

Dialysat au Citrate: Retour d'expérience dans le Morbihan

Pierre-Yves DURAND, Carmina MURESAN, Victorio MENOYO-CALONGE
VANNES - ECHO

Dialysat au citrate: dialyse de l'avenir ?

- Meilleure épuration. L'effet anticoagulant du citrate empêcherait le colmatage des pores.
- Meilleure stabilité hémodynamique.
- Diminution de l'anticoagulation en séance.



À VANNES, décision de passer au
« Tout citrate » en janvier 2014

Dialyse ECHO en Morbihan

Structure	Nombre de postes	Patients
Centre ambulatoire	24	76
UDM Vannes	8	27
UAD Vannes	6	17
UAD Auray	6	7
UAD Muzillac	6	3
UAD Ploermel	6	5
UAD Belle-Ile	4	3
TOTAL	60	138

constatations fortuites...

- Plaintes des patients de l'UDM, d'avoir des crampes musculaires inhabituelles depuis début 2014.
- Vacanciers de passage dans l'UDM: découvrent les crampes sur eux-mêmes alors qu'ils n'en avaient pas dans leur centre.
- Fréquence et intensité des crampes -> interpellent l'équipe soignante.
- Cette « épidémie de crampes » coïncide avec le changement de bain en janvier 2014: tampon avec acide HCl -> Citrate.
- Ces constatations ont amené à réaliser une étude complémentaire.

Etude « Crampes et Citrate »

- N = 14 patients (tous les patients de 2 séries dans l'UDM)
- Étude croisée en simple aveugle. mai-juin 2014.
- Un seul critère: apparition de crampes significatives en séance.
- Durée: 6 semaines décomposée en 3 phases successives:
 - 2 semaines de wash-out : dialysat Citrate habituel
 - 2 semaines d'observation: dialysat Acétate
 - 2 semaines post-observation: re-switch sur dialysat Citrate
- Simple aveugle: les patient n'ont pas été informés du changement de dialysat
- Composition ionique du bain identique pour les 3 phases
- Poids sec inchangé

Période de wash-out: Citrate

1^{er} PHASE: CITRATE

DATES		05-mai	06-mai	07-mai	08-mai	09-mai	10-mai	12-mai	13-mai	14-mai	15-mai	16-mai	17-mai	19-mai
DUP	Annie				X						X		X	
DUP	Claude													
DUV	André													
HAU	Marc	X						X		X		X		
JEG	Alain										X			
LAM	Guy				X		X		X		X			
LE DOU	Marie-Lise													
LE FAL	Madeleine													
LE QUE	Valérie													
LE TUR	Marie-T.													
MIL	Raymonde		X		X						X			
QUO	JULIE													
SAV	Raymond													
STEP	Bernard													

X = présence de crampes significatives au cours de la séance

Période d'observation: Acétate

2^{ème} PHASE: ACETATE

DATES		20-mai	21-mai	22-mai	23-mai	24-mai	26-mai	27-mai	28-mai	29-mai	30-mai	31-mai	02-juin
DUP	Annie	X											
DUP	Claude												
DUV	André												
HAU	Marc												
JEG	Alain												
LAM	Guy	X											
LE DOU	Marie-Lise												
LE FAL	Madeleine												
LE QUE	Valérie												
LE TUR	Marie-T												
MIL	Raymonde	X											
QUO	JULIE												
SAV	Raymond												
STEP	Bernard												

X = présence de crampes significatives au cours de la séance

Période post-observation: re-switch sur Citrate

3^{ème} PHASE: CITRATE

DATES		03-juin	04-juin	05-juin	06-juin	07-juin	09-juin	10-juin	11-juin	12-juin	13-juin	14-juin	16-juin
DUP	Annie	X		X				X		X		X	
DUP	Claude												
DUV	André						X						
HAU	Marc		X				X		X		X		
JEG	Alain			X									
LAM	Guy	X		X								X	
LE DOU	Marie-Lise												
LE FAL	Madeleine												
LE QUE	Valérie												
LE TUR	Marie-T				X								
MIL	Raymonde			X				X					
QUO	JULIE												
SAV	Raymond												
STEP	Bernard												

X = présence de crampes significatives au cours de la séance

Résumé

01-02-03-05-06-07-08-09-10-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-26-27-28-29-30-31-02-
mai juin

