https://www.lemonde.fr/sciences/article/2019/02/08/dialyse-au-citrate-l-anism-demande-des-etudes-complementaires_5421049_1650684.html

Dialyse au citrate : l'ANSM demande des études complémentaires

Publié le 08 février 2019 à 14h13

Alertée sur un risque de mortalité accru d'environ 40 % en cas d'utilisation d'un dialysat au citrate, l'Agence nationale de sécurité du médicament attend de nouvelles données des industriels.

Depuis l'alerte donnée le 5 décembre par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), à la suite d'une étude montrant une surmortalité notable chez des patients dialysés avec un liquide contenant du citrate, rendue publique par *Le Monde*, les investigations se poursuivent. C'est ce qu'a sobrement fait savoir l'ANSM dans un communiqué, mardi 29 janvier, après une réunion cinq jours auparavant.

Rappel des faits. L'ANSM a lancé début décembre une enquête visant à repérer d'éventuels effets indésirables survenant au cours et après une séance de dialyse, et à mesurer les changements de pratiques.

Tout commence le 3 octobre 2018. Le docteur Lucile Mercadal (Inserm et hôpital de la Pitié-Salpêtrière) présente lors d'un congrès une étude indiquant que les patients traités par un liquide de dialyse (ou dialysat) au citrate présenteraient une surmortalité de 40 % par rapport à ceux traités avec d'autres produits plus anciens, à l'acétate ou à l'acide chlorhydrique.

Cette surmortalité aurait essentiellement une origine cardiovasculaire. Ces travaux montraient qu'avec 17 % de personnes exposées, à la fin de l'étude, soit environ 9 000 sujets, alors que le taux de mortalité atteint environ 10 % pour les personnes dialysées, le taux de mortalité atteignait 14 % pour les personnes exposées au dialysat au citrate, soit 1 260 décès. Ce qui représente 360 décès annuels en plus.

Les investigations se poursuivent

Lors de la dernière réunion, le 24 janvier, à l'ANSM, Lucile Mercadal, qui fait état de tentatives d'intimidation, a présenté des éléments de complément à son étude. Elle a utilisé plusieurs modèles statistiques, qui évaluent le risque de surmortalité entre 12 % et 38 %. Le surrisque reste donc significatif. L'étude confirme aussi que le dialysat à l'acide chlorhydrique reste bénéfique. Le dialysat au citrate pourrait également être à l'origine de crampes incoercibles, selon plusieurs études cliniques.

Parallèlement, l'Agence de la biomédecine a présenté une analyse effectuée à partir du registre REIN (réseau épidémiologie et information en néphrologie) sur l'évolution de la mortalité globale chez les patients hémodialysés de 2010 à 2017. « *Cette analyse ne montre pas d'augmentation de la mortalité sur la période d'analyse, et notamment depuis l'utilisation par les centres de dialyse de dialysats au citrate* », mentionne [le communiqué de l'ANSM](#).

Contactées par l'agence, les autorités européennes et l'Agence des produits alimentaires et des médicaments américaine (FDA) n'ont pas fait part d'un signal particulier.

L'équipe NephroCare de la société Fresenius, l'un des laboratoires commercialisant le dialysat au citrate, qui dispose de centres de dialyse au niveau international, a présenté lors de cette réunion du 24 janvier une étude fondée sur les données individuelles de son registre EUCLID (moins de 200 patients). « *Les résultats de l'analyse présentée ne mettent pas en évidence de surmortalité parmi la population traitée avec des bains de dialyse au citrate* », rapporte l'ANSM.

Ces différents éléments, apparemment rassurants, ne permettent toutefois au « *plan scientifique ni de confirmer ni d'infirmier les éventuels risques liés au dialysat au citrate, ce qui justifie la poursuite des investigations* », a souligné l'association de patients Renaloo dans [un communiqué publié sur son site vendredi 1^{er} février](#). Participant à ces réunions, Renaloo a refusé de signer le communiqué de l'ANSM.

Passé d'armes entre patients et industriels

Que va-t-il se passer ? L'ANSM a demandé à Fresenius une étude complémentaire à partir de ses données internationales, qui concerne quelque 300 000 patients dans plus de 3 800 centres de dialyse dans le monde. « *Cette initiative louable devra toutefois être regardée avec précision, cet industriel étant le principal laboratoire commercialisant le dialysat au citrate* », tempère Renaloo.

Parallèlement, l'Agence de la biomédecine doit mener une étude complémentaire sur les évolutions de la mortalité des patients avant et après le passage au dialysat au citrate. Mais de nombreuses données sont manquantes, en particulier celles qui concernent le type de dialysat, ce qui pourrait entraver la faisabilité de ces investigations.

Dans ce contexte, « *il pourrait être difficile d'obtenir dans des délais raisonnables des réponses claires sur la potentielle toxicité du dialysat au citrate* », pointe Renaloo. Qui regrette que « *l'ANSM n'ait la possibilité ni de saisir les données existantes ni d'assurer que les analyses statistiques soient réalisées par des équipes de recherche indépendantes* ». Il importe en outre de déclarer tout événement indésirable [sur la plate-forme](#). En attendant, sur les 15 000 personnes sous citrate, 5 000 sont passées sur un autre dialysat.

C'est une passe d'armes qui se joue entre les différentes parties prenantes, avec des échanges parfois houleux et peu amènes. Ainsi, concernant l'information donnée aux patients, sur laquelle l'ANSM travaille. Pour Renaloo, « *il serait souhaitable que ces recommandations abordent tous les dialysats, notamment l'acide chlorhydrique, qui présenterait des avantages par rapport aux solutions alternatives* ». Pour l'association de patients, « *l'objectif de Renaloo n'est ni de faire du buzz ni d'inquiéter inutilement les malades, mais bien de les défendre en demandant la vérité* ». Mais d'autres parties prenantes, notamment les industriels, ne veulent pas mentionner de risque potentiel pour le dialysat au citrate.

Pascale Santi