



ELSEVIER

MISE AU POINT

**Néphrologie
& Thérapeutique**

www.elsevier.com/locate/nephro

La biocompatibilité des solutions de dialyse péritonéale

Biocompatibility of peritoneal dialysis fluids

Éric Boulanger ^{a,b,*}, Olivier Moranne ^a, Marie-Paule Wautier ^b,
Jean-Phillipe Rougier ^c, Pierre Ronco ^c, Dominique Pagniez ^a,
Jean-Luc Wautier ^b

^a Clinique néphrologique, hôpital Albert-Calmette, CHRU, 59037 Lille cedex, France

^b Laboratoire de recherche en biologie vasculaire et cellulaire, INTS, hôpital Tenon, Paris, France

^c INSERM unité 489, hôpital Tenon, Paris, France

MOTS CLÉS

Dialyse péritonéale ;
Biocompatibilité ;
Cellules
mésothéliales ;
Glycoxydation ;
Glycation

KEYWORDS

Peritoneal dialysis;
Biocompatibility;
Mesothelial cells;
Glycoxydation;
Glycation

Résumé La perte d'ultrafiltration secondaire aux modifications des structures et des fonctions du péritoine est un facteur limitant l'utilisation de la dialyse péritonéale (DP) au long cours. La tolérance biologique, ou biocompatibilité, des solutions de DP est conditionnée par le contrôle de leurs effets délétères sur la membrane péritonéale. L'utilisation de culture de cellules mésothéliales péritonéales immortalisées permet d'évaluer, in vitro, la biocompatibilité de solutions de DP. Les principaux facteurs de biotolérance sont un pH physiologique, une concentration faible en glucose et la formation réduite de produits dérivés du glucose (GDPs pour *Glucose Degradation Products*), précurseurs de la formation d'AGEs (*Advanced Glycation End-products*). Au même titre que le glucose, ces molécules participent à la survenue de la péritonite chimique chronique dont la prévention est rendue possible par l'utilisation de solutions de DP biocompatibles ou en adoptant des schémas thérapeutiques limitant l'usage des solutions de DP les plus toxiques. La connaissance des mécanismes physiopathologiques conduisant à la sclérose péritonéale et sa prévention montre que la prise en charge de l'urémie par la DP à plus long terme devient possible.

© 2005 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Abstract Repeated and long-term exposure to conventional glucose-based peritoneal dialysis fluids (PDFs) with poor biocompatibility plays a central role in the pathogenesis of the functional and structural changes of the peritoneal membrane. We have used immortalized human peritoneal mesothelial cells in culture to assess in vitro the biocompatibility of PDFs. Low pH, high glucose concentration and heat sterilization represent major factors of low biocompatibility. Two recent groups of glucose derivatives have been described. Glucose degradation products (GDPs) are formed during heat sterilization (glycoxydation) and storage. GDPs can bind protein and form AGEs (*Advanced Glycation*

Abréviations : AGEs, *Advanced Glycation End-products* ; CMPh, Cellule Mésothéliale Péritonéale Humaine ; DP, Dialyse Péritonéale ; DPA, Dialyse Péritonéale Automatisée ; DPCA, Dialyse Péritonéale Continue Ambulatoire ; HMrSV8, CMPh immortalisées ; GDPs, *Glucose Degradation Products* ; IL-6, Interleukine-6 ; PECAM-1, Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1 ; RAGE, Récepteur aux AGEs ; TNF α , Tumor Necrosis Factor ; UF, Ultrafiltration ; VCAM-1, Vascular Cell Adhesion Molecule-1 ; VEGF, Vascular Endothelial Cell Growth Factor.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : eboulanger@chru-lille.fr (É. Boulanger).

End-products), which can also result from the binding of glucose to free NH₂ residues of proteins (glycation). The physiological pH, and the separation of glucose during heat sterilization (low GDP content) in the most recent PDFs dramatically increase the biocompatibility. The choice of PD programs with high biocompatibility PDFs allows preserving the function of the peritoneal membrane. Improvement of PDF biocompatibility may limit the occurrence of chronic chemical peritonitis and may allow long-term PD treatment.

© 2005 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

La toxicité des solutions conventionnelles de dialyse péritonéale (DP) ne permet pas la préservation de la membrane péritonéale à long terme et le maintien des patients dans un schéma de DP au long cours est limité par la perte des capacités fonctionnelles du péritoine. Ces altérations fonctionnelles surviennent parallèlement aux transformations structurales liées à la faible biocompatibilité des solutions de DP (péritonite chimique chronique). La notion de biocompatibilité en DP fait l'objet actuellement de nombreuses études cliniques et fondamentales. Les facteurs de biocompatibilité reconnus sont essentiellement représentés par le pH, le glucose et ses dérivés. Les nouvelles solutions dites biocompatibles offrent un réel bénéfice au patient et à son péritoine dont la préservation est désormais possible.