X						X									X			X			X	
X																						

Citrate

X																						
X																						

Acétate

X																						
X																						

Citrate

X = crampes significatives

Résultats

° Relation crampes musculaires – citrate suspectée chez nos patients:

- La moitié des patients ont présenté des crampes sous bain citrate
- Sous citrate: 17 épisodes de crampes en 15 jours
- Sous acétate: 3 épisodes de crampes en 15 jours

° Littérature : peu de données

Rocha AD et al. Hemodialysis International 2014; 18:467-72

- crampes et hypotensions plus fréquentes avec citrate versus acetate
- hypothèse évoquée: baisse de Ca⁺⁺ et/ou Mg⁺⁺, chélatés par citrate ? Na trop bas ?
- cependant dans cette étude, la baisse de Ca⁺⁺ et Mg était modérée, les valeurs restant dans les normes:
 - Ca⁺⁺ respectivement 46 et 44 mg/L avant et après dialyse
 - Mg⁺⁺ respectivement 21 et 18 mg/L avant et après dialyse

Schmitz M et al. Nephrol Dial Transplant 2015; 0:1-8

- crampes, douleurs musculaires, spasmes musculaires plus fréquents avec citrate versus acétate.
- ces effets secondaires s'atténaient après 2 semaines de traitement.

Retour d'expérience sur l'utilisation d'un bain citrate à 1 mmol/l

Dr P Henri, Dr J Potier

Cabourg 06 novembre 2014

Etude observationnelle sur l'évolution des PTH avec un bain au citrate

- Deux centres (Cherbourg, Caen). 89 patients au total
- Évolution de la PTH sur 6 mois
- Deux populations étudiées :
 - Bain avec Ca 1,5 de M0 à M6
 - Bain avec Ca 1,75 de M0 à M6
- Les résultats des deux centres sont présentés séparément
 - Kit de dosage des PTH différents
- Tous les patients sont en HDFol post dilution

Effets secondaires

- Sensibilité de certains patients au citrate
 - Crampes inter dialytiques
 - Parfois le lendemain de la dialyse
 - Pas de symptômes pendant les séances

- Amélioration spectaculaire de la symptomatologie en changeant le bain de dialyse

Particularité

- Population plutôt féminine
 - 1 H/6 F
- Profil clinique
 - Amyotrophie liée à une incapacité physique
 - Ou personnes plus âgées avec une faible masse musculaire
- Tous étaient asymptomatiques sous bain HCL

Hypothèse

- Défaut de métabolisme hépatique?
 - Pas d'anomalie biologique hépatique
- Interaction au niveau musculaire?
 - Ac citrique intervient dans le cycle de Krebs
 - Un excès de citrate peut freiner la glycolyse dans le muscle
 - ⇒ Intérêt d'analyses plus poussées

la suite:

Poursuite de notre étude en réalisant des dosages chez 3 patients (les plus atteints...)

Résultats : moyennes chez 3 patients

sous bain CITRATE	H0	H2	H4
	Brancht	Mi-séance	Débrancht
Ca ionisé (mg/L) VN: 40-55	45	41	42
Mg sérique (mg/L) VN 16-24	19	18	17
Citratémie (mg/L) VN: 15-25	37	78	79
PTHi (pg/mL) VN: 15-65	225	193	181

