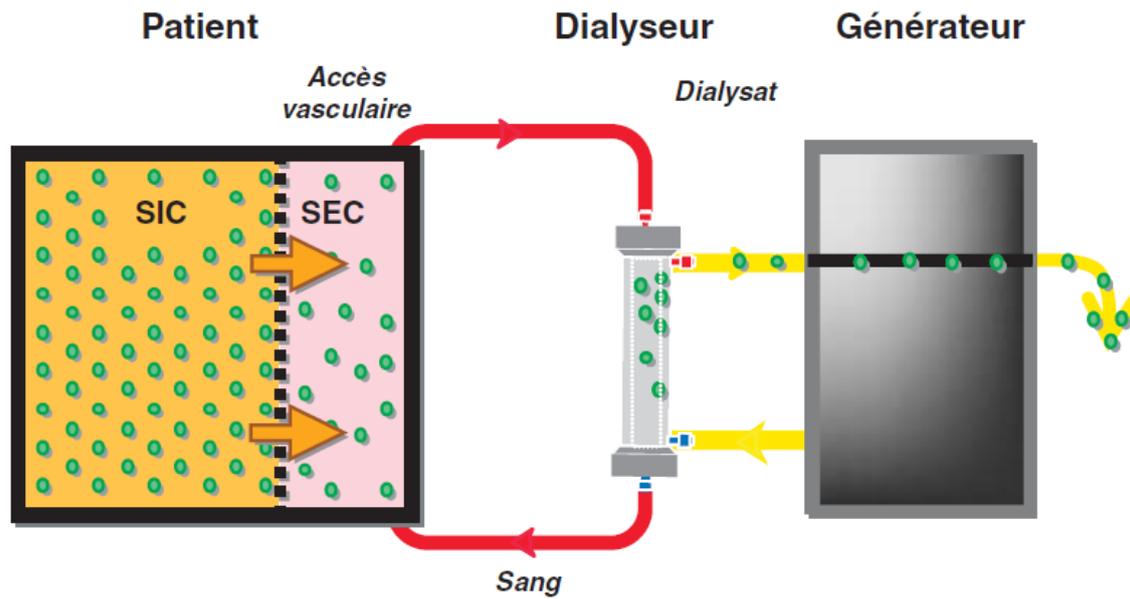
### a) Les composants du système d'hémodialyse :

La technique d'épuration extra-rénale par hémodialyse nécessite un abord vasculaire de dialyse du patient, un générateur de dialyse, un circuit extracorporel, une membrane semi-perméable ou hémodialyseur et un bain de dialyse appelé aussi dialysat (figure 1). Ce dernier est composé d'électrolytes (sodium, potassium, calcium, magnésium, chlore), d'un système tampon et d'un acide servant à stabiliser la solution, l'ensemble permettant de maintenir l'équilibre hydro-électrolytique du milieu intérieur.

Après reconstitution par le générateur de dialyse, un dialysat contient en moyenne:

- 138 à 142 mmol/L de sodium
- 2 à 3 mmol/L de potassium
- 1,25 à 1,75 mmol/L de calcium
- 0,5 à 1 mmol/L de magnésium
- 98 à 102 mmol/L de chlorure
- 30 à 35 mmol/L de bicarbonate
- 5,5 mmol/L de glucose
- de l'acétate ou du citrate à la concentration de 1 à 3 mmol/L
- de l'eau.

La composition du dialysat peut varier en fonction des besoins du patient et de la technique de dialyse.



**Figure 1 :** Épuration extrarénale par hémodialyse. Interface patient/hémodialyseur/générateur d'hémodialyse. SIC : secteur intracellulaire ; SEC : secteur extracellulaire <sup>3</sup>.

b) Les échanges de substance :

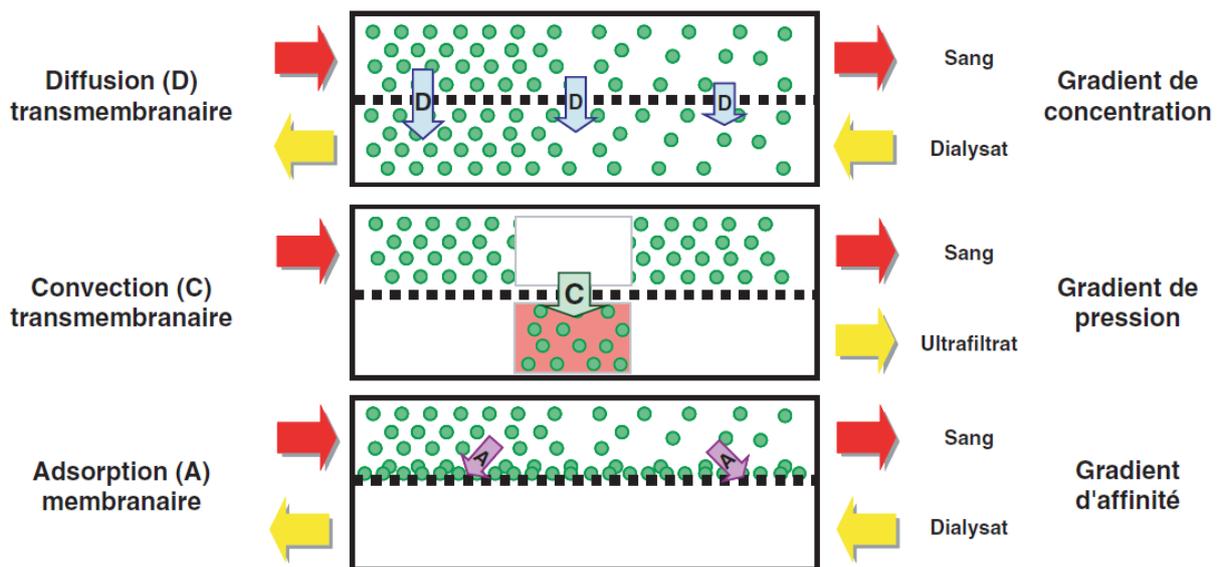
L'épuration sanguine des toxines urémiques est possible au sein de la membrane de dialyse par des systèmes d'échanges transmembranaires discontinus entre le sang du patient et une solution de dialyse proche du liquide extracellulaire normal qui circulent à contre-courant.

Ces échanges peuvent être passifs, dus à un gradient de concentration du soluté ; c'est le principe de diffusion. Ils concernent essentiellement les molécules de petits poids moléculaires telles que l'urée ou la créatinine.

Ces échanges peuvent également être actifs, par un transfert d'eau et de soluté dû à un gradient de pression hydrostatique transmembranaire ; c'est le principe de convection. Ils concernent toutes les molécules. Pour le transfert de masse, la convection s'avère particulièrement utile pour les molécules de poids moléculaire plus élevé (comme la  $\beta$ 2microglobuline).

Le principe d'adsorption est la soustraction d'un soluté du milieu sanguin par affinité de membrane (électrique ou chimique). Dans ce cas, il n'y a pas de transfert transmembranaire de soluté proprement dit.

L'hémodialyse conventionnelle est un système d'épuration par transfert diffusif principalement. En hémofiltration, il s'agit d'un système convectif. L'hémodiafiltration combine les deux systèmes d'épuration.



**Figure 2 :** Principes physiques gouvernant les transferts de solutés au sein d'un hémodialyseur<sup>3</sup>.

c) L'évaluation de l'efficacité de la technique :

L'efficacité du transfert de masse des petites et moyennes molécules peut être évaluée par la mesure directe de la clairance de ces molécules (par transfert de masse du côté sang ou du côté dialysat), en particulier la clairance de l'urée, de la créatinine ou de la  $\beta$ 2microglobuline. La clairance est le volume totalement épuré d'une substance par unité de temps. Elle dépend du soluté considéré, de la membrane, du débit sang, du débit dialysat et du volume ultrafiltré pour le système de convection.

L'urée est un marqueur commode et couramment utilisé pour quantifier l'efficacité de la dialyse même si ce marqueur n'est pas à lui seul suffisant pour conclure à une dialyse efficace. Le plus connu et le plus utilisé est l'indice Kt/V de l'urée (où K est la clairance instantanée de l'urée, t la durée de séance de dialyse et V le volume de distribution du patient). C'est un nombre sans unité. On considère une dialyse adéquate lorsque le Kt/V est supérieur à 1,2 (avec une cible  $\geq 1,4$ ).

Une dialyse adéquate couvre les besoins vitaux, corrige les principales anomalies métaboliques et assure une meilleure chance de survie. A cela s'ajoute la recherche d'une biocompatibilité et d'une qualité de vie du patient optimales.

Lors de la séance d'hémodialyse, le contact du sang avec les biomatériaux du circuit extracorporel engendre des réactions de bio-incompatibilité se traduisant par une activation de la coagulation et une réaction inflammatoire. Au fil des années, d'importants progrès ont été fait sur les générateurs de dialyse, les membranes, les techniques d'épuration et le dialysat pour obtenir une dialyse la plus physiologique possible. La technique d'hémodialyse est devenue plus sûre et mieux tolérée. Néanmoins, les recherches continuent pour approcher au mieux la biocompatibilité idéale, notamment concernant la composition du dialysat.

### 3) L'HISTORIQUE DES BAINS DE DIALYSE

Dans les années 1960, les premiers bains de dialyse contenaient du bicarbonate pour solution tampon. Cependant, la présence simultanée de bicarbonate et d'ions calcium et magnésium générait la formation de précipités de carbonate de calcium et de magnésium. Du CO<sub>2</sub> dissous était utilisé pour limiter cette précipitation ( $\text{Ca}^{2+} + 2 \text{HCO}_3^- \leftrightarrow \text{CaCO}_3 + \text{CO}_2 \text{ dissous} + \text{H}_2\text{O}$ )

#### a) Hémodialyse à l'acétate

En 1964 fut introduite l'idée du tampon acétate<sup>4</sup>. La réalisation des séances d'hémodialyse était considérablement facilitée car l'acétate de sodium ne provoque aucune précipitation en présence des ions calcium ou magnésium. L'ion acétate est transformé en ion bicarbonate par un métabolisme principalement hépatique et musculaire. Il permet la correction de l'acidose qui est un point clef dans la prise en charge du patient insuffisant rénal chronique terminal. Mais pour une régénération suffisante en bicarbonates, la concentration en acétate du dialysat devait être élevée (35 à 40 mmol/L), à l'origine d'une augmentation importante de l'acétatémie (jusqu'à vingt fois supérieure à l'acétatémie physiologique) chez certains patients<sup>5</sup>, phénomène accentué avec l'amélioration de la performance des dialyseurs et l'apparition des membranes hautes perméabilités<sup>6-11</sup>. L'acétate, après son transfert du dialysat vers le sang est transformé en acétyl CoA par consommation d'ATP et production d'AMP et d'AMPc, ce qui induit une stimulation de la NO synthétase et la production de monoxyde d'azote. Ce dernier entraîne une relaxation des cellules musculaires lisses, un effet dépresseur myocardique et une vasodilatation avec pour conséquence une baisse de la pression artérielle<sup>10,12,13</sup>. Les signes d'intolérance à l'acétate se manifestaient par une asthénie, des nausées, des vomissements, des céphalées, une instabilité hémodynamique.

L'hémodialyse avec un concentré acétate pur (35 à 40 mmol/L d'acétate) fut progressivement abandonnée au profit de l'hémodialyse au bicarbonate avec adjonction d'un acide.

#### b) Hémodialyse au bicarbonate avec de l'acide acétique

La dialyse au bicarbonate (soluble ou en poudre) a été introduite dans les années 1980. Elle nécessite deux concentrés : le premier contenant les électrolytes et le second l'ion

bicarbonate. L'ajout d'un acidifiant est indispensable afin d'éviter les précipitations de carbonate de calcium ou de magnésium. L'acide le plus couramment utilisé était l'acide acétique, en quantité moindre que le concentré acétate pur (3 à 10 mmol/L d'acétate). Il fut rapidement constaté une meilleure tolérance hémodynamique des séances. Le confort du patient était très nettement amélioré<sup>13</sup>. Cependant, la persistance de la présence d'acétate dans le dialysat reste à l'origine d'une augmentation de la concentration plasmatique de l'acétate pendant la séance de dialyse pouvant expliquer la persistance des symptômes précédemment décrits<sup>7</sup>. De plus, l'acétate a été mis en cause dans l'augmentation du stress oxydant et dans le statut inflammatoire du patient hémodialysé<sup>11,14</sup>.

Ainsi de nouvelles techniques d'hémodialyse s'orientent vers l'absence totale d'acétate.

#### c) La biofiltration sans acétate (Acetate free biofiltration (AFB))

La biofiltration sans acétate est à ce jour très peu utilisée du fait de la spécificité du matériel et de la nécessité de réinjection de soluté bicarbonate en poches. Cette technique mise au point dans les années 1980<sup>15</sup> utilise un dialysat unique sans tampon et réinjecte en post dilution une solution isotonique de bicarbonate. Les premières études ont permis de démontrer les avantages d'une absence totale d'acétate<sup>16,17</sup>. Le coût en a limité la diffusion.

#### d) Hémodialyse au bicarbonate avec de l'acide chlorhydrique

La présence d'ions chlore tant dans l'organisme que dans le liquide de dialyse a pour but d'assurer l'électroneutralité de la solution. Néanmoins, cet acide dissocié en ions H<sup>+</sup> et Cl<sup>-</sup> avec un pouvoir acidifiant très important entraîne des problèmes de fabrication (nécessité d'acier inoxydable), de conditionnement, d'utilisation, à l'origine d'un surcoût<sup>7,18</sup>.