Modèle cellulaire d'évaluation de la biocompatibilité

La biocompatibilité peut être explorée in vitro chez l'animal ou chez l'homme. La viabilité et l'activation de différents modèles cellulaires ont été utilisées comme tests de référence. La viabilité cellulaire est le plus souvent quantifiée par la prolifération et la mort cellulaire. La mort cellulaire peut être induite par deux voies différentes : l'apoptose conduisant à la phagocytose de la cellule et l'oncose à la nécrose [1]. L'activation des cellules par différents composés contenus ou produits à partir des solutions de DP peut être déterminée par la modulation de l'expression ou de la synthèse de certaines molécules comme l'interleukine-6 (IL-6) ou la molécule d'adhérence vasculaire VCAM-1 [2]. D'obtention et de culture moins délicates que les cellules mésothéliales, les fibroblastes, monocytes-macrophages et polynucléaires neutrophiles ont été souvent utilisés [3-5].

L'étude de la prolifération des cellules mésothéliales péritonéales humaines (CMPH) est un bon modèle car les CMPH sont directement exposées aux solutions de DP. Cependant, la courte durée de vie des cultures primaires et la difficulté d'obtention d'épipoon humain limitent leur utilisation.

L'immortalisation des cellules mésothéliales humaines a permis d'étudier la biocompatibilité des solutions de DP en mesurant l'incorporation de thymidine tritiée (Thymidine[méthyl-³H]) dans l'ADN nucléaire. Cette incorporation est un excellent marqueur de la prolifération cellulaire [6]. La lignée HMrSV8 a été immortalisée par transfection rétrovirale de l'antigène T de SV40 dans les cellules mésothéliales péritonéales humaines [7]. Les HMrSV8 possèdent les caractéristiques des cellules mésothéliales : morphologie pavimenteuse, expression en cytométrie en flux du facteur Von Willebrand, du RAGE, de la cytokératine 18 (marqueur mésothélial spécifique) et n'expriment pas le marqueur endothélial *Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule* (PECAM-1) (Tableau 1) [2,7].

Des concentrations de 10⁴ CMPH ou HMrSV8/puits (plaque de 96 puits) ont étéensemencées puis cultivées dans un milieu de culture contenant 10 % de sérum de veau fœtal (SVF) à 37 °Celsius, 5 % CO₂. Après 24 heures, le milieu de culture a été remplacé par un mélange contenant pour les CMPH 50 % de ce milieu de culture et 50 % d'une solution de dialyse et pour les HMrSV8 25 % de ce milieu de culture et 75 % d'une solution de dialyse. L'incorporation de Thymidine[méthyl-³H] a été mesurée 24 heures comme cela a été précédemment décrit [1]. L'exposition des cellules mésothéliales aux solutions de DP dont le pH final est à 5,5 (Lactate, L) ou 7,4 (Bicarbonate/Lactate, B/L) a permis de quantifier l'inhibition de la prolifération cellulaire induite par l'acidité. L'influence des produits de

Tableau 1 Caractérisation des cellules mésothéliales.

	CMPH primaires	HMrSV8 immortalisées
Cytokératine-18	95 ± 1 (132 ± 8)	94 ± 1 (34 ± 6)
Facteur Von Willebrand	96 ± 2 (61 ± 7)	98 ± 0,2 (70 ± 7)
RAGE	82 ± 6 (39 ± 2)	72 ± 5 (36 ± 6)
PECAM-1	5 ± 0,4 (9 ± 2)	5 ± 0.1 (4 ± 1)

Cellules fluorescentes (%).

(Intensité de fluorescence en unités arbitraires).

dégradation du glucose (GDPs) formés lors de la stérilisation par la chaleur a été étudiée en comparant la prolifération des cellules (CMPH et HMrSV8) exposées à des solutions conventionnelles stérilisées par la chaleur (L) à celle de cellules exposées aux mêmes solutions mais stérilisées par filtration (L-Filt) élaborées pour cette étude et non commercialisées (Baxter S.A. Maurepas, France et Nivelles, Belgique) (Tableau 2).