Baisse modérée de Ca++
qui reste dans les normes

Baisse modérée de Mg++
qui reste dans les normes

**Franche hypercitratémie,
qui s'aggrave en séance**

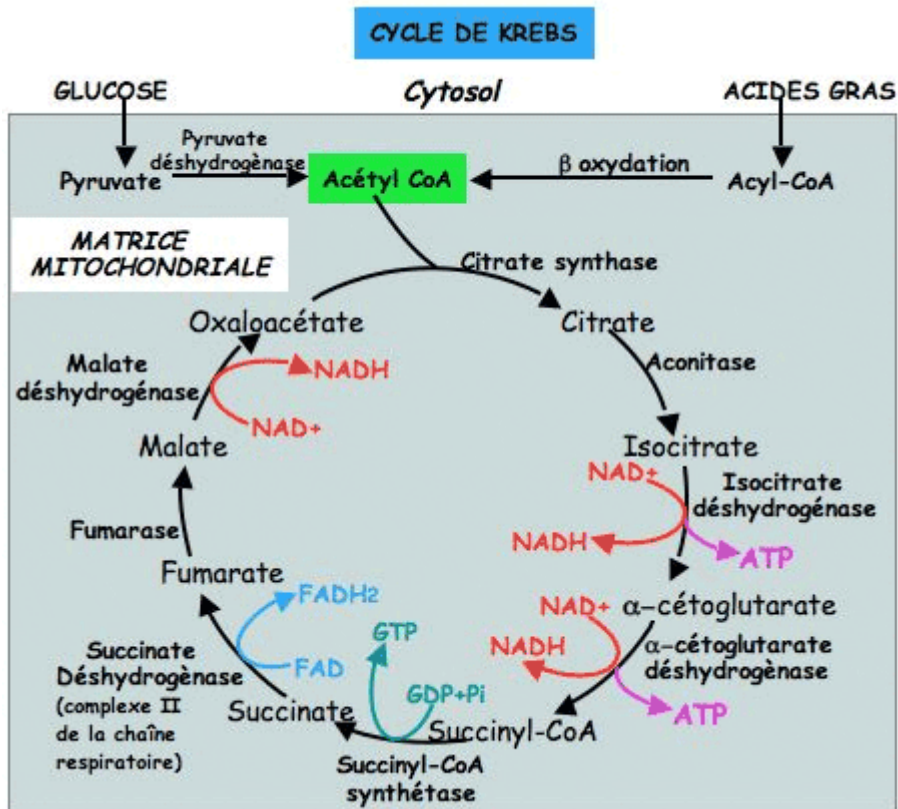
Baisse modérée de PTHi,
qui reste dans les normes

En résumé...

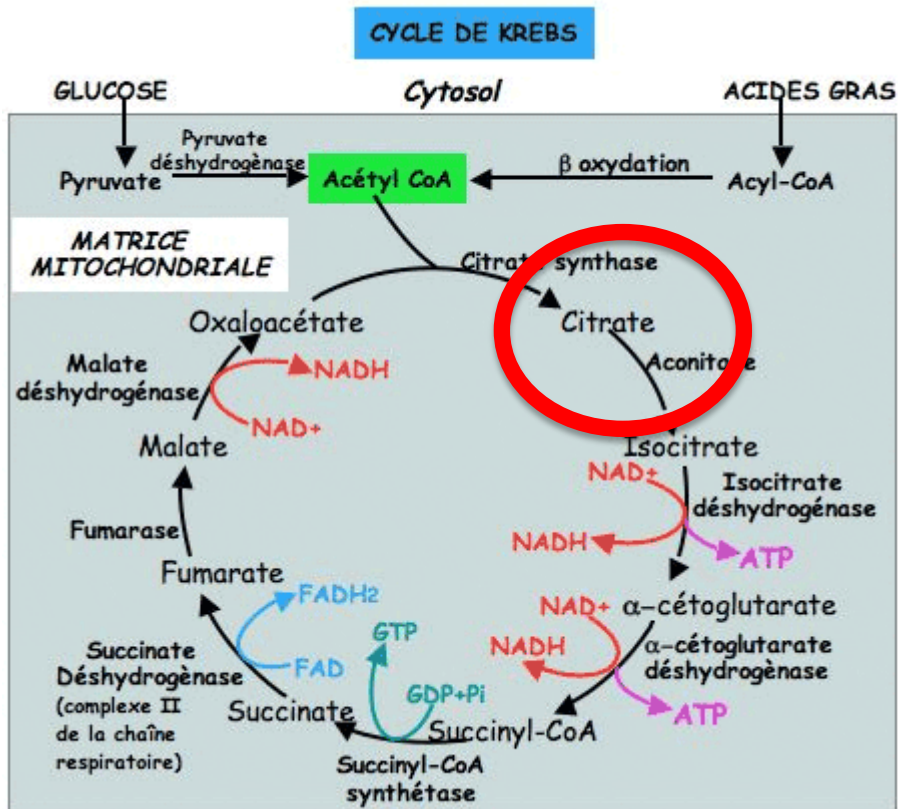
- **Il existe une relation entre le bain citrate et les crampes musculaires**
- **Les crampes ne semblent pas résulter d'une baisse de Ca^{++} ou Mg^{++} . Hypothèse de ROCHA = fausse piste**