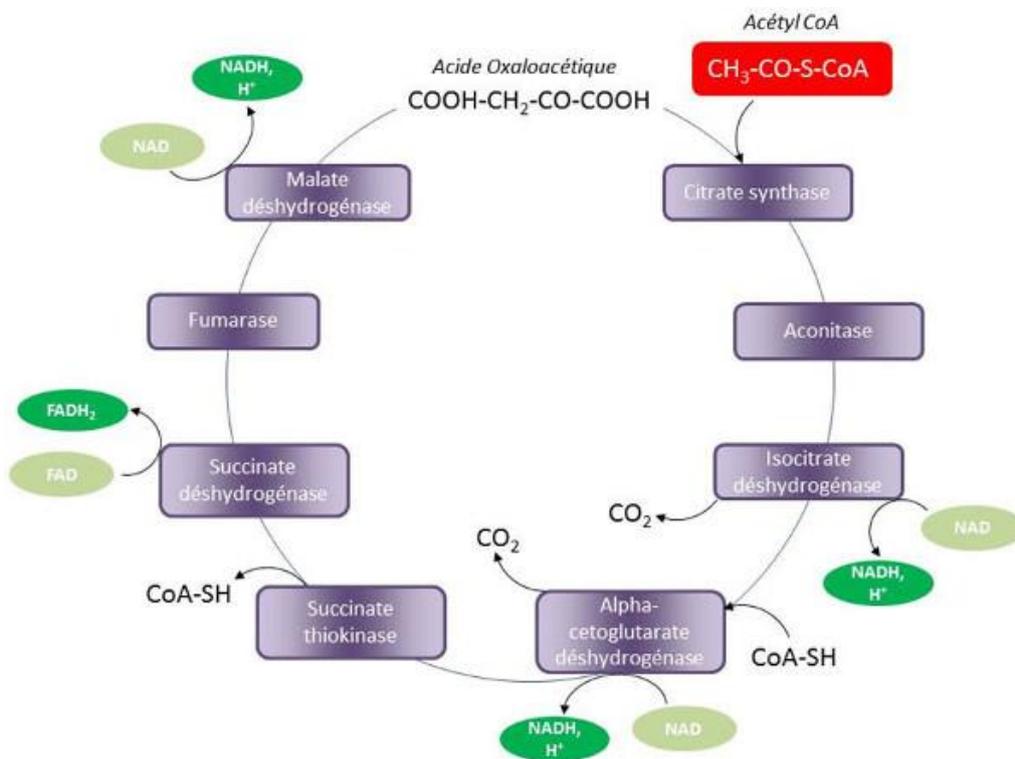
#### 4) L'HEMODIALYSE AU BICARBONATE AVEC DE L'ACIDE CITRIQUE

Ce concentré à base d'acide citrique a été utilisé pour la première fois dans les années 2000<sup>19</sup>. Actuellement, un concentré acidifié par de l'acide citrique (0,8 mmol/L) est disponible. Ce concentré peut contenir très peu d'acétate (0,3 mmol/L) ou ne pas contenir d'acétate du tout.

**L'acide citrique** ( $H_3C_6H_5O_7$ ) est un triacide faible de petit poids moléculaire, présent en abondance dans le citron, d'où son nom. Il a été isolé pour la première fois en 1784 par le chimiste suédois Carl Wilhelm Scheele à partir de jus de citron.

L'acide citrique se transforme en citrate en présence de bicarbonate.

Le citrate est un métabolite du cycle de Krebs qui a lieu dans les mitochondries, jouant un rôle central dans le métabolisme cellulaire. Il est produit à la première étape du cycle. Il est métabolisé dans le foie principalement, et les muscles (riches en mitochondries) selon l'ensemble des réactions successives ci-dessous :



**Figure 3 :** Cycle de Krebs

L'acide citrique est employé dans d'autres domaines notamment dans l'industrie alimentaire en tant qu'additif alimentaire (E330) utilisé comme acidifiant (dans les boissons gazeuses par exemple). Il est également utilisé dans la vie quotidienne via certains produits cosmétiques ou comme détartrant par exemple.

En médecine, l'acide citrique est principalement utilisé pour son effet anticoagulant, en chélatant les ions calcium devenant indisponibles pour la cascade de la coagulation.

**Cette technique d'hémodialyse à l'acide citrique semble n'avoir que des avantages :**

En effet, en hémodialyse, le sang est en contact direct avec des surfaces étrangères (membranes, lignes de circuit extracorporelle). Il s'ensuit des mécanismes d'activation du complément et de la cascade de coagulation. Ces systèmes nécessitent la présence de calcium et de magnésium pour fonctionner. Les cellules du système immunitaire et les plaquettes sont recrutées conduisant à un état inflammatoire<sup>19-21</sup>. La dialyse au citrate permettrait de limiter ces mécanismes, assurant une meilleure biocompatibilité et une meilleure tolérance des séances.

a) Réduction des besoins en héparine :

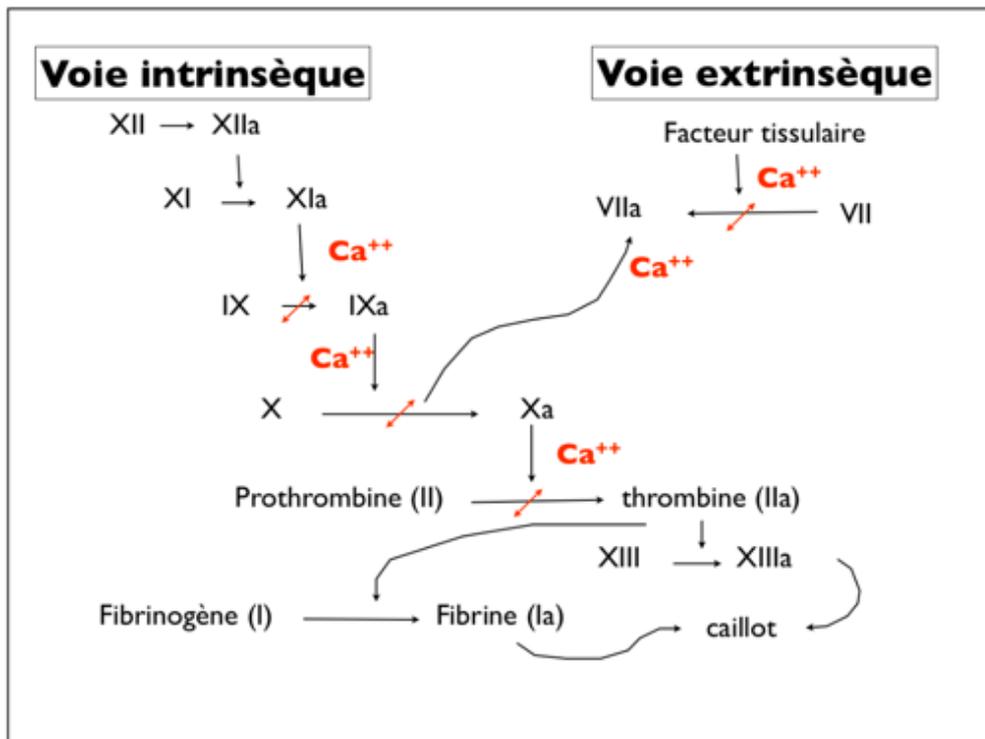
L'acide citrique doit son action anticoagulante à sa chélation du calcium ionisé plasmatique avec lequel il forme un complexe diffusible. Le calcium ionisé est indispensable dans plusieurs étapes de la cascade de la coagulation.

L'adjonction d'acide citrique dans le dialysat a pour effet de diminuer la teneur en calcium ionisé du dialysat. La concentration totale en calcium ne s'en trouve pas modifiée. Cette diminution de la concentration du calcium ionisé dans le dialysat a pour effet de diminuer le risque de précipitation des carbonates. Elle induit un transfert diffusif du calcium ionisé du patient vers le dialysat provoquant ainsi une diminution du calcium ionisé dans le sang circulant au sein du dialyseur.

La technique d'épuration extra rénale avec anticoagulation régionale au citrate par perfusion de citrate et de calcium dans le circuit de dialyse est couramment utilisée chez les patients à

risque hémorragique, avec la nécessité d'une surveillance du calcium ionisé durant la séance de dialyse.

En hémodialyse conventionnelle, cette diminution n'est pas suffisante pour provoquer une véritable anticoagulation, mais elle tendrait à réduire le colmatage des pores permettant de conserver sa surface utile aux échanges et de réduire ainsi les besoins en héparine, avec une diminution du risque hémorragique<sup>19-24</sup>.



**Figure 4 :** Blocage de la cascade de coagulation par le citrate

**b) Une amélioration de l'épuration :**

Le passage continu per-dialytique de citrate à travers la membrane permettrait le maintien de sa perméabilité en réalisant une anticoagulation locale avec moins de colmatage des pores de la membrane de dialyse. La fluidité sanguine étant meilleure dans le circuit de dialyse, le dialyseur conserverait sa surface d'échange pour obtenir une dialyse plus efficace avec une meilleure clairance des petites et moyennes molécules<sup>25-27</sup>.

c) Une meilleure stabilité hémodynamique en séance :

L'absence ou la très faible concentration en acide acétique permet d'en diminuer ses effets secondaires dont les phénomènes de vasodilatation périphérique et d'hypotension artérielle. Les résistances périphériques sont également plus basses, de même que la pression artérielle systolique et diastolique<sup>21,28,29</sup>.

d) Une meilleure biocompatibilité :

Il semble que le citrate puisse offrir une meilleure biocompatibilité, en diminuant les mécanismes inflammatoires et le stress oxydant. Ces phénomènes permettent également une amélioration de l'état nutritionnel<sup>6,30-33</sup>.

**Les effets métaboliques du citrate et ses conséquences :**

Contrairement à ce qui a été décrit dans l'hémodialyse ou l'hémofiltration avec perfusion de citrate et de calcium, les faibles quantités de citrate dans le dialysat lors de séances d'hémodialyse ne devraient pas avoir de conséquence métabolique chez le patient. Le citrate est métabolisé rapidement en trois molécules de bicarbonate. Les premières études avaient montré l'absence de conséquence immédiate sur le taux de calcium pré dialytique ou en cours de dialyse<sup>6</sup>. Néanmoins, des études récentes mettent en évidence une interaction avec le métabolisme phosphocalcique.

## 5) RECOMMANDATIONS concernant le métabolisme phosphocalcique

Le terme de « troubles minéraux et osseux liés aux maladies rénales chroniques » (CKD-MBD : Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder) fait le lien entre les anomalies biologiques du métabolisme phosphocalcique, la structure osseuse, les calcifications artérielles et l'excès de morbi-mortalité cardiovasculaire observé chez les insuffisants rénaux chroniques. Un lien a été montré entre l'élévation de la calcémie, l'hyperphosphorémie, l'élévation de la PTH, les calcifications vasculaires et la morbi-mortalité chez les patients dialysés<sup>34-36</sup>.

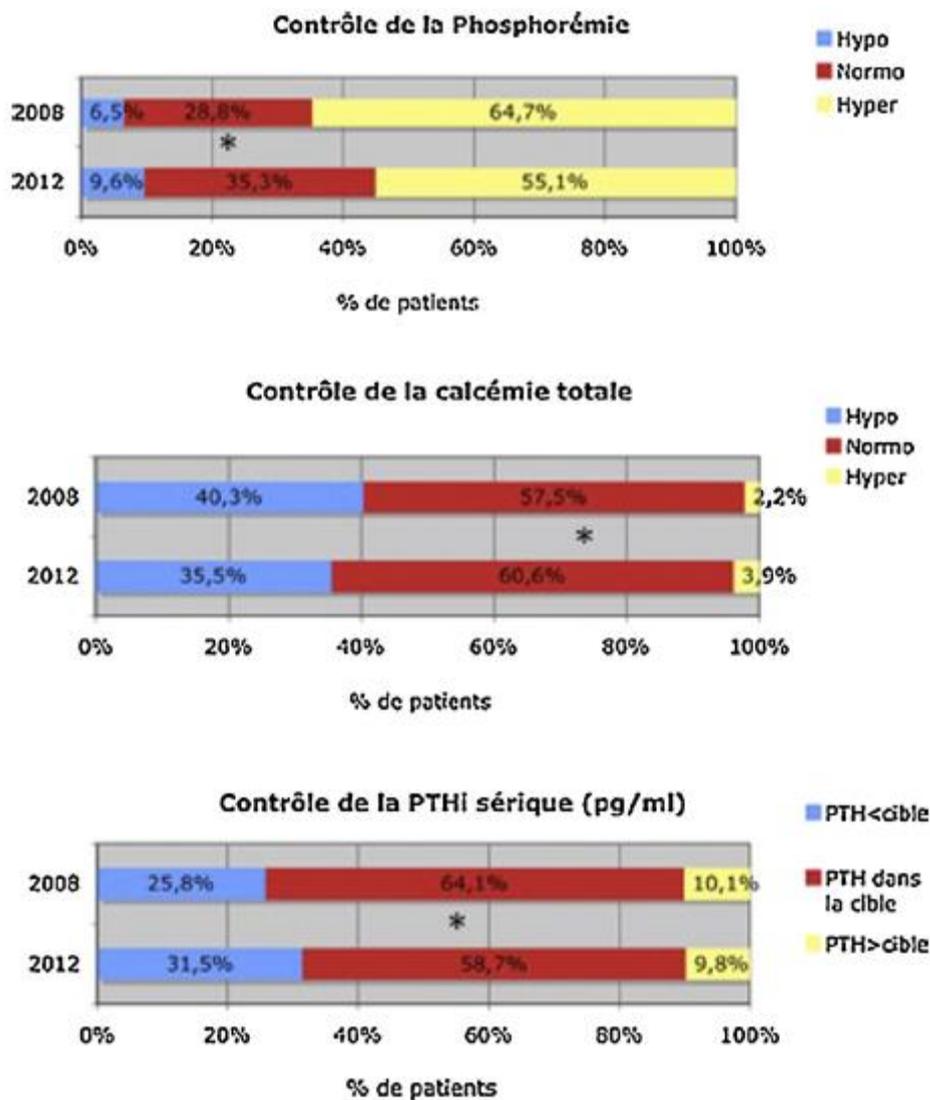
Les recommandations concernant ce métabolisme phosphocalcique ont fait l'objet de nombreuses publications et controverses en fonction des progrès médicamenteux (chélateurs des phosphates, dérivés de la vitamine D, traitements de l'hyperparathyroïdie secondaire). La version des KDIGO CKD-MBD de 2009<sup>37</sup> a été suivie par une révision selon les normes et les traitements utilisés en Europe (European Best practice guidelines)<sup>38,39</sup>. Les recommandations sont assez larges et résumées dans le tableau 1.