Les résultats de la Fig. 1 montrent que dans nos conditions de l'étude, l'incorporation nucléaire basale de thymidine tritiée est plus importante dans les HMrSV8 que dans les CMPH. La prolifération des deux types cellulaires est dépendante de la concentration en sucre (D-glucose ; 15, 25, 45 g/L). La solution à pH acide (L) et à haute concentration en D-glucose (45 g/l) inhibe presque totalement la prolifération des CMPH et HMrSV8 alors que la solution à pH physiologique (B/L) et à faible concentration en D-glucose (15 g/l) n'a pas d'effet inhibiteur. En comparaison aux solutions à pH physiologique (B/L), l'exposition des CMPH et HMrSV8 à un pH acide (L) induit une inhibition significative et analogue de l'incorporation de thymidine (CMPH : $67 \pm 13\%$, HMrSV8 : $78 \pm 9\%$ d'inhibition) (Fig. 1A). Selon la technique de stérilisation utilisée, la présence de GDPs induit une inhibition de la prolifération cellulaire comparable entre les HMrSV8 ($64 \pm 13\%$) et les CMPH ($62 \pm 17\%$) pour les trois concentrations en glucose (Fig. 1B).

Malgré la différence de vitesse de prolifération entre les cellules de culture primaire et les cellules immortalisées, dans nos conditions d'étude, ces résultats permettent de proposer la lignée de cellules mésothéliales HMrSV8 comme modèle cellulaire pour tester aisément la biocompatibilité de solutions de DP. Comme nous l'avons précédemment démontré les conditions de cultures cellulaires où l'inhibition de la prolifération est maximale correspondent aux conditions induisant une apoptose et une oncose cellulaire maximale [1]. Ces résultats viennent valider son utilisation comme modèle cellulaire ayant un comportement comparable à celui des cellules issues de cultures primaires : sécrétion de protéases, de protéines du surfactant, réponse à l'hyperosmolalité ou à certaines cytokines [7].

Critères de biocompatibilité

L'acidité

Les solutions conventionnelles ont un pH proche de 5,5. Le pH est normalisé dans la cavité abdominale quelques dizaines de minutes après l'injection d'une solution acide, mais l'arrivée rapide, massive et répétée d'un liquide à pH 5,5 est délétère pour le mésothélium [8]. La modification des concentrations en lactate et/ou l'ajout de bicarbonate à différentes concentrations permet l'obtention d'un pH proche de la valeur physiologique. Les nouvelles solutions ont un pH situé entre 6,6 et 7,4. Leur tolérance clinique est améliorée, s'accompagnant d'une diminution ou disparition des douleurs abdominales lors de l'injection [9,10]. Certains patients, n'ayant signalé aucune gêne antérieure, notent une amélioration de leur confort abdominal au moment de l'administration [11]. Chez le rat, la survenue de la sclérose péritonéale avec perte d'ultrafiltration est nettement limitée et ralentie grâce à ces solutions à pH physiologique [12].

Le glucose

De nombreuses complications diabétiques sont directement ou indirectement liées à l'excès de glucose. Le glucose a des effets cellulaires qui lui sont propres, et quatre voies d'activation sont décrites chez le patient diabétique : la voie des polyols, la voie de l'hexosamine, l'activation de la protéine kinase C, et la formation de produits de glycation avancée (*Advanced Glycation End-products*, AGEs) [13]. Le principal agent osmotique en DP est le dextrose qui correspond à la forme dextrogyre du glucose (D-glucose, $C_6H_{12}O_6$). Ce sucre simple doit être présent à des concentrations élevées afin d'obtenir un pouvoir osmotique. Une solution dite « isotonique » contient en moyenne 15 g/l de D-glucose et une solution « hypertonique » en contient 45 g/l. L'apport massif de glucose par la DP conduit à des effets systémiques et péritonéaux potentiellement délétères. En comparaison à des solutions isotoniques, la prescription de solutions hypertoniques conduit plus précocement à l'altéra-

Tableau 2 Composition des solutions de DP.

	D-Glucose								
	15 g/l			25 g/l			45 g/l		
	L-Filt	L	B/L	L-Filt	L	B/L	L-Filt	L	B/L
Lactate (mmol/l)	40	40	15	40	40	15	40	40	15
Bicarbonate (mmol/l)	0	0	25	0	0	25	0	0	25
Osmolarité (mOsmol/kg)	344	344	344	395	395	395	483	483	483
pH	5,5	5,5	7,4	5,5	5,5	7,4	5,5	5,5	7,4