RAPPEL: le citrate dans le sang est sous forme de citrate de Ca/Mg. 2 ions citrate chélatent 3 ions divalents). Mais l'absence d'augmentation de la PTHi, et l'absence de diminution significative de $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ sériques ne sont pas en faveur d'une responsabilité de Ca ou Mg dans le mécanisme des crampes observées.
- **La citratémie est franchement augmentée chez les patients qui présentent des crampes**
 - En l'absence d'insuffisance hépatique
 - En l'absence de traitement médicamenteux commun
 - Pas de caractéristique commune particulière à ces patients: pathologie, biologie, anthropométrie...etc,

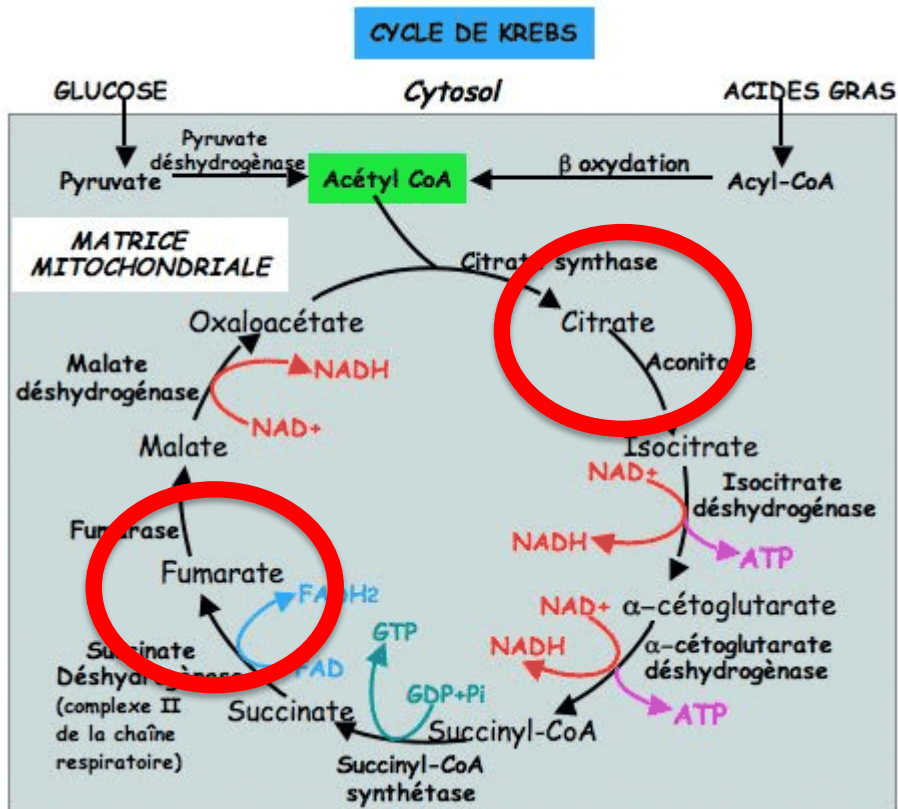
hypothèse



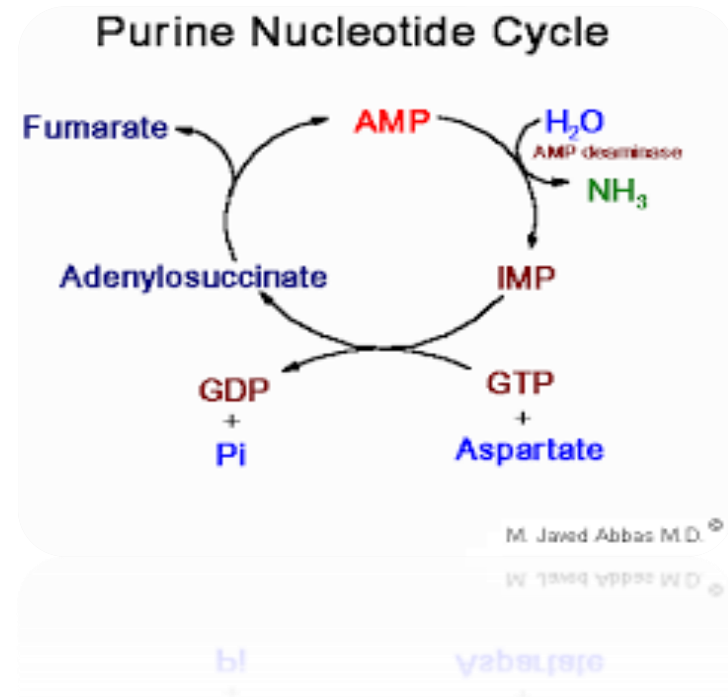
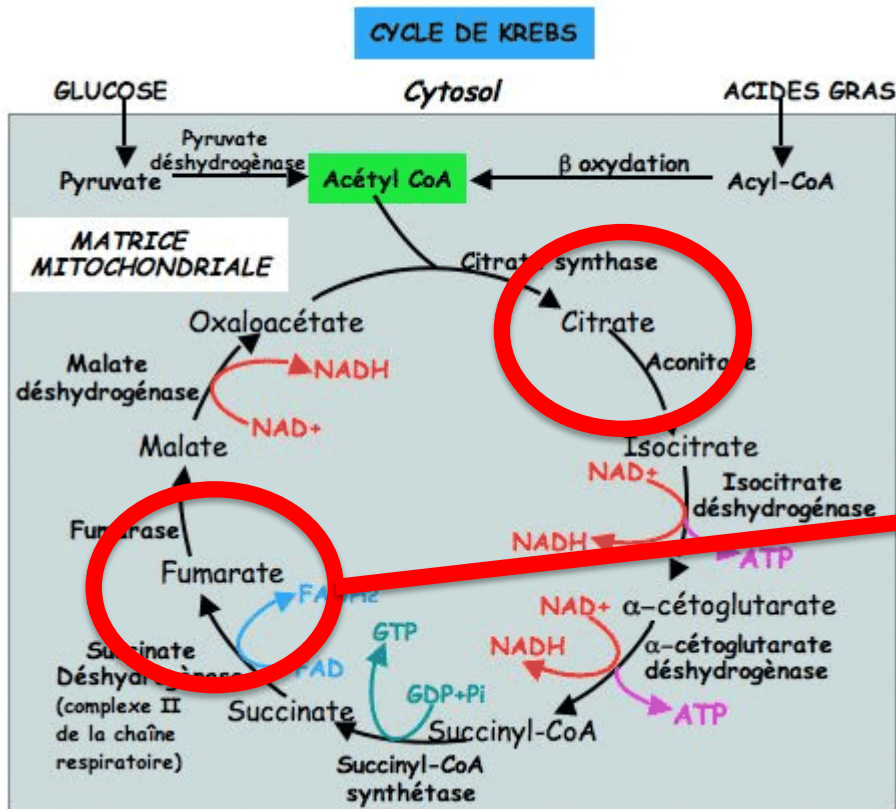
hypothèse