**Tableau 1 :** Comparaison des recommandations KDOQI 2003<sup>40</sup> et KDIGO 2009.

	KDOQI (2003)	KDIGO (2009)
Phosphorémie	1,13 – 1,78 mmol/L	Tendre vers les valeurs normales (généralement 0,90 – 1,40 mmol/L) mais peut varier selon le laboratoire
Calcémie	2,10 – 2,37 mmol/L (corrigée par l'albuminémie)	Tendre vers les valeurs normales (généralement 2,10 – 2,55 mmol/L) mais peut varier selon le laboratoire ; non corrigée par l'albuminémie
PTH	150 – 300 pg/mL (basé sur le kit Allegro® de 2 <sup>ème</sup> génération)	Comprise entre 2 et 9 fois la valeur normale supérieure du kit

Les recommandations KDIGO 2017 viennent d'être publiées <sup>41</sup>. Elles prennent en compte la complexité des interactions entre les différents paramètres (référence 4.1.1). Ceux-ci doivent se rapprocher des valeurs normales mais la prise en charge doit tenir compte de la cinétique des valeurs au cours du temps et de leurs interactions. Toutes les approches concernant la baisse de la phosphatémie doivent être envisagées (réduction de l'apport en phosphate, qualité des nutriments) et pas seulement une thérapeutique basée sur les chélateurs. Les chélateurs contenant du calcium doivent être réduits.

Une large étude française <sup>42</sup> a montré que la mise en place des recommandations a permis une amélioration du contrôle des taux biologiques des paramètres phosphocalciques au cours du temps, même si pour certains patients l'objectif est atteint dans moins de 50% de la population (figure 5).



**Figure 5** : Répartition des patients suivant les cibles des KDIGO pour la phosphorémie, la calcémie totale et l'hormone parathyroïdienne sérique en 2008 et 2012 <sup>42</sup>.

De plus, cette même étude montre une évolution de la concentration en calcium du dialysat entre 2008 et 2012 vers des dialysats à la concentration en calcium de 1,5 mmol/L (tableau 2).

**Tableau 2 :** Caractéristiques des patients des études Photo-graphe 2 (2008) et Photo-graphe 3 (2012).

Concentration en calcium dialysat	2008 n= 1914 patients	2012 n= 2481 patients	p
1,25 mmol/L	50 (2,6%)	56 (2,3%)	<0,001
1,50 mmol/L	1328 (69,4%)	2017 (81,4%)	
1,60-1,65 mmol/l	310 (16,2%)	223 (9%)	
1,75 mmol/l	226 (11,8%)	183 (7,4%)	

L'équilibre est fragile entre le contrôle des apports en calcium et en phosphore, les prescriptions de vitamine D et le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire. L'hyperparathyroïdie est classiquement associée à un « turnover » osseux élevé, avec déminéralisation diffuse et ostéite fibreuse. Chez le patient dialysé, l'élévation de la PTH est associée à un risque plus élevé de fractures. Ce risque fracturaire est également élevé en cas de PTH excessivement basse, témoignant d'un « turnover » osseux bas, avec ostéopathie adynamique et/ou ostéomalacie<sup>43,44</sup>. La prescription globale doit de ce fait, être personnalisée. Les dialysats pauvres en calcium ont pu être accusés de stimuler la PTH lorsque la supplémentation était insuffisante ou le patient carencé en vitamine D. Dans ce contexte l'introduction de dialysats au citrate peut modifier cet équilibre fragile.

## **6) RECOMMANDATIONS sur la concentration en calcium du dialysat**

Les recommandations KDIGO de 2009 et 2017 suggèrent d'utiliser une concentration de calcium dans le dialysat comprise entre 1,25 mmol/L et 1,50 mmol/L (2,5 mEq/L et 3,0 mEq/L).<sup>37,41</sup>

Un hémodialysat plus faible en calcium (1,25 mmol/L) chez les patients présentant un os adynamique a montré une amélioration des paramètres osseux (moindre turnover osseux, amélioration de la minéralisation osseuse) par rapport à un hémodialysat plus riche en calcium<sup>45,46</sup>. Cependant, une teneur trop basse en calcium du dialysat est associée à la survenue d'épisodes d'hypocalcémie, d'hypotension artérielle et de trouble du rythme cardiaque<sup>47-49</sup>. Elle peut également conduire à une augmentation du taux de PTH sanguine et à une perte minérale osseuse<sup>50</sup>.

Le choix de la teneur en calcium du dialysat doit être adapté aux besoins de chaque individu et à la technique utilisée<sup>51</sup>.

### **Les données actuelles sur les conséquences métaboliques de la dialyse au citrate selon la teneur en calcium du dialysat :**

Au niveau du patient, le bilan calcique diminue légèrement lors d'une séance avec un dialysat à l'acide citrique par rapport à un dialysat à l'acide acétique de même teneur en calcium.

L'équipe de Safranek<sup>52</sup> dans une étude comprenant 126 patients, arrive à la conclusion que la calcémie ionisée pré-dialyse dans le groupe des patients en hémodialyse avec citrate est plus basse que chez les patients du groupe acétate (2,15 mmol/L, IC[2,04;2,22] contre 2,19 mmol/L, IC[2,11;2,27] ;  $p < 0,001$ ) comme en post-dialyse, pour une même concentration en calcium dans le dialysat (1,5 mmol/L).

L'observation est identique dans l'étude randomisée de Schmitz de 2015<sup>53</sup> menée sur 92 patients en Allemagne pendant huit semaines. La calcémie ionisée diminuait dans le groupe des patients dialysés au citrate par rapport aux groupe de patients dialysés à l'acétate (1,0 mmol/l versus 1,15 mmol/L,  $p < 0,0001$ ), de même que la calcémie totale (2,28 mmol/L versus 2,46 mmol/L,  $p < 0,0001$ ), pour une même concentration en calcium dans le dialysat (1,5

mmol/L). La PTH augmentait dans le groupe de patients dialysés au citrate (231,3 ng/L versus 79,5 ng/L,  $p < 0,000,1$ ).

Cette constatation pourrait conduire à envisager d'augmenter légèrement la concentration en calcium des dialysats au citrate <sup>28</sup>.

Dans un essai contrôlé randomisé, Gabutti *et al.* <sup>28</sup> compare un dialysat à l'acétate, un dialysat au citrate et un dialysat au citrate enrichi en calcium (+0,25 mmol/L). Les concentrations en calcium ionisé pré-dialyse sont significativement supérieures avec ce dernier dialysat (1,23 mmol/L) par rapport au dialysat à l'acétate (1,19 mmol/L) ou au dialysat au citrate sans supplémentation calcique (1,20 mmol/L,  $p < 0,01$ ). Il en est de même pour les concentrations en calcium ionisé post-dialyse (1,31 mmol/L dans le groupe citrate enrichi en calcium, 1,2 mmol/L dans le groupe acétate et 1,14 mmol/L dans le groupe citrate,  $p < 0,001$ ).

Tableau 3 : Conception et résultats des études

Références	Population (nombre de patients)	Design de l'étude	Composition bain acétate (A) en mmol/L	Composition bain citrate (C) en mmol/L	[Ca <sup>2+</sup> ] C vs A préD/ postD	Résultats acétate versus (vs) citrate [Ca <sup>2+</sup> ] pré-dialyse [Ca <sup>2+</sup> ] post-dialyse
Molina et al. (2015)	35	Cross over 12 semaines D acétate 12 semaines D citrate	Acétate 3 Calcium 1,25/1,5	Citrate 1 Calcium 1,5/1,65	↓ / ↓	[Ca <sup>2+</sup> ]i préD 4,61±0,31 vs 4,52±0,28 (mg/dl) ; p=0,007 [Ca <sup>2+</sup> ]i postD 4,93±0,25 vs 4,51±0,21 ; p=0,001
Grundstrom et al. (2013)	24	Cross over 6 semaines D acétate Wash out 2,5 semaines 6 semaines HD citrate	Acétate 3 Calcium 1,5	Citrate 1 Calcium 1,5	= / ↓	[Ca <sup>2+</sup> ]i préD 1,14±0,02 vs 1,14±0,02 (mmol/L) ; p<0,001 [Ca <sup>2+</sup> ]i postD 1,10±0,01 vs 1,27±0,01 ; p<0,0001
Gabutiti et al. (2009)	25	Cross over 3 D acétate, 3 D citrate (x2) puis HD citrate C+ (enrichis en calcium 0.25mmol/L)	Acétate 3 Calcium 1,25/1,5	Acétate 0,3 Citrate 0,8 Calcium 1,25/1,5 C+ 1,5/1,75	= / ↓	[Ca <sup>2+</sup> ]i préD 1,19±0,09 vs 1,20±0,07 vs 1,23±0,08(C+)(mmol/L) ; A vs C ns; A vs C+ p<0,01 [Ca <sup>2+</sup> ]i postD 1,22±0,10 vs 1,14±0,10 vs 1,31±0,10(C+) ; A vs C p<0,001 ; A vs C+ p<0,001
Safranek et al. (2015)	126	Cross over 1 groupe acétate et 1 groupe citrate	Acétate 3 Calcium 1,5	Acétate 0,3 Citrate 0,8 Calcium 1,5	↓ / ↓	[Ca <sup>2+</sup> ]i préD 2,19 IC(2,11-2,27) vs 2,15 IC(2,04+2,22) (mmol/L) ; p<0,001 [Ca <sup>2+</sup> ]i postD 2,43 IC(2,35-2,5) vs 2,23 IC(2,14-2,31) ; p<0,00001
Ortiz et al. (2015)	24	Cross over 1D acétate 1D citrate	Acétate 3 Calcium 1,5	Citrate 1 Calcium 1,65	= / ↓	[Ca <sup>2+</sup> ]i préD 1,15 (0,08) vs 1,13 (0,09) ; ns [Ca <sup>2+</sup> ]i postD 1,27 (0,06) vs 1,16 (0,05) ; p=0<0,01
Sands et al. (2012)	277	2 semaines D acétate, 6 semaines D citrate (réduction progressive des doses d'héparine toutes les 2 semaines)	Acétate 3 Calcium 1,25	Acétate 0,3 Citrate 0,8 Calcium 1,25	↓ / ↓	[Ca <sup>2+</sup> ]i préD 4,71±0,45 vs 4,69±0,43 (mg/dl) ; p=0,02 [Ca <sup>2+</sup> ]i postD 4,81±0,34 vs 4,35±0,28 ; p<0,001
Kurugano et al. (2013)	17	Cross over 4 mois D acétate, 4 mois D citrate, 4 mois D acétate	Acétate 10 Calcium 1,5	Citrate 2 Calcium 1,5	= / =	Pas de différence sur les taux de calcémiés ionisées
Smitz et al. (2015)	92	Cross over 4 semaines D acétate 4 semaines D citrate	Acétate 3 Calcium 1,25/1,5	Citrate 1 Calcium 1,5	= / ↓	(Bain acétate [Ca] <sub>i</sub> 1,5 mmol/L contre citrate [Ca] <sub>i</sub> à 1,5 mmol/L) : [Ca <sup>2+</sup> ]i préD 1,06 vs 1,04 ; ns [Ca <sup>2+</sup> ]i postD 1,15 vs 1 ; p<0,001

## JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE

D'autres études sont nécessaires pour établir au mieux la concentration optimale du dialysat en calcium dans l'hémodialyse au citrate.

L'Aurad-Aquitaine a déjà fait le choix, il y a deux ans, pour ses antennes du département 24, de passer au concentré citrate sur les systèmes Gambro®. Aucun événement indésirable n'a été relevé.

Il était prévu en 2016 de modifier les générateurs Baxter® en Hospal Gambro® ou Frésenius® afin de pouvoir utiliser un dialysat au concentré citrate dans toutes les antennes.

En raison des questionnements évoqués plus haut sur le métabolisme phosphocalcique, l'équipe de l'Aurad-Aquitaine a choisi de majorer la teneur en calcium du dialysat lors de la mise en place des dialysats au concentré citrate. Une étude observationnelle a été envisagée.

## OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

L'objectif principal de cette étude est d'observer l'évolution des paramètres phosphocalciques (calcium, phosphore, PTH) après un changement de dialysat à l'acétate à la teneur en calcium de 1,50 mmol/L vers un dialysat au citrate à la teneur en calcium de 1,75 mmol/L, à 1 mois puis à 6 mois.

Les objectifs secondaires de l'étude sont :

- l'évaluation de la modification des prescriptions de supplémentation phosphocalcique
- l'évaluation de l'efficacité de l'épuration extra-rénale : Kt/V en ligne mesuré par le générateur, épuration de l'urée de la créatinine, marqueurs de l'inflammation (CRP, béta2microglobuline).
- la description d'état de la coagulation du dialyseur : perte du circuit de dialyse, coagulation des lignes avec nécessité de restitution du circuit, arrêt de dialyse pour risque de coagulation du circuit ou absence de problème de coagulation.
- l'évaluation de la modification des prescriptions en héparine selon les habitudes du néphrologue.
- la tolérance clinique (crampes, épisodes d'hypotension artérielle).

## **MATÉRIEL et MÉTHODES**

### **1) La population :**

Tous les patients des antennes d'autodialyse de l'Aurad Aquitaine d'Arcachon, de Bonnac, d'Artigues et de Gradignan 2 présents au 1<sup>er</sup> février 2016 ont été inclus dans l'étude.

Ont été exclus les patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale, d'un changement de centre de dialyse ou décédé au cours de l'étude.

Les patients ont été informés de l'étude et ont accepté de participer librement au recueil de données.

### **2) Type d'étude et déroulement de l'étude:**

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle multicentrique.