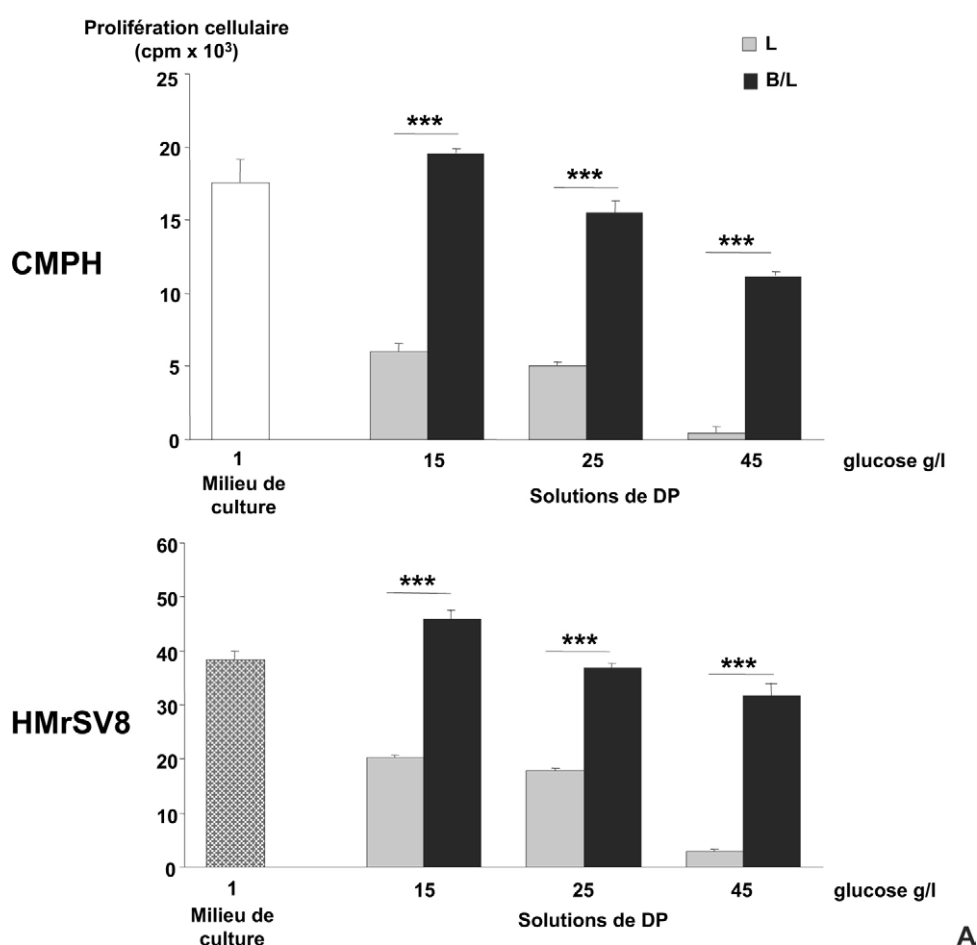


Figure 1 Prolifération cellulaire par incorporation nucléaire de thymidine tritiée exprimée en coup par minute (cpm). Cellules mésothéliales péritonéales humaines en culture primaire (CMPH) ou immortalisées (HMrSV8). Solutions de DP stérilisées par la chaleur : Lactate pH 5,5 (L) et Bicarbonate/Lactate pH 7,4 (B/L) ; stérilisée par filtration : Lactate pH 5,5 (L-Filt). (A) Influence du pH : L comparé à B/L et (B) influence de la technique de stérilisation : L comparé à L-Filt. (***) $p < 0,001$.

tion des fonctions de la membrane péritonéale [14]. L'équilibre métabolique des hydrates de carbones et des lipides peut se trouver modifié surtout chez le patient diabétique chez lequel une adaptation de la thérapeutique antidiabétique et hypolipémisante peut être nécessaire. En dehors de ses effets directs, par sa haute concentration dans la cavité abdominale, le glucose est responsable d'une hyperosmolalité présentant également des effets néfastes sur la stabilité de la membrane péritonéale comme la modification de la matrice extracellulaire [7].

Les produits dérivés du glucose : GDPs et AGEs

Deux grands groupes sont connus. Le premier correspond aux produits de dégradation du glucose (*Glucose Degradation Products*, GDPs), que l'on devrait plutôt nommer produits dérivés du glucose ou métabolites du glucose. Le deuxième est représenté par les AGEs pouvant résulter de la liaison du glucose aux résidus amines (NH_2) libres des lysines

ou arginine des protéines, soit de la liaison de GDPs avec les protéines (Fig. 2) [15].