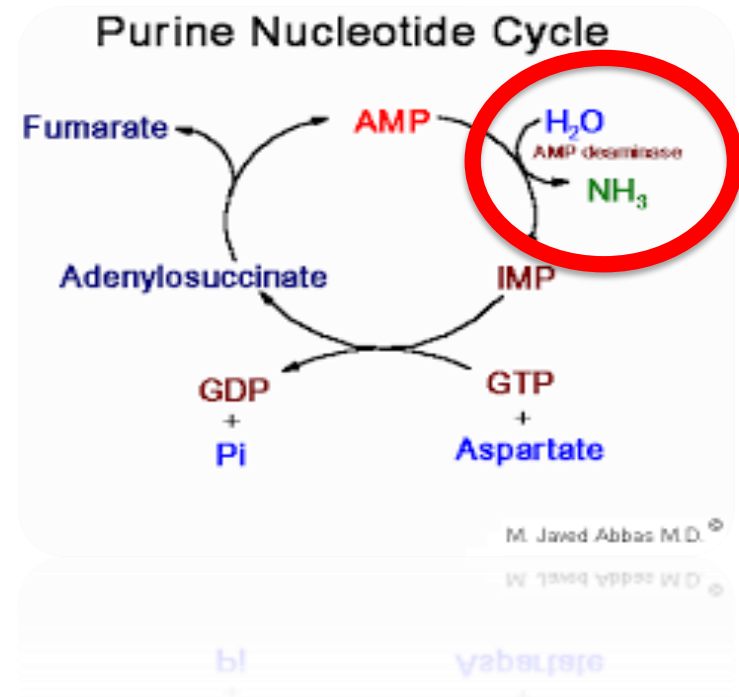
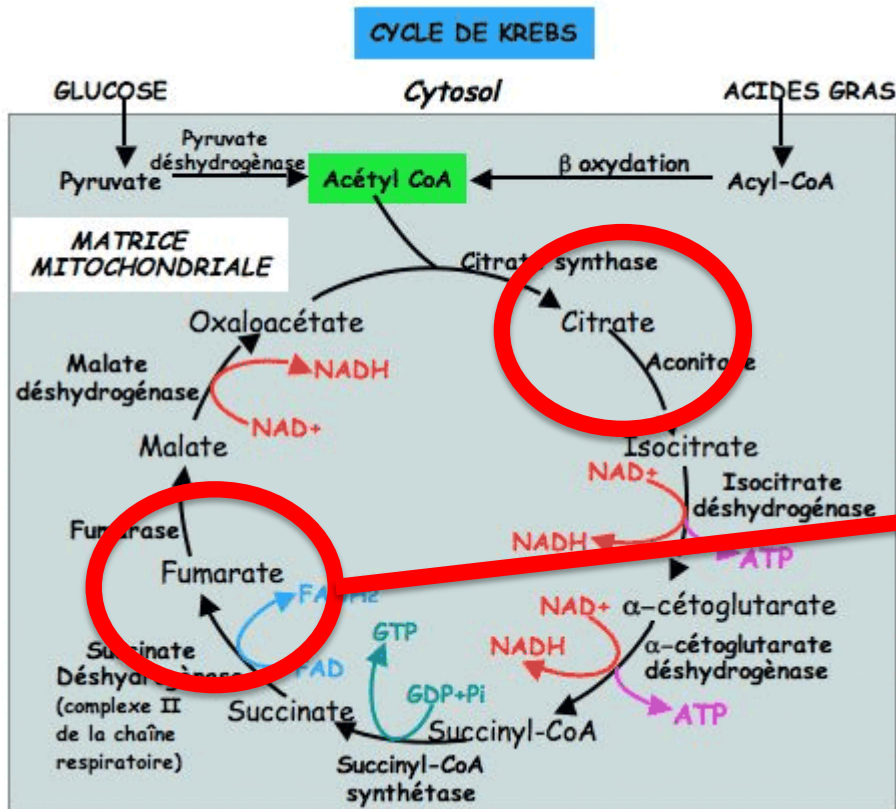
hypothèse