Tous les patients étaient au préalable dialysés avec un concentré acétate à la concentration de 3 mmol/L et une concentration en calcium du dialysat adaptée à leur calcémie pré-dialyse (1,5 ou 1,75 mmol/L).

Au cours du mois de mars, les concentrés ont été changés pour un dialysat au citrate (en concentration 1 mmol/L), avec une teneur en calcium de 1,75 mmol/L.

Les générateurs ont été modifiés par les techniciens des sociétés concernées.

Les prescriptions habituelles de dialyse n'ont pas été modifiées. Les concentrations en potassium du dialysat n'ont pas été modifiées, ni la prescription en sodium, ni les courbes de sodium, ni la technique de rétrocontrôle disponible à l'Aurad (BVM ou Hémocontrol).

Le choix a été fait par l'Aurad Aquitaine, conformément aux recommandations de l'HAS et de l'ANSM, de supplémenter les patients en vitamine D native (fournie par la pharmacie) donnée par l'équipe soignante en cours de séance une fois par mois. Les dosages de vitamine D ne sont réalisés que si une évaluation du statut osseux du patient est nécessaire.

### **3) La technique d'hémodialyse :**

Tous les patients étaient en hémodialyse conventionnelle. Les abords vasculaires utilisés étaient des fistules artério-veineuses (FAV) natives ou prothétiques. Les générateurs utilisés étaient des Baxter EVOSYS® pour l'antenne d'Arcachon ou Fresenius 5008® pour les autres sites, avec des membranes de dialyse synthétiques à usage unique de type haute perméabilité.

Les séances de dialyse étaient réalisées avec un tampon bicarbonate ainsi qu'un concentré contenant les électrolytes habituels à l'acétate ou au citrate (selon la période de l'étude) pour former le dialysat. La composition du dialysat est présentée dans le tableau 4. La température du bain était fixée entre 36 et 37°C. Le débit sanguin était réglé entre 300 et 350 mL/min et le débit du dialysat à 500 mL/min.

L'anticoagulation du circuit extracorporel était assurée par une injection d'héparine non fractionnée en début de séance associée ou non à une dose d'entretien. L'héparine était remplacée par du danaparoiïde sodique (Orgaran®) pour les patients intolérants à l'héparine.

### **4) Le recueil de données :**

Toutes les données ont été recueillies au 1<sup>er</sup> mars 2016 avant le changement de dialysat (M0), à 1 mois du changement (M1) et à 6 mois (M6).

Les données biologiques comprennent : la calcémie sanguine totale, la phosphorémie, la PTH, la CRP, l'albumine, la protidémie, la réserve alcaline, la béta2microglobuline. Le dosage de la 25(OH) vitamine D n'est pas réalisé dans les centres de l'Aurad Aquitaine.

Le Kt/V de l'urée est mesuré en ligne par le générateur.

Les thérapeutiques médicamenteuses phosphocalciques (supplémentation vitaminique ou calcique, chélateur du phosphore, calcimimétique) et leurs modifications ont été enregistrées dans le logiciel Hémodialyse®.

La tolérance clinique (les épisodes de crampes et d'hypotensions artérielles) et les problèmes de coagulation en séance (perte de circuit, coagulation du circuit avec nécessité de restitution, arrêt de dialyse pour risque de coagulation du circuit) ont été relevés à chaque séance de dialyse par l'équipe soignante du centre.

Aucun prélèvement supplémentaire n'a été requis. Les paramètres observés sont ceux habituellement recueillis au cours des bilans mensuels pratiqués selon les recommandations et les règles de bonne pratique.

### **5) Les critères de jugement :**

Le critère de jugement primaire porte sur l'évolution des paramètres phosphocalciques (calcémie totale, phosphorémie, PTH) en pré-dialyse, en milieu de semaine à 1 mois et à 6 mois du changement de dialysat.

Les critères secondaires comprennent :

- La description des modifications des thérapeutiques médicamenteuses phosphocalciques.
- L'évaluation de l'efficacité de l'épuration extra-rénale : évolution de la  $\beta_2$ microglobuline, de l'urée, de la créatinine et mesure du Kt/V de l'urée.
- L'évaluation de la coagulation du dialyseur : perte de circuit, coagulation des lignes avec nécessité de restitution, arrêt de dialyse pour risque de coagulation du circuit.
- L'évaluation de la modification des prescriptions en héparine selon les habitudes du néphrologue traitant.
- La tolérance clinique (épisodes de crampes, d'hypotensions artérielles avec retentissement clinique).

### **6) L'analyse statistique :**

Les résultats sont donnés sous forme de nombre d'observations par groupe, moyenne, écart type, valeurs minimales et maximales. Le logiciel de traitement des données utilisé est JMP 10 de SAS institute, Cary, NC, USA. La comparaison entre 2 groupes de valeurs utilise le test de t de Student et l'analyse de variance de type ANOVA. Lorsque la distribution des valeurs est non-normale les tests de Kruskal-Wallis ou de Wilcoxon sont utilisés.

Les valeurs à différents temps sont analysées en utilisant le test de t de Student pour valeurs appariées et la représentation graphique de Bland et Altman.

L'analyse appariée par groupe est incluse dans le schéma. La différence des moyennes est indiquée et la valeur de F est donnée. Lorsque les groupes sont en nombres faibles le test du signe des rangs de Wilcoxon est utilisé. La régression entre 2 valeurs continues utilise la méthode standard des moindres carrés et une analyse de variance des moyennes et des écarts. Les différences de répartition des valeurs nominales utilisent une analyse de contingence, test de  $\chi^2$ .

Composés	Composition du dialysat à l'acétate (en mmol/L)	Composition du dialysat au citrate (en mmol/L)
Acétate	3	0
Citrate	0	1
Calcium	1,5	1,75
Magnésium	0,5	0,5
Potassium	2 ou 3	2 ou 3
Glucose	5,5	5,5
Bicarbonates	30 à 35	30 à 35
Sodium	138 à 142	138 à 142

**Tableau 4 :** Composition des dialysats utilisés

## RÉSULTATS

### 1) Population d'étude :

Sur 56 patients présents dans une des quatre unités d'autodialyse au 1<sup>er</sup> mars 2016, 47 patients étaient toujours présents dans ces unités au 1<sup>er</sup> septembre 2016. Dans l'intervalle, 2 patients ont bénéficié d'une transplantation rénale et 7 patients ont changé de centre de dialyse. Les données ont été analysées à 6 mois sur les 47 patients restants (figure 6).

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 5. Il s'agissait principalement d'hommes (64%). L'âge moyen était de 63 ans. Parmi les 47 patients, 23 dialysaient à l'antenne d'autodialyse d'Arcachon, 6 à l'antenne d'Artigues, 7 à l'antenne de Bonnac et 11 à l'antenne de Gradignan. 87% des patients dialysaient sur une fistule artérioveineuse et 13% des patients sur une prothèse vasculaire.

### 2) Caractéristiques des séances d'hémodialyse :

L'antenne d'autodialyse d'Arcachon utilisait des générateurs d'hémodialyse Baxter EVOSYS®. Les autres antennes utilisaient les générateurs Fresenius5008®. La durée moyenne des séances d'hémodialyse était de 232 minutes, trois fois par semaine. Le débit sang prescrit était en moyenne de 309 mL/min. Le débit dialysat était de 500mL/min.

### 3) Effets sur la calcémie et la PTH:

Nous n'avons pas observé de différence significative de la calcémie entre les dialysats à l'acétate à la teneur en calcium de 1,5 mmol/L et les dialysats au citrate à la teneur en calcium de 1,75 mmol/L ( $2,21 \pm 0,13$  mmol/L vs.  $2,24 \pm 0,15$  mmol/L,  $p=0,26$ ) comme montré par les figures 7 et 8. Il n'y a pas eu de différence significative non plus de la phosphorémie ( $1,72 \pm 0,55$  mmol/L vs.  $1,78 \pm 0,55$  mmol/L,  $p=0,43$ ). Mais il y a eu une baisse significative de la PTH à M6 ( $462 \pm 360$  pg/mL vs.  $306 \pm 250$  pg/mL,  $p=0,0003$ ) (figure 9, 10 et 11).

#### **4) Autres effets biologique et le Kt/V:**

Il n'y a pas eu de différence significative entre le Kt/V machine à M0 et à M6 ( $1,35 \pm 0,24$  vs.  $1,36 \pm 0,26$ ,  $p=0,52$ ). La  $\beta 2$ microglobuline a diminué à M6 ( $30,76 \pm 6,47$  mg/l contre  $27,01 \pm 6,45$  mg/l,  $p < 0,001$ ), sans variation significative de la CRP ni de l'albumine (tableau 6). L'urée a diminué également à M6 par rapport à M0; ( $22,97 \pm 6,57$  mmol/L vs.  $19,96 \pm 5,42$  mmol/L,  $p < 0,01$ ). La créatinine n'a pas varié de manière significative entre M0 et M6 ( $869,57 \pm 212,02 \mu\text{mol/L}$  vs.  $864,02 \pm 224,74 \mu\text{mol/L}$ ,  $p=0,06$ ). La bicarbonatémie plasmatique pré-dialyse était plus basse à M6 ( $21,60 \pm 3,72$  mmol/L vs.  $20,80 \pm 3,10$  mmol/L,  $p=0,02$ ).

#### **5) Modifications thérapeutiques des suppléments phosphocalciques :**

La prescription de supplémentation calcique et de vitamine D a augmenté au 6<sup>ème</sup> mois puisque 11 patients étaient supplémentés en calcium élément au 6<sup>ème</sup> mois contre 9 au début de l'étude. Tous les patients étaient supplémentés en vitamine D native et active au 6<sup>ème</sup> mois contre 41 patients initialement. L'utilisation de calcimimétiques a diminué (16 patients au début de l'étude contre 14 patients au 6<sup>ème</sup> mois).

Nous notons également une baisse de l'utilisation des chélateurs non calciques du phosphore (27 patients initialement puis 24 patients au 6<sup>ème</sup> mois). Il n'est pas observé de modification de l'utilisation des chélateurs calciques du phosphore au cours de l'étude comme montré sur la figure 12.

#### **6) Effets sur la coagulation du circuit extra corporel :**

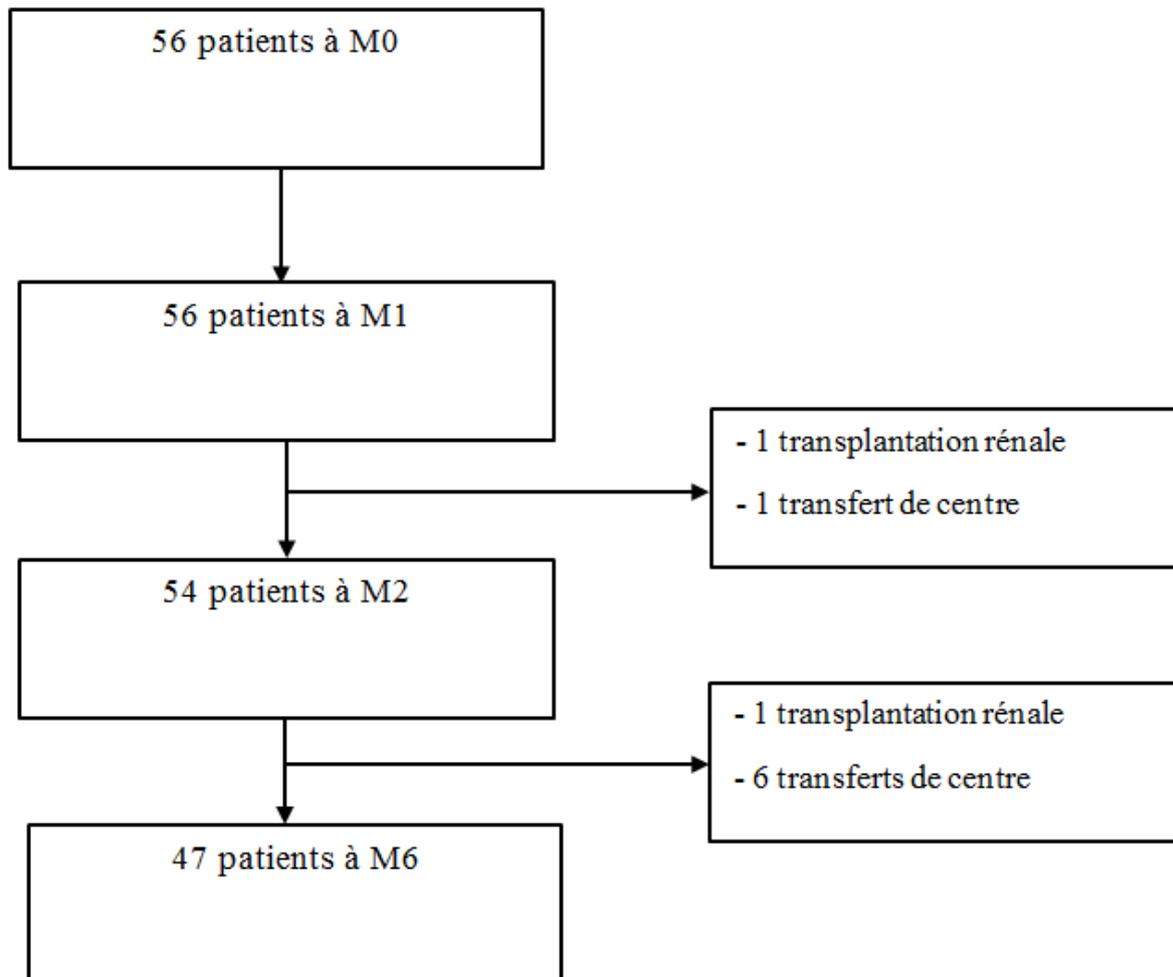
Durant la durée d'observation des 6 mois de l'étude, aucune perte de circuit, aucun problème de coagulation des lignes artérielles et veineuses avec nécessité de restitution du circuit ou d'arrêt de la dialyse pour un risque de coagulation du circuit n'a été observé. Les posologies en héparine sont restées identiques sauf pour 3 patients. Deux patients ont bénéficié d'une baisse de la dose de charge en héparine sur les 6 mois et la dose d'entretien d'héparine a été arrêtée chez un troisième patient, sans argument hémorragique en faveur de ces modifications.