La concentration en GDPs est dépendante de la concentration initiale en glucose et de son oxydation. La glycoxydation est induite durant la stérilisation par la chaleur et augmente au cours du stockage des solutions (Fig. 3). La formation de GDPs est donc dépendante aussi du temps. De nombreuses molécules sont décrites comme l'acétaldéhyde, le méthylglyoxal, le 3-déoxyglucosone (3-DG) et récemment, le 3,4-dideoxyglucosone-3-ene (3,4-DGE) [16,17]. Le Tableau 3 reprend les concentrations des principaux GDPs contenus dans les solutions de DP. Ces métabolites du glucose ont des effets cellulaires et tissulaires tels que l'augmentation de la production de cytokines (IL-6) et du facteur de croissance endothélial (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF), l'inhibition de la prolifération des cellules mésothéliales, l'induction de l'apoptose ou de l'oncose cellulaire, de même que le retard de la mésothélialisation [1,17-19]. L'agression péritonéale par les GDPs est suivie d'une diminution de la « masse » cellulaire méso-

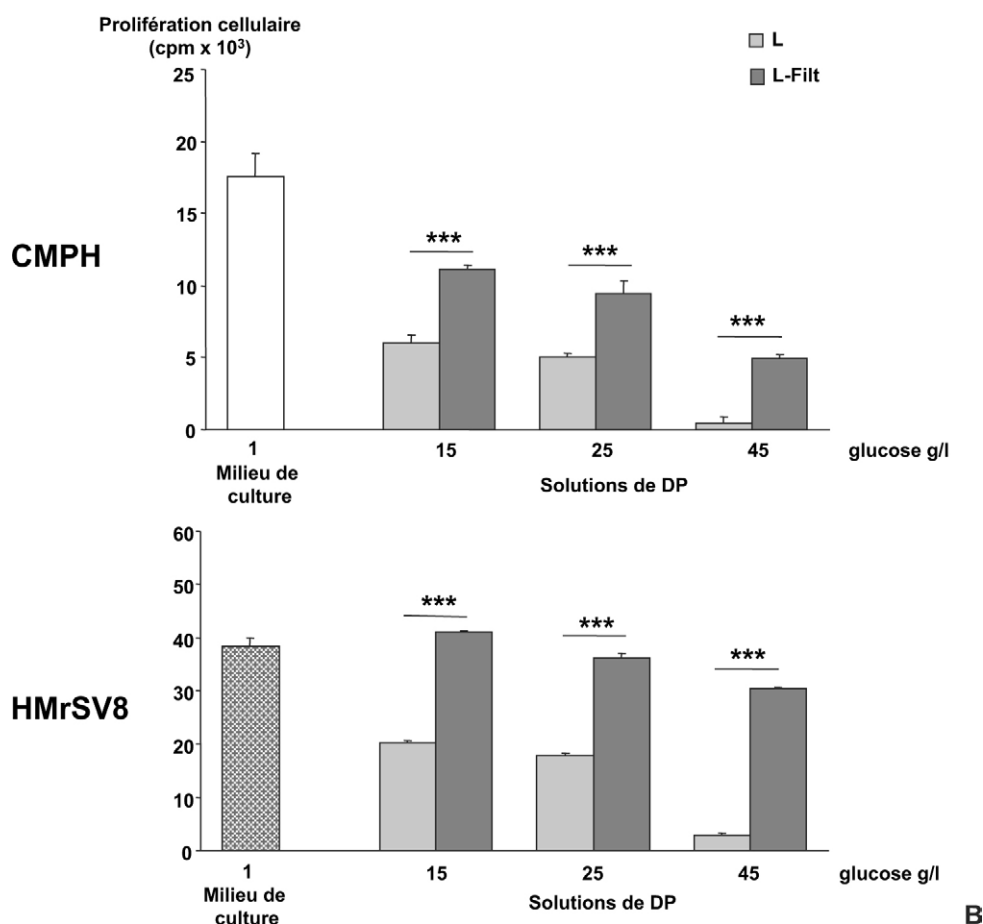


Figure 1 (suite)

théliale marquée, in vivo, par la baisse du CA125 et par l'augmentation de l'acide hyaluronique dans le dialysat effluent de patients traités par des solutions riches en produits de glycoxydation [20,21]. Ces répercussions favorisent la survenue de la péritonite chimique chronique et limitent l'utilisation de la DP à long terme [22]. Les solutions de DP les plus pauvres en GDPs n'altèrent pas la vascularisation ni l'hémodynamique du péritoine [23]. Il est important de noter que certains GDPs sont retrou-

vés dans la circulation et peuvent avoir des effets systémiques. Le passage transmembranaire des GDPs contenus dans la cavité péritonéale vers la circulation sanguine a été récemment démontré au cours d'une étude clinique [20]. Le méthylglyoxal disparaît totalement de la cavité péritonéale deux heures après l'instillation d'une solution de DP conventionnelle. Lors de la stase prolongée d'une telle solution de DP, les concentrations intrapéritonéales de GDPs et d'AGEs diminuent dans le temps