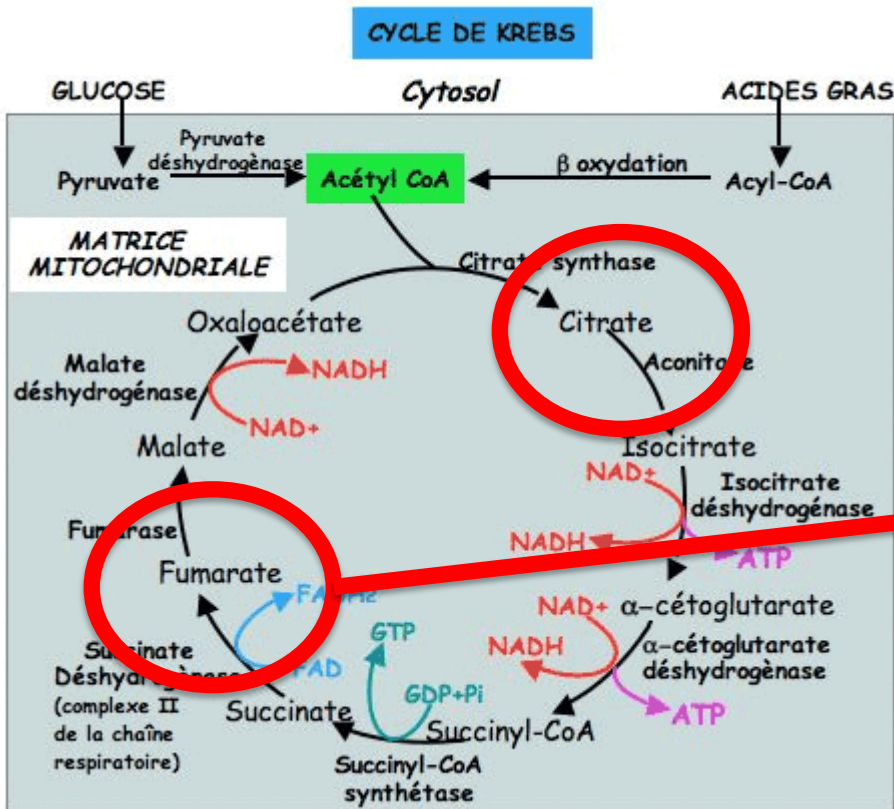
hypothèse



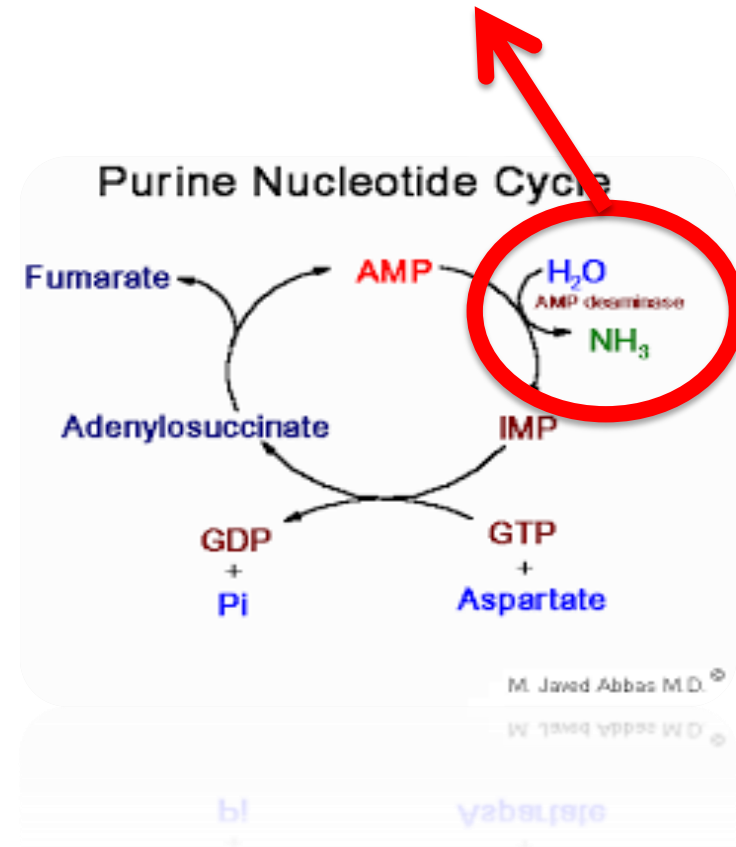
hypothèse



hypothèse



- AMP deaminase
- MAD: Myoadenylate deaminase = isoforme musculaire spécifique de AMP deaminase



Myoadenylate deaminase deficiency:
clinico-pathological and molecular study of a series of 27 Spanish cases.

Teijeira S. et al. Clinical Neuropathology 2009; Vol 28: 136-142

- MADD -> affecte environ 20 % de la population dans sa forme hétérozygote (absent chez le Japonais).
 - Mutation du gène C34T associée, présente dans 10 à 20 % de la population sur au moins un allèle
 - Forme acquise et polymorphisme lorsque associé à d'autres maladies.
- Désordre métabolique musculaire le plus courant.
 - Forme homozygote: intolérance à l'exercice musculaire -> crampes +++ et myalgies
 - Forme hétérozygote: idem avec expression clinique diversifiée: crampes musculaires à l'exercice, « fibromyalgie », amyotrophie, fatigue musculaire
- Faut il aller jusqu'à la biopsie musculaire ?

La suite...

Pr Marvin EDEAS, MD, PhD

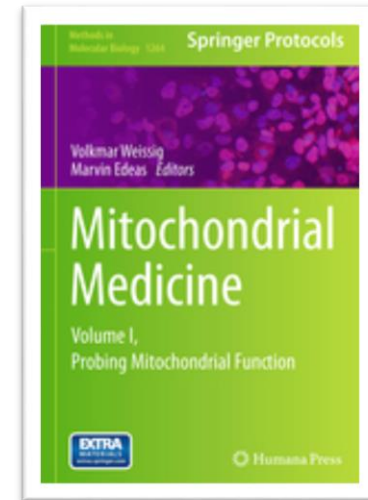
Biologiste à l'Hôpital Antoine Bécère (Clamart)

Professeur à l'Université de Malte

Président de la Société Internationale des Antioxydants

Président de Targeting Mitochondria Group

www.targeting-motichondria.com



- Nouveaux automates PBMC (Peripheral Blood Mononuclear Cells): 3 à BERLIN, 2 en FRANCE (Sud).
- Etude de la globalité des fonctions mitochondriales (lymphocyte).
- Protocole finalisé en décembre 2014. Financement FRESENIUS.