#### **7) Tolérance clinique :**

Nous avons observé une amélioration de la tolérance clinique à 6 mois, avec une diminution des épisodes de crampes ou d'hypotensions artérielles avec retentissement clinique. Avec les

dialysats à l'acétate, 17 patients présentaient au moins un événement clinique par mois. Après 6 mois d'hémodialyse avec un dialysat au citrate, 5 patients seulement présentaient encore des épisodes de mauvaise tolérance clinique en séance comme montré sur la figure 13.

**Figure 6 :** Flow chart



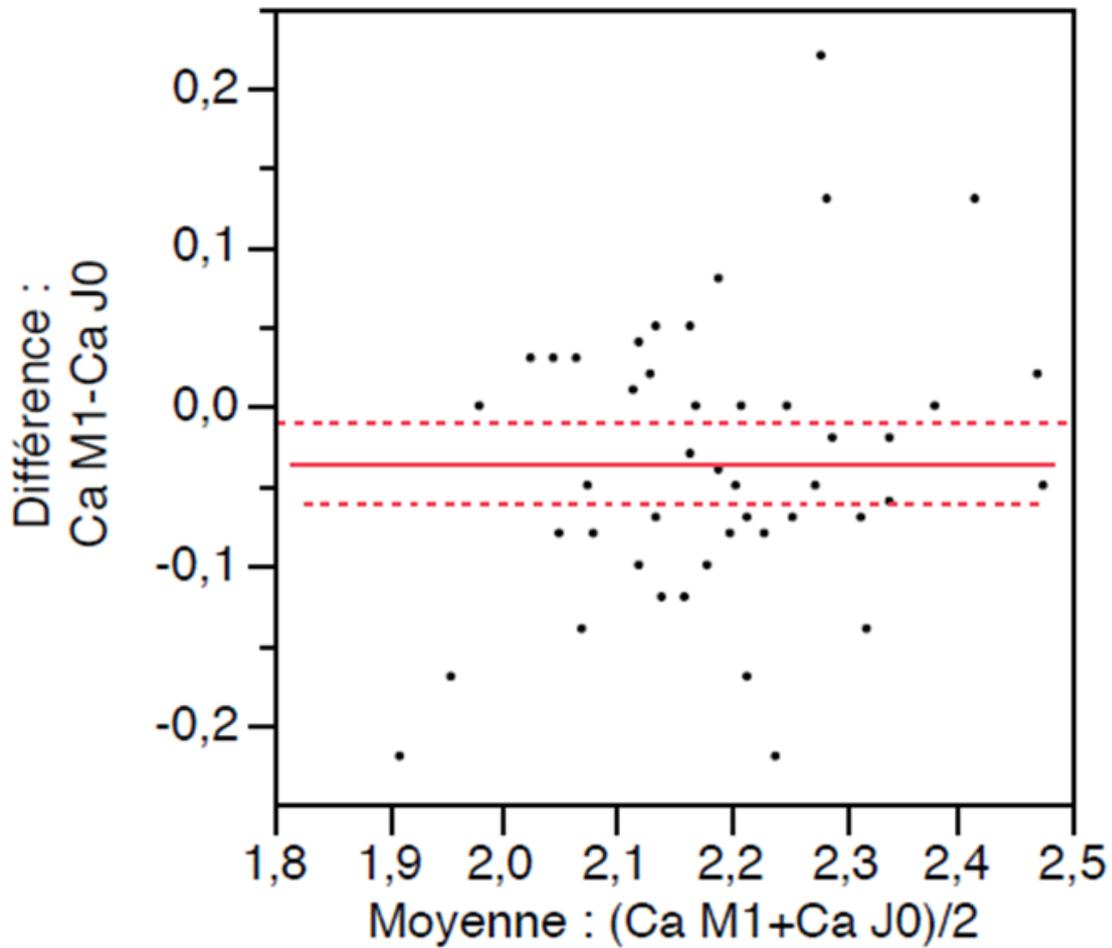
	Résultats sur 47 patients
Age (moyenne en années)	63,3
Sexe (F/M)	17 / 30
Néphropathie :	
Polykystose rénale	5
Vasculaire / diabétique	11
Glomérulaire	15
Tubulo-interstitielle	2
Tumorale	3
Uro-malformative	1
Autres	10
Temps depuis la mise en dialyse (moyenne en mois)	87
Patients par centre d'autodialyse :	
Arcachon	23
Artigues	6
Bonnac	7
Gradignan 2	11
Abord vasculaire de dialyse (FAV/prothèse)	41 / 6
Durée des séances (moyenne en minutes)	232,3
Débit sang prescrit (moyenne en mL/min)	309,4
Type de générateurs :	
Evosys®	23
Fresenius 5008®	24

**Tableau 5** : Caractéristiques des patients

	Moyenne	Écart-type	Min	Max	Médiane	p
KT/V machine M0	1,35	0,24	0,82	1,85	1,40	
KT/V machine M6	1,36	0,26	0,75	1,92	1,36	0,52
Urée avant dialyse M0 (mmol/L)	22,97	6,57	10,60	35,40	22,70	
Urée avant dialyse M6 (mmol/L)	19,96	5,42	6,90	30,60	19,70	<b>&lt;0,01</b>
Créatinine avant dialyse M0 (µmol/L)	869,57	212,02	487,00	1562,00	863,00	
Créatinine avant dialyse M6 (µmol/L)	864,02	224,74	475,00	1354,00	869,00	0,66
Albumine M0 (g/L)	39,98	4,78	29,60	50,50	39,80	
Albumine M6 (g/L)	40,05	4,38	30,00	49,50	40,10	0,8
Béta 2 microglobuline M0 (mg/L)	30,76	6,47	17,10	44,60	29,00	
Béta 2 microglobuline M6 (mg/L)	27,01	6,45	14,80	40,52	25,39	<b>&lt;0,001</b>
Calcémie M0 (mmol/L)	2,21	0,13	1,93	2,50	2,21	
Calcémie M6 (mmol/L)	2,24	0,15	1,93	2,55	2,23	0,26
CRP M0 (mg/L)	12,62	14,34	0,00	70,00	9,00	
CRP M6 (mg/L)	10,43	18,76	0,00	96,00	5,00	0,48
Natrémie M0 (mmol/L)	140,72	3,65	132,00	148,00	141,00	
Natrémie M6 (mmol/L)	139,47	3,41	131,00	147,00	140,00	0,0057
Phosphorémie M0 (mmol/L)	1,72	0,55	0,69	3,46	1,67	
Phosphorémie M6 (mmol/L)	1,78	0,55	0,60	3,02	1,79	0,43
Protides M0 (en g/L)	69,65	10,48	14,50	84,00	71,00	
Protides M6 (en g/L)	69,18	5,51	58,50	84,00	69,00	0,74
PTH M0 (pg/mL)	462,83	360,92	34,42	1588,29	312,98	
PTH M6 (pg/mL)	306,64	250,78	17,28	1032,00	259,89	<b>0,0003</b>
Réserve alcaline M0 (mmol/L)	21,60	3,72	15,00	35,70	21,70	
Réserve alcaline M6 (mmol/L)	20,80	3,10	14,20	31,90	21,00	<b>0,002</b>

**Tableau 6 : Paramètres biologiques et Kt/V à M0 et M6**

**Figure 7** : Évolution de la calcémie entre M0 et M1.



Évolution de la calcémie entre M0 et M1, selon la représentation de Bland et Altman.

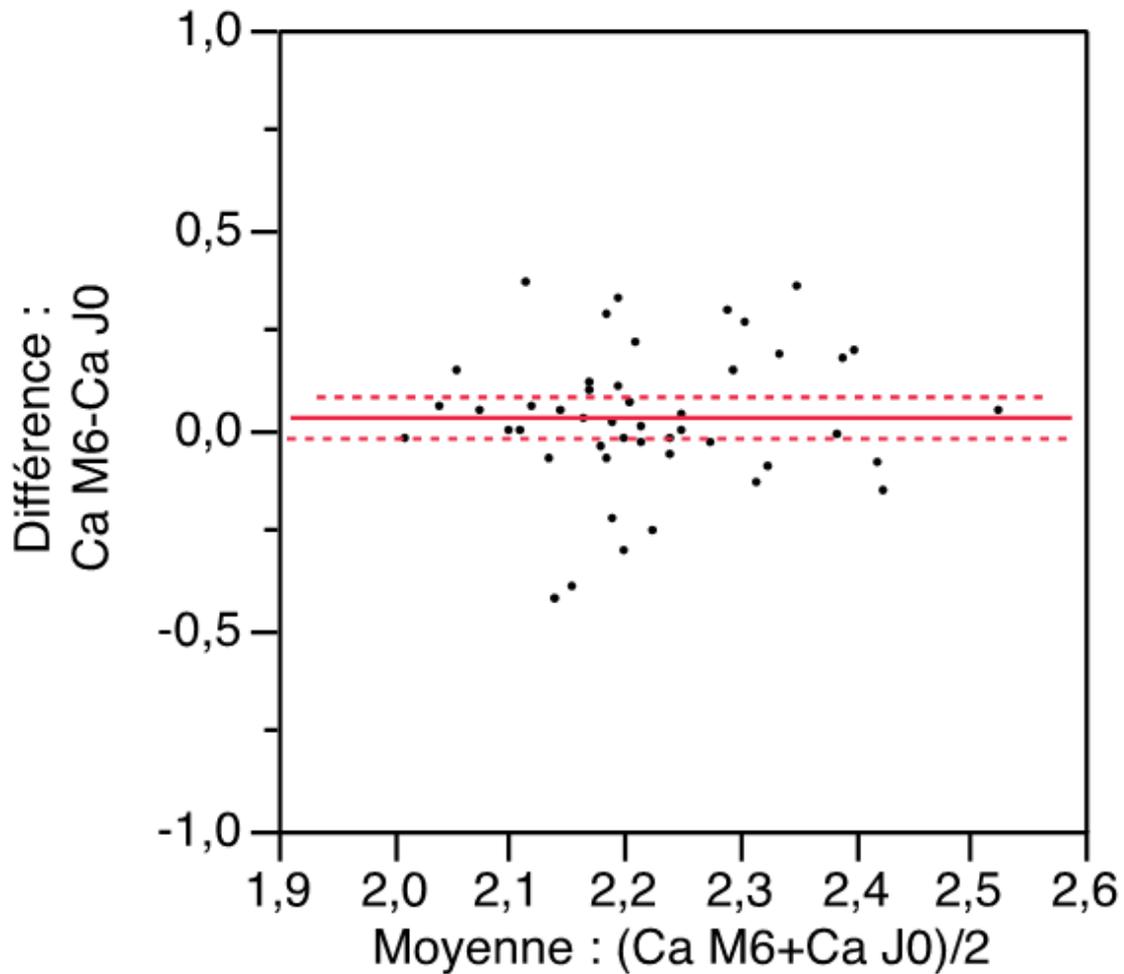
Moyenne de la calcémie à M1 : 2,18 mmol/L

Moyenne de la calcémie à M0 : 2,22 mmol/L

Différence des moyennes : -0,04 mmol/L

Probabilité de différence  $p = 0,0069$

**Figure 8** : Évolution de la calcémie entre M0 et M6



Évolution de la calcémie entre M0 et M6, selon la représentation de Bland et Altman.

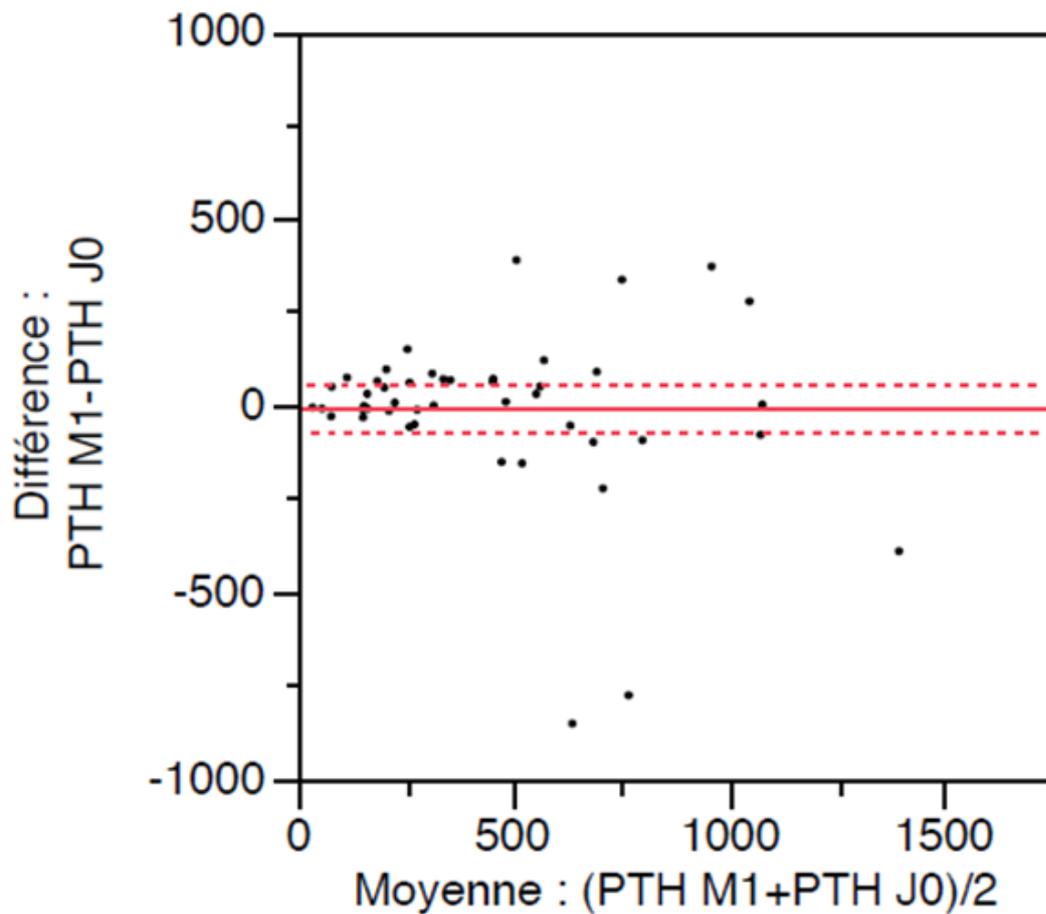
Moyenne de la calcémie à M6 : 2,24 mmol/L

Moyenne de la calcémie à M0 : 2,21 mmol/L

Différence des moyennes : -0,03 mmol/L

Probabilité de différence  $p = 0,26$

**Figure 9** : Évolution de la PTH entre M0 et M1



Évolution de la PTH entre M0 et M1, selon la représentation de Bland et Altman.

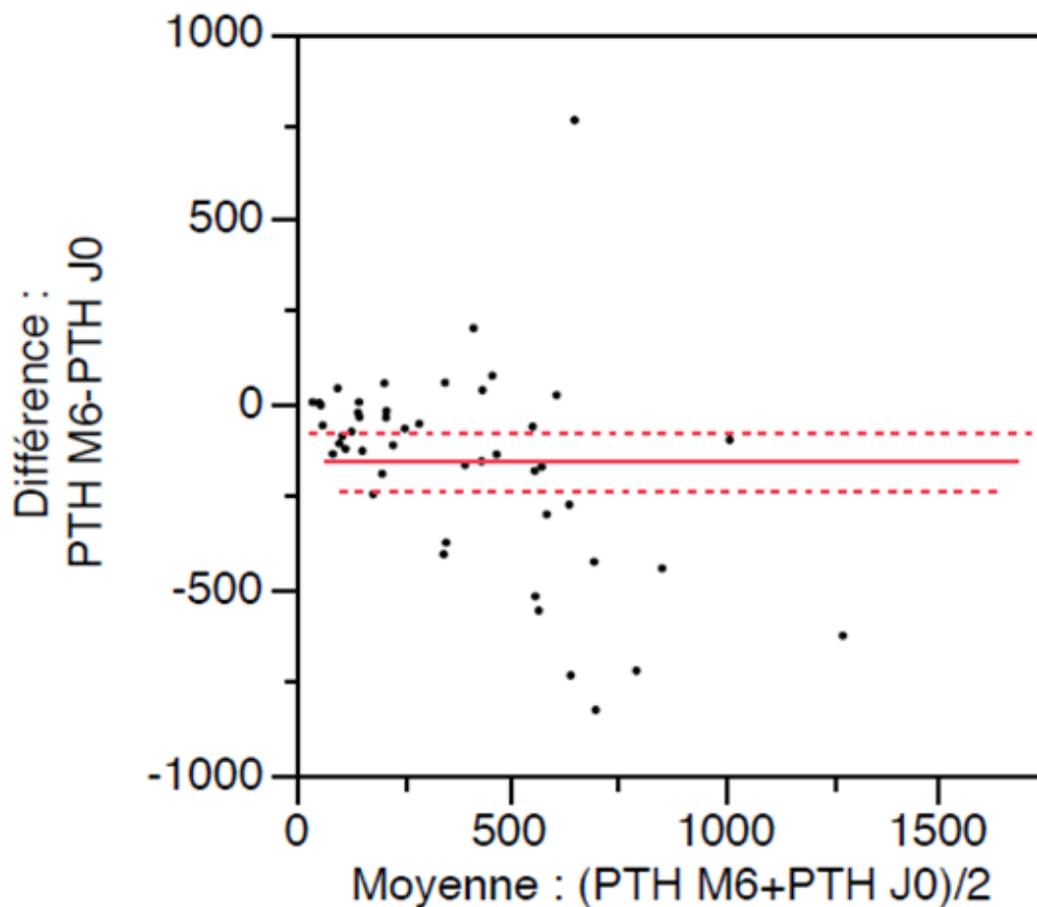
Moyenne de la PTH à M1 : 441,5pg/mL

Moyenne de la PTH à M0 : 451pg/mL

Différence des moyennes : -9,5pg/mL

Probabilité de différence  $p = 0,77$

**Figure 10** : Évolution de la PTH entre M0 et M6



Évolution de la PTH entre M0 et M6, selon la représentation de Bland et Altman.

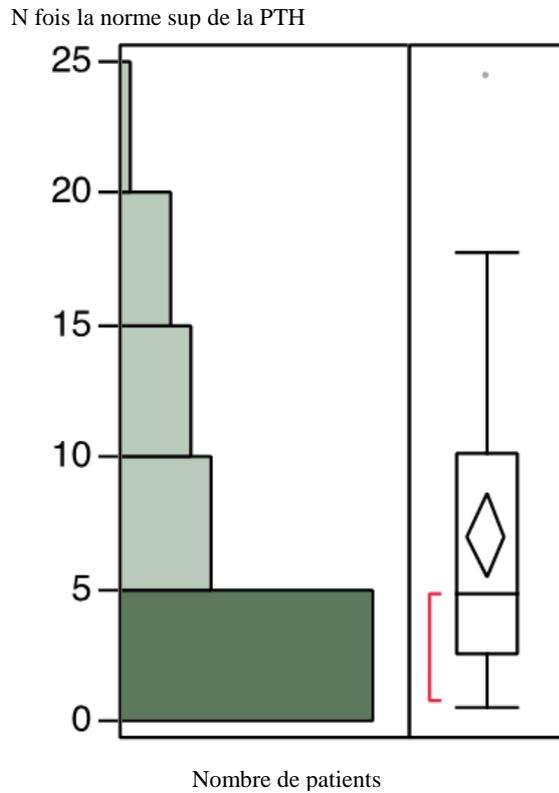
Moyenne de la PTH à M6 : 306,64pg/mL

Moyenne de la PTH à M0 : 462,83pg/m/L

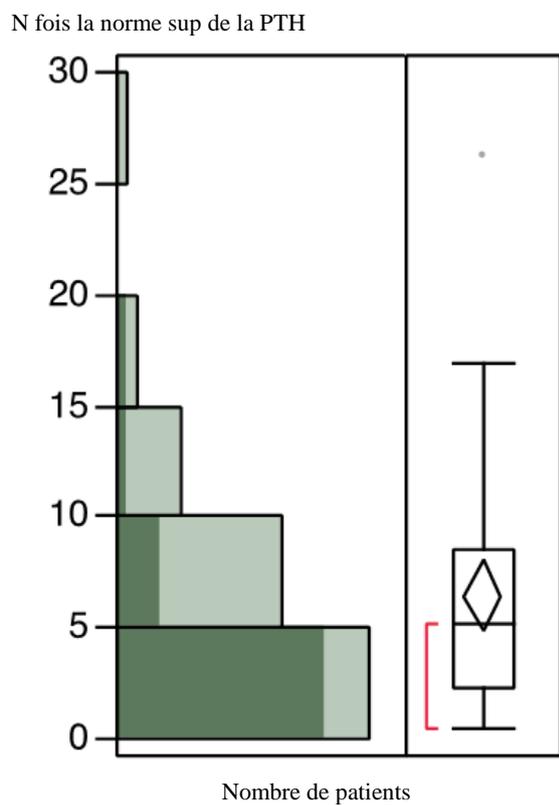
Différence des moyennes : -156,19pg/mL

Probabilité de différence  $p = 0,0003$

**Figure 11** : Variations de la PTH en N fois la normale à M0 (figure du haut) et M6 (figure du bas)



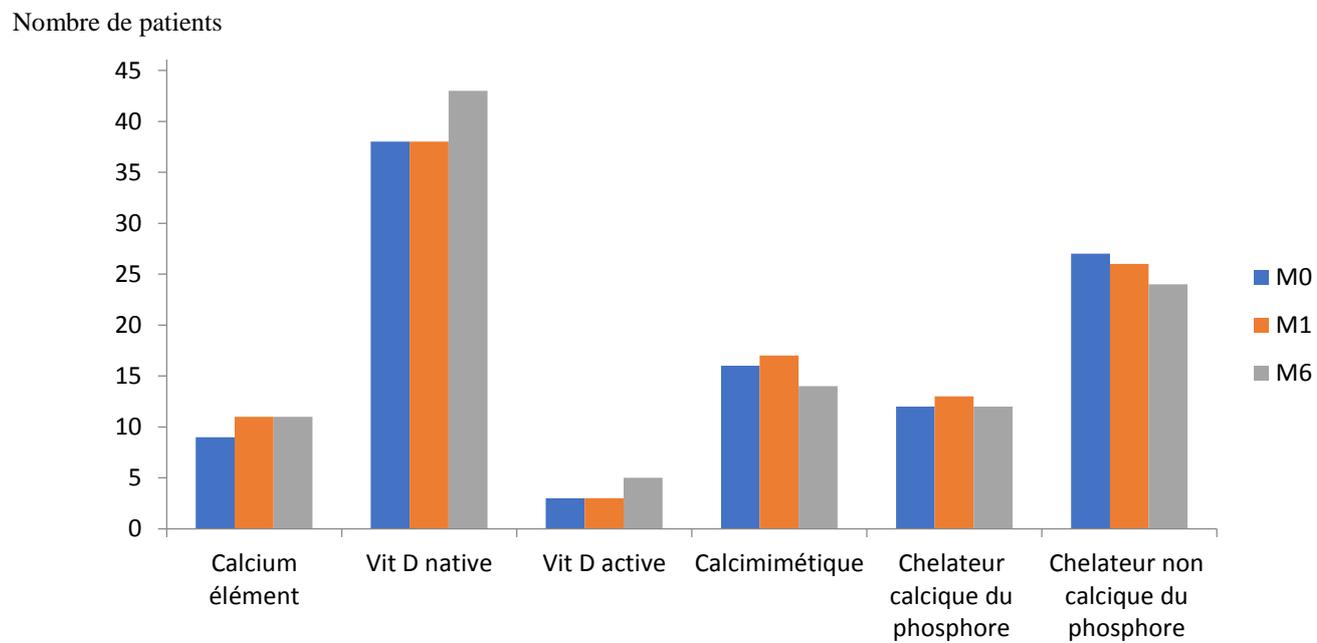
**12/47** patients ont une PTH à plus de 9 fois la norme du laboratoire à M0



**8/47** patients ont une PTH à plus de 9 fois la norme du laboratoire à M6

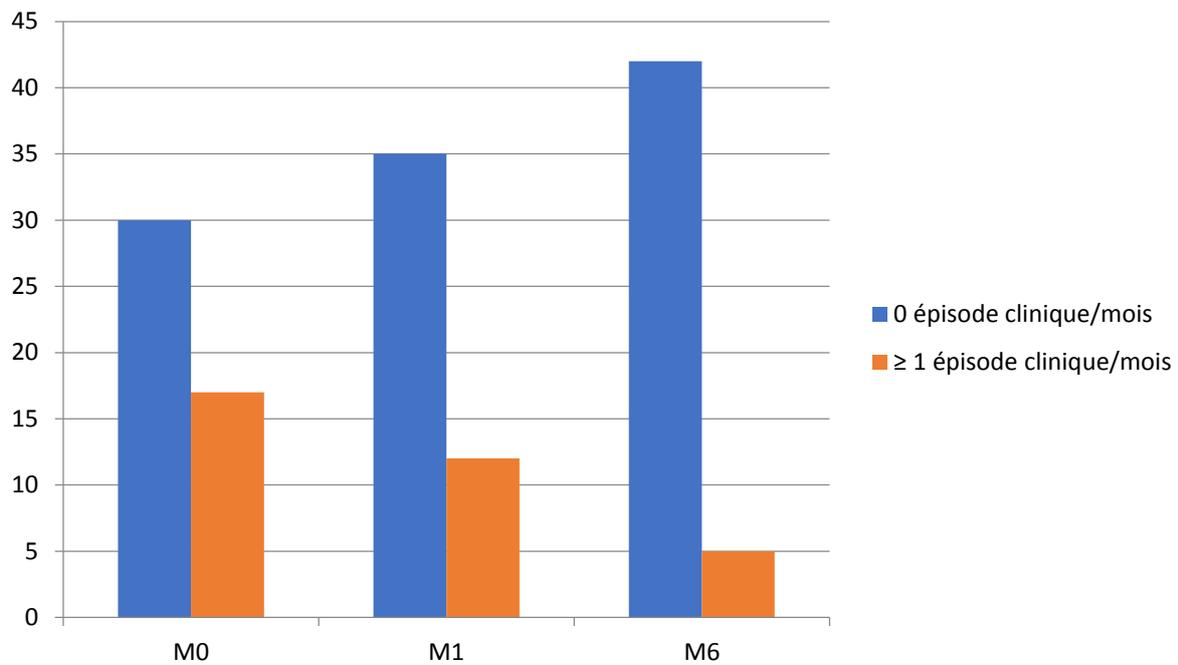
En vert foncé, correspond l'évolution des patients qui avaient une PTH entre 0 et 5 fois norme du laboratoire à M0

**Figure 12** : Évolution de thérapeutiques administrées entre M0 et M6



**Figure 13** : Évolution de la tolérance clinique entre M0 et M6

Nombre de patients



## DISCUSSION

Les recommandations KDIGO suggèrent l'utilisation d'un dialysat à la teneur en calcium de 1,25 mmol/L ou 1,50 mmol/L dans la référence 4.1.4, même en 2017 <sup>41</sup>. Ces recommandations se basent sur l'utilisation de dialysats à l'acétate et sur des publications américaines où les sels de calcium sont encore largement utilisés. Dans le rationnel de ces recommandations, les auteurs insistent sur la notion d'une teneur en calcium du dialysat individualisée pour chaque patient, adaptée aux paramètres osseux et au traitement du patient. En effet les thérapeutiques se modifient avec l'apparition de traitement intraveineux de l'hyperparathyroïdie et de l'abandon progressif des chélateurs calciques en particulier. Dans cette étude, le choix a été fait de maintenir un dialysat à priori neutre en terme de balance calcique, mais encore fallait-il vérifier l'évolution de la clinique et des paramètres CKD-MBD. Les études cliniques publiées, randomisées ou non, supposent un suivi très précis des différents paramètres et l'implication des soignants. Dans la pratique clinique et encore plus en unités d'autodialyses, la réalité est quelquefois différente, d'où l'objectif de ce travail.