Démarrage de l'étude ECHO - MITO

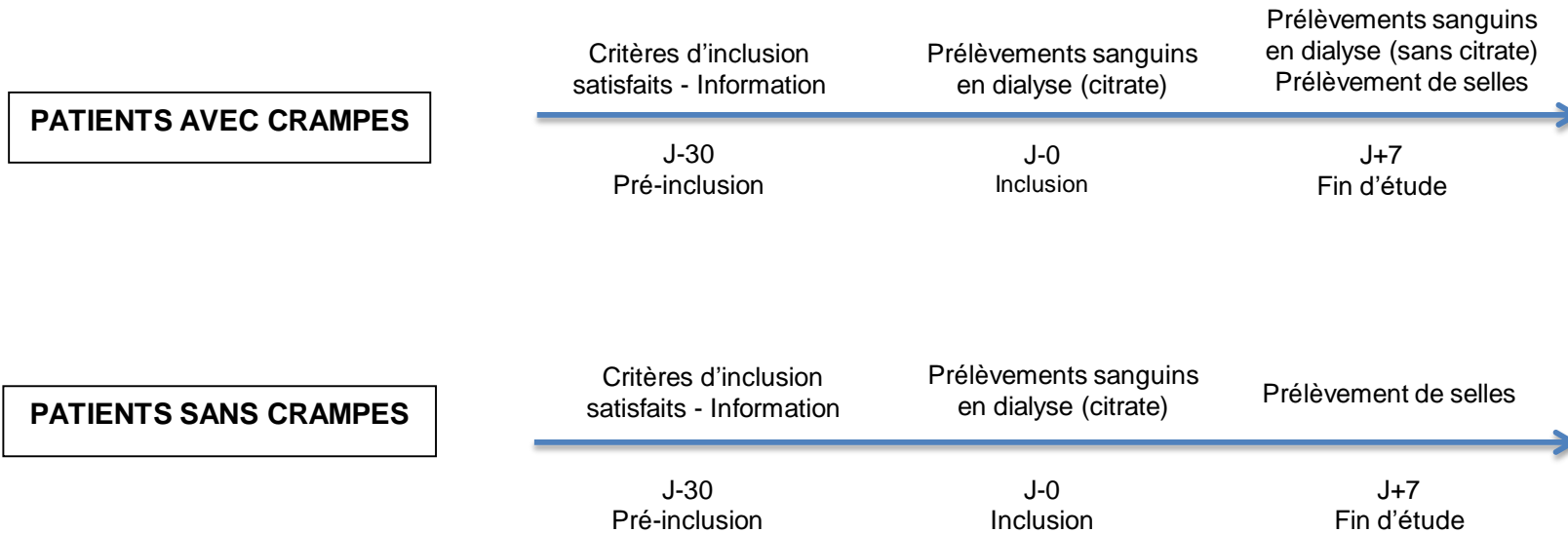
Objectifs de l'étude ECHO - MITO

- Mettre en évidence un nouveau mécanisme à l'origine des crampes chez le dialysé.
- Identifier les patients à risque dans la population des dialysés.
- Par extension, proposer une hypothèse physiopathologique des crampes musculaires chez le sujet sain.

Paramètres étudiés dans ECHO - MITO

- Activité mitochondriale
 - Activité ATPase (ATP/ADP)
 - Respiration mitochondriale
 - Densité mitochondriale
- Stress oxydant
 - Malondialdéhyde plasmatique (MAD)
 - 8-Hydroxy Guanosine (8-OH DG)
 - Gluthanion Peroxydase (GPX)
- Marqueurs de l'inflammation
 - CRP
 - TNF-alpha
 - Interleukine 8 (IL-8)
- Citratémie
- Microbiote intestinal

Design de l'étude ECHO - MITO



Conclusion

dialysat au citrate: retour d'expérience

- Les crampes musculaires, pathologie banale en HD, ne sont plus suffisamment dépistées, répertoriées et tracées.
- Il y a une petite proportion des patients dialysés (HD et HDF), environ 10 % pour lesquels le dialysat au citrate provoque des crampes musculaires.
- Il semble que ces patients ne parviennent pas à métaboliser correctement le citrate.
- Les études en cours ont pour but d'identifier préalablement ces patients, afin de leur proposer une alternative au citrate.