### **Impact sur la calcémie et la PTH**

Cette étude n'observe pas de différence significative de la valeur de la calcémie entre un dialysat à l'acétate avec une teneur en calcium de 1,5 mmol/L et un dialysat au citrate avec une teneur en calcium de 1,75 mmol/L (2,21±0,13 mmol/L vs. 2,24±0,15 mmol/L, p=0,26). Notre étude montre une baisse significative de la PTH après 6 mois d'utilisation d'un dialysat au citrate enrichi en calcium (462±360 pg/mL vs. 306±250 pg/mL, p=0,0003).

Plusieurs études ont cependant montré la baisse significative de la calcémie lors du changement des dialysats de l'acétate au citrate, associée à une augmentation de la PTH.

Actuellement, l'étude analysant le plus grand échantillon est celle de Sands *et al.* <sup>26</sup> menée sur 277 patients pendant 8 semaines. Elle retrouve une baisse de la calcémie totale et de la calcémie ionisée pré et post dialytique. Néanmoins, la teneur en calcium du dialysat était de 1,25 mmol/l et n'avait pas été modifiée lors du passage au dialysat au concentré citrate.

L'autre étude comprenant un échantillon important de patients (126 patients) est celle de Safranek <sup>52</sup>. Avec le dialysat au concentré citrate, elle retrouve également une baisse significative du calcium ionisé pré-dialyse (2,04 mmol/L contre 2,11 mmol/L, p<0,001) et du calcium post-dialytique (2,14 mmol/L contre 2,35 mmol/L, p<0,00001). Cependant, la teneur

du dialysat en calcium n'avait pas été modifiée non plus durant cette étude. De plus, la technique utilisée était l'hémodiafiltration. Cette technique permet d'obtenir une plus grande quantité de citrate infusé au patient grâce aux volumes de réinjection élevés entraînant une exposition au citrate plus importante, et probablement des effets sur la baisse de la calcémie supérieurs à ceux obtenus en hémodialyse conventionnelle <sup>54</sup>. Les résultats sont concordants avec l'étude de Molina *et al.* <sup>27</sup> menée sur 35 patients en hémodiafiltration bien que, lors du passage au dialysat au citrate, la teneur en calcium de celui-ci ait été augmentée.

Cependant, les études portant sur l'hémodialyse et au cours desquelles la teneur en calcium du dialysat a été augmentée lors du passage de celui-ci au citrate, retrouvent des résultats similaires à notre étude.

Ortiz et son équipe <sup>55</sup> concluent sur leur étude de 24 patients à une stabilité des calcémies en pré-dialyse avec un dialysat à l'acétate ou au citrate enrichi en calcium. Dans l'étude de Gabutti *et al.* <sup>28</sup>, la concentration en calcium ionisé pré-dialyse est même significativement supérieure avec un dialysat au citrate enrichi en calcium qu'avec un dialysat au citrate non enrichi en calcium ou qu'avec l'acétate (respectivement 1,23 mmol/L, 1,20 mmol/L et 1,19 mmol/L,  $p < 0,01$ ). Il en est de même pour les concentrations en calcium ionisé post-dialyse (1,31 mmol/L dans le groupe citrate enrichi en calcium, 1,20 mmol/L dans le groupe acétate et 1,14 mmol/L dans le groupe citrate non enrichi en calcium,  $p < 0,001$ ).

Plus récemment, une étude italienne encore en cours (étude CITRUS) <sup>56</sup>, a été présentée en communication orale au congrès de l'EDTA. Elle vise à mesurer le transfert de masse de calcium au cours de séances de dialyse à concentrations variables en citrate et à le comparer à celui mesuré lors de l'utilisation d'un dialysat à l'acétate avec une teneur en calcium de 1,5 mmol/L. Les auteurs concluent à la nécessité d'augmenter la teneur du dialysat en calcium de 0,15 mmol/L si l'on veut obtenir un même transfert de masse.

Par ailleurs, dans notre étude, la PTH a significativement diminué après 6 mois d'utilisation d'un dialysat au citrate enrichi en calcium, traduisant un meilleur contrôle de l'hyperparathyroïdie qui est secondaire à l'insuffisance rénale chronique. C'est donc le maintien d'une calcémie stable par différents moyens (l'utilisation d'un dialysat enrichi en calcium et la majoration des thérapeutiques vitaminocalciques) qui a permis la diminution de la PTH.

Les données de la littérature sur ce sujet sont plus faibles. Une des rares études est celle de Grundström *et al.* <sup>21</sup> menée sur 20 patients pendant 8 semaines qui montre des niveaux de

PTH pré et post-dialyse non diminués voire augmentés dans le groupe citrate (respectivement 26,7 pmol/L contre 28,8 pmol/L, p=ns). La PTH est plus basse en post-dialyse qu'en pré-dialyse dans le groupe acétate (24,3 pmol/L contre 14,7 pmol/L, p<0.0001). Kuragano et son équipe<sup>57</sup> retrouvent des résultats similaires. C'est probablement la baisse de la calcémie qui serait responsable de l'élévation de la PTH lors des dialyses au citrate. En s'affranchissant de cette baisse de calcémie, les taux de PTH devraient se stabiliser voire diminuer comme le montre notre étude.

De plus, durant les six mois de notre étude, les techniques de mesure de la PTH ont connu des changements. Un laboratoire a changé son kit de mesure de 3<sup>ème</sup> génération ; les trois autres laboratoires ont changé de technique de mesure en passant des kits de 2<sup>ème</sup> à ceux de 3<sup>ème</sup> génération. La variabilité est de 25% à 30% pour les PTH dans la norme entre les différents kits de mesure et les différentes générations. Les résultats de notre étude descriptive reflètent les données de la vie courante<sup>58</sup>. Les médecins ne sont pas toujours alertés sur ces changements de mesure et des comparaisons de valeur de PTH peuvent être rapidement faussées.

### **Impact sur les autres paramètres biologiques et sur l'efficacité de la dialyse :**

Dans notre étude, la  $\beta$ 2microglobuline diminue au 6<sup>ème</sup> mois, de même que l'urée. Ces résultats pourraient souligner une meilleure épuration avec les dialysats au citrate. Ce phénomène peut être dû à un moindre colmatage des pores du dialyseur sous l'effet anticoagulant régional du citrate ou à une moindre activation de la cascade du complément impliquée dans l'inflammation. Le calcium libre nécessaire à l'activation de cette dernière étant peut-être lié au citrate et de ce fait moins disponible<sup>25</sup>. Néanmoins dans notre étude, la CRP et l'albumine étaient inchangées. Peut-être n'avons-nous pas assez de recul pour pouvoir évaluer un bénéfice sur l'inflammation et sur l'état nutritionnel.

Les données de la littérature suggèrent que la dialyse au citrate par rapport à l'acétate puisse offrir une meilleure biocompatibilité, en diminuant les mécanismes inflammatoires et le stress oxydatif, améliorant secondairement l'état nutritionnel<sup>6,28,30-32</sup>. Dans l'étude de Kossman<sup>25</sup>, le taux de  $\beta$ 2microglobuline diminue avec le passage au citrate ; néanmoins, les autres marqueurs de l'inflammation ne sont pas modifiés. L'étude de Molina<sup>27</sup> de 2015 retrouve une baisse de la CRP et de la  $\beta$ 2microglobuline avec le dialysat au citrate. De plus, une large cohorte de 15 160 patients issus du registre REIN, Mercadal *et al.*<sup>59</sup> a montré une meilleure

survie (indépendamment des comorbidités et de la technique de dialyse) uniquement chez les patients âgés de 70 ans et plus, en l'absence d'acétate dans les bains de dialyse.

Dans notre étude, la « dose de dialyse » ou Kt/V n'était pas significativement différente selon les différents dialysats. Ce résultat rejoint les données des autres études qui ne retrouvent aucune différence du Kt/V <sup>26</sup>, ou une tendance à l'élévation du Kt/V sans différence statistiquement significative <sup>21,28</sup>. Les études utilisant la technique d'hémodiafiltration montrent une dose de dialyse supérieure avec les dialysats au citrate <sup>25,27,52</sup>. Cette technique permet d'obtenir une dose de dialyse plus importante qu'en hémodialyse conventionnelle, en particulier grâce aux volumes de réinjection élevés entraînant une exposition à l'acétate ou au citrate plus importante.

La bicarbonatémie plasmatique pré-dialyse est statistiquement plus basse à 6 mois dans notre étude. Le taux de bicarbonates dans le dialysat réglé à 32 mmol/L n'a a priori pas été modifié. Le réglage est fait par le technicien des laboratoires Baxter® et Frésenius® selon le générateur. La faible différence de 0,8 mmol/L est dans les limites de la validité de la technique de dosage (durée d'attente des tubes, transport au laboratoire) et n'a probablement pas de signification clinique. L'analyse appariée aux différents temps M0 versus M1 ne montre aucune différence. Il en est de même pour la valeur de la natrémie pré-dialyse, qui a tendance à diminuer au 6<sup>ème</sup> mois dans notre étude.

### **Impact sur les modifications thérapeutiques :**

En septembre 2016, la prescription de calcium élément a augmenté, de même que la prescription de vitamine D native et active. La mise en place de l'étude a pu mettre l'attention des prescripteurs sur ces paramètres et améliorer la prescription systématique de vitamine D native fournie par l'Aurad Aquitaine. Il se peut également que la période de l'année (fin de l'été) ait eu une influence sur cette prescription. Nous ne disposons pas de données concernant le taux de 25 (OH) vitamine D car elle n'est pas dosée habituellement chez les patients dialysés à l'Aurad Aquitaine. Les recommandations sont contradictoires entre les KDIGO et la Haute autorité de santé (HAS). Les KDIGO <sup>37,41</sup> suggèrent un dosage initial de la 25 (OH) vitamine D chez le patient dialysé, puis un dosage régulier en cas de supplémentation ou annuel dans le cas contraire. L'HAS <sup>60</sup> ne reconnaît pas l'utilité du dosage en routine de la vitamine D en dehors de certaines indications très spécifiques (rachitisme, ostéomalacie, chirurgie de l'obésité, chutes à répétitions chez le sujet âgé, malades transplantés rénaux trois

mois après la transplantation). Ce dosage n'est pas remboursé chez le patient dialysé en dehors de ces situations spécifiques. Les patients dialysés sont néanmoins très souvent carencés en vitamine D et à risque d'hyperparathyroïdie, il est donc courant de les supplémenter en vitamine D. L'Aurad Aquitaine a fait le choix de la supplémentation systématique en cours de séance. La légère baisse du nombre de patient sous calcimimétiques est probablement en lien avec des taux de PTH plus faibles au 6<sup>ème</sup> mois.

Dans l'étude de Pelletier 2015 <sup>42</sup>, la prescription de la vitamine D native avait augmenté entre 2008 et 2012, celle de calcium élément avait par contre diminué. L'augmentation de la prescription de calcium dans notre étude a probablement participé au maintien de la calcémie avec les dialysats au citrate.

L'équilibre est fragile entre le contrôle des apports en calcium et en vitamine D et le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire. La prescription globale doit être personnalisée pour chaque patient.

### **Impact sur la coagulation :**

Durant notre étude uniquement descriptive, il n'a pas été observé de problème de coagulation de circuit de dialyse, ni à l'inverse de problème de saignement inhabituel. Les doses de charge et d'entretien en héparine des systèmes n'ont été changées que sur l'appréciation du clinicien. Elles ont été revues à la baisse seulement chez trois patients de l'étude, sans événement hémorragique recensé, mais possiblement en prévention du risque hémorragique et en lien avec le changement de dialysat au citrate et les données de la littérature. Certaines études portent à croire que l'effet anticoagulant local du citrate semble dispenser partiellement voire totalement de l'adjonction d'héparine dans le circuit extracorporel <sup>19-21,24,25</sup>. En effet, les pores et les fibres de la membrane de dialyse peuvent progressivement se boucher (par des caillots ou des protéines) et diminuer la surface des échanges. Le passage local du citrate à travers les pores de la membrane pourrait inhiber la formation de ces agrégats en se chélatant localement au calcium ionisé tout en ayant un effet négligeable sur la calcémie totale ou ionisée du patient. La combinaison entre membrane acrylonitrile avec héparine greffée et dialysat au citrate semble apporter un net avantage lors de nécessité de dialyse sans héparine chez les patients à risque <sup>22</sup>.

### **Impact sur la tolérance clinique :**

Dans notre étude, certains patients ont décrit des symptômes de mauvaise tolérance (crampes ou hypotensions artérielles) principalement lors des séances de dialyse à l'acétate et dans le premier mois de l'initiation de la dialyse au citrate, avec une franche diminution de ces symptômes au 6<sup>ème</sup> mois et donc une meilleure tolérance des séances. Les symptômes décrits à M1 peuvent être en partie expliqués par l'appréhension initiale du changement de technique par les patients et les équipes soignantes. Le poids sec de certains patients a également été réévalué par le clinicien lors de ces épisodes. Néanmoins, nos résultats ne concernent qu'un faible nombre de patients, qui sont des patients choisis pour dialyser dans les antennes d'autodialyse ne disposant pas de médecin sur place. Il s'agit en général de patients ayant moins de risque de complication en séance que les patients dialysant en centre lourd avec une présence médicale quotidienne.

Les données de la littérature sont concordantes avec nos résultats. Il a été décrit certains cas de mauvaise tolérance, type crampes essentiellement, dans les deux premières semaines de l'initiation des bains de dialyse au citrate <sup>53,61</sup>, pouvant également indiquer un phénomène d'adaptation au citrate. Cependant la plupart des études ne décrivent aucun épisode indésirable, avec une amélioration de la tolérance clinique des séances <sup>29</sup>.

**Le principal avantage** de cette étude est son parallélisme avec la vie quotidienne, en particulier avec les différents événements concernant les kits de mesure de la PTH. La taille de l'échantillon est supérieure à la plupart des autres études sur le sujet. Notre étude est réalisée sur plusieurs sites d'autodialyse. Aucun prélèvement sanguin supplémentaire ou surcoût n'a été entraîné par la réalisation de cette étude. Il n'apparaît pas d'effet délétère à court terme du citrate.

**Les inconvénients** de cette étude viennent du fait qu'il s'agit d'une étude uniquement descriptive, avec des éléments de recueil parfois subjectifs (notamment concernant les effets indésirables cliniques). Elle a été menée sur plusieurs centres d'autodialyse coordonnés cependant par les mêmes cliniciens. Elle a été menée sur une courte période de 6 mois ; il serait intéressant de recueillir des résultats à plus long terme.

## CONCLUSION

Notre étude n'a montré aucune différence significative de la calcémie chez les hémodialysés chroniques entre un dialysat à l'acétate avec une teneur en calcium de 1,5 mmol/L et un dialysat au citrate avec une teneur en calcium de 1,75 mmol/L. Notre étude montre une baisse significative de la PTH après 6 mois d'utilisation d'un dialysat au citrate enrichi en calcium, traduisant un meilleur contrôle de l'hyperparathyroïdie secondaire à l'insuffisance rénale chronique. Elle confirme le choix qui a été fait d'augmenter la teneur du bain en calcium lors du changement vers un dialysat au citrate.

L'hémodialyse au citrate est de plus en plus utilisée, délaissant progressivement l'hémodialyse à l'acétate. Les études tendent à montrer que le citrate semble n'avoir que des avantages : une meilleure tolérance des séances, une meilleure biocompatibilité, une diminution des mécanismes de l'inflammation, une dialyse plus efficace, des besoins réduits en héparine... avec peu de conséquences cliniques ou biologiques. Des études complémentaires prospectives avec un suivi à plus long terme des patients sont nécessaires, afin de valider l'utilisation des dialysats au citrate en première intention chez tous les patients hémodialysés chroniques, ainsi que la teneur en calcium des dialysats.

En 2017, les recommandations KDIGO suggèrent toujours l'utilisation d'un dialysat à la teneur en calcium de 1,25 mmol/L ou 1,50 mmol/L. Cependant la prescription de dialyse doit rester adaptée à chaque individu en fonction de ses besoins, de ses paramètres osseux, de ses thérapeutiques.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Herzog, C. A. *et al.* Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* **80**, 572–586 (2011).
2. Foley, R. N., Parfrey, P. S. & Sarnak, M. J. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **9**, S16-23 (1998).
3. Canaud, B. Principes et modalités d'application de l'hémodialyse au traitement de l'insuffisance rénale chronique. [/data/revues/17697255/v5i3/S176972550900042X/](#) (2009).
4. Mion, C. M., Hegstrom, R. M., Boen, S. T. & Scribner, B. H. Substitution of sodium acetate for sodium bicarbonate in the bath fluid for hemodialysis. *Trans. - Am. Soc. Artif. Intern. Organs* **10**, 110–115 (1964).
5. Mansell, M. A. & Wing, A. J. Acetate or bicarbonate for haemodialysis? *Br. Med. J. Clin. Res. Ed* **287**, 308–309 (1983).
6. Pizzarelli, F., Cerrai, T., Dattolo, P. & Ferro, G. On-line haemodiafiltration with and without acetate. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **21**, 1648–1651 (2006).
7. Petitclerc, T., Diab, R., Le Roy, F., Mercadal, L. & Hmida, J. [Acetate-free hemodialysis: what does it mean?]. *Nephrol. Ther.* **7**, 92–98 (2011).
8. Hakim, R. M., Pontzer, M. A., Tilton, D., Lazarus, J. M. & Gottlieb, M. N. Effects of acetate and bicarbonate dialysate in stable chronic dialysis patients. *Kidney Int.* **28**, 535–540 (1985).
9. Mehta, B. R., Fischer, D., Ahmad, M. & Dubose, T. D. Effects of acetate and bicarbonate hemodialysis on cardiac function in chronic dialysis patients. *Kidney Int.* **24**, 782–787 (1983).
10. Diamond, S. M. & Henrich, W. L. Acetate dialysate versus bicarbonate dialysate: a continuing controversy. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **9**, 3–11 (1987).
11. Masuda, A. *et al.* Effects of Acetate-Free Citrate Dialysate on Glycoxidation and Lipid Peroxidation Products in Hemodialysis Patients. *Nephron Extra* **2**, 256–268 (2012).

12. Amore, A. *et al.* Acetate intolerance is mediated by enhanced synthesis of nitric oxide by endothelial cells. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **8**, 1431–1436 (1997).
13. Graefe, U. *et al.* Less dialysis-induced morbidity and vascular instability with bicarbonate in dialysate. *Ann. Intern. Med.* **88**, 332–336 (1978).
14. Srinivasa Rao, P. V. *et al.* Oxidative stress in haemodialysis--intradialytic changes. *Redox Rep. Commun. Free Radic. Res.* **6**, 303–309 (2001).
15. Van Stone, J. C. & Mitchell, A. Hemodialysis with base free dialysate. *Proc. Clin. Dial. Transplant Forum* **10**, 268–271 (1980).
16. Man, N. K., Itakura, Y., Chauveau, P. & Yamauchi, T. Acetate-free biofiltration: state of the art. *Contrib. Nephrol.* **108**, 87–93 (1994).
17. Kuno, T. *et al.* [The clinical value of correction of acidosis by acetate-free biofiltration in patients on regular dialysis treatment]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* **32**, 809–816 (1990).
18. Fournier, G. *et al.* Substitution of acetic acid for hydrochloric acid in the bicarbonate buffered dialysate. *Artif. Organs* **22**, 608–613 (1998).
19. Ahmad, S., Callan, R., Cole, J. J. & Blagg, C. R. Dialysate made from dry chemicals using citric acid increases dialysis dose. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **35**, 493–499 (2000).
20. Aniort, J., Petitclerc, T. & Créput, C. Safe use of citric acid-based dialysate and heparin removal in postdilution online hemodiafiltration. *Blood Purif.* **34**, 336–343 (2012).
21. Grundström, G., Christensson, A., Alquist, M., Nilsson, L.-G. & Segelmark, M. Replacement of acetate with citrate in dialysis fluid: a randomized clinical trial of short term safety and fluid biocompatibility. *BMC Nephrol.* **14**, 216 (2013).
22. François, K. *et al.* Avoidance of systemic anticoagulation during intermittent haemodialysis with heparin-grafted polyacrylonitrile membrane and citrate-enriched dialysate: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol.* **15**, 104 (2014).
23. Stegmayr, B. G., Jonsson, P. & Mahmood, D. A significant proportion of patients treated with citrate containing dialysate need additional anticoagulation. *Int. J. Artif. Organs* **36**, 1–6 (2013).

24. Cheng, Y.-L. *et al.* Anticoagulation during haemodialysis using a citrate-enriched dialysate: a feasibility study. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **26**, 641–646 (2011).
25. Kossmann, R. J., Gonzales, A., Callan, R. & Ahmad, S. Increased efficiency of hemodialysis with citrate dialysate: a prospective controlled study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* **4**, 1459–1464 (2009).
26. Sands, J. J. *et al.* Effects of citrate acid concentrate (citrasate®) on heparin N requirements and hemodialysis adequacy: a multicenter, prospective noninferiority trial. *Blood Purif.* **33**, 199–204 (2012).
27. Molina Nuñez, M. *et al.* Citrate versus acetate-based dialysate in on-line haemodiafiltration. A prospective cross-over study. *Blood Purif.* **39**, 181–187 (2015).
28. Gabutti, L., Lucchini, B., Marone, C., Alberio, L. & Burnier, M. Citrate- vs. acetate-based dialysate in bicarbonate haemodialysis: consequences on haemodynamics, coagulation, acid-base status, and electrolytes. *BMC Nephrol.* **10**, 7 (2009).
29. Daimon, S., Dan, K. & Kawano, M. Comparison of acetate-free citrate hemodialysis and bicarbonate hemodialysis regarding the effect of intra-dialysis hypotension and post-dialysis malaise. *Ther. Apher. Dial. Off. Peer-Rev. J. Int. Soc. Apher. Jpn. Soc. Apher. Jpn. Soc. Dial. Ther.* **15**, 460–465 (2011).
30. Tai, D. J. *et al.* The effect of citrate dialysate on intradialytic heparin dose in haemodialysis patients: study design of a randomised controlled trial. *BMC Nephrol.* **16**, 147 (2015).
31. Kuragano, T. *et al.* Effects of acetate-free citrate-containing dialysate on metabolic acidosis, anemia, and malnutrition in hemodialysis patients. *Artif. Organs* **36**, 282–290 (2012).
32. Matsuyama, K., Tomo, T. & Kadota, J. Acetate-free blood purification can impact improved nutritional status in hemodialysis patients. *J. Artif. Organs Off. J. Jpn. Soc. Artif. Organs* **14**, 112–119 (2011).

33. Gritters, M. *et al.* Citrate anticoagulation abolishes degranulation of polymorphonuclear cells and platelets and reduces oxidative stress during haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **21**, 153–159 (2006).
34. Ganesh, S. K., Stack, A. G., Levin, N. W., Hulbert-Shearon, T. & Port, F. K. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **12**, 2131–2138 (2001).
35. Block, G. A. *et al.* Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **15**, 2208–2218 (2004).
36. Young, E. W. *et al.* Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* **67**, 1179–1187 (2005).
37. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.* S1-130 (2009).  
doi:10.1038/ki.2009.188
38. Goldsmith, D. J. A. *et al.* Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) commentary statement. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **25**, 3823–3831 (2010).
39. Ketteler, M. *et al.* Revisiting KDIGO clinical practice guideline on chronic kidney disease-mineral and bone disorder: a commentary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. *Kidney Int.* **87**, 502–528 (2015).
40. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **42**, S1-201 (2003).
41. Ketteler, M. *et al.* Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* **92**, 26–36 (2017).

42. Pelletier, S. *et al.* [Changes in mineral and bone disorder management in a French cohort of hemodialysis patients between 2008 and 2012: The National Bone and Mineral Metabolism observatory (Photo-Graphe 2 and 3)]. *Nephrol. Ther.* **12**, 171–177 (2016).
43. Danese, M. D. *et al.* PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **47**, 149–156 (2006).
44. Jadoul, M. *et al.* Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* **70**, 1358–1366 (2006).
45. Ok, E. *et al.* Reduction of Dialysate Calcium Level Reduces Progression of Coronary Artery Calcification and Improves Low Bone Turnover in Patients on Hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **27**, 2475–2486 (2016).
46. Spasovski, G. *et al.* Improvement of bone and mineral parameters related to adynamic bone disease by diminishing dialysate calcium. *Bone* **41**, 698–703 (2007).
47. Pun, P. H., Horton, J. R. & Middleton, J. P. Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* **8**, 797–803 (2013).
48. Kim, E. D. & Parekh, R. S. Calcium and Sudden Cardiac Death in End-Stage Renal Disease. *Semin. Dial.* **28**, 624–635 (2015).
49. Brunelli, S. M., Sibbel, S., Do, T. P., Cooper, K. & Bradbury, B. D. Facility Dialysate Calcium Practices and Clinical Outcomes Among Patients Receiving Hemodialysis: A Retrospective Observational Study. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **66**, 655–665 (2015).
50. Toussaint, N., Cooney, P. & Kerr, P. G. Review of dialysate calcium concentration in hemodialysis. *Hemodial. Int. Int. Symp. Home Hemodial.* **10**, 326–337 (2006).
51. Jean, G. *et al.* Biological impact of targeted dialysate calcium changes in haemodialysis patients: the key role of parathyroid hormone. *Nephrol. Dial. Transplant.* **28**, 176–182 (2013).
52. Šafránek, R. *et al.* Changes of serum calcium, magnesium and parathyroid hormone induced by hemodialysis with citrate-enriched dialysis solution. *Kidney Blood Press. Res.* **40**, 13–21 (2015).

53. Schmitz, M. *et al.* Effects of citrate dialysate in chronic dialysis: a multicentre randomized crossover study. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **31**, 1327–1334 (2016).
54. Panichi, V. *et al.* Post-dilution on line haemodiafiltration with citrate dialysate: first clinical experience in chronic dialysis patients. *ScientificWorldJournal* **2013**, 703612 (2013).
55. Ortiz, P. D. S. *et al.* Acute effect of citrate bath on postdialysis alkalaemia. *Nefrol. Publicacion Of. Soc. Espanola Nefrol.* **35**, 164–171 (2015).
56. Teatini, U., Longhena, G. R. & Guastoni, C. Calcium mass balance of an acetate free citrate containing dialysis fluid : Ad interim analysis of CITRUS study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 32 (Supplement 3): iii78–iii79 (2017).
57. Kuragano, T. *et al.* Acetate free citrate-containing dialysate increase intact-PTH and BAP levels in the patients with low intact-PTH. *BMC Nephrol.* **14**, 18 (2013).
58. Souberbielle, J.-C. P., Roth, H. & Fouque, D. P. Parathyroid hormone measurement in CKD. *Kidney Int.* **77**, 93–100 (2010).
59. Mercadal, L. *et al.* Improved survival associated with acetate-free haemodialysis in elderly: a registry-based study. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **30**, 1560–1568 (2015).
60. Haute Autorité de Santé. . Guide du parcours de soins Maladie Rénale Chronique de l'adulte. 56 pages (2012).
61. Rocha, A. D. *et al.* Effects of citrate-enriched bicarbonate based dialysate on anticoagulation and dialyzer reuse in maintenance hemodialysis patients. *Hemodial. Int. Int. Symp. Home Hemodial.* **18**, 467–472 (2014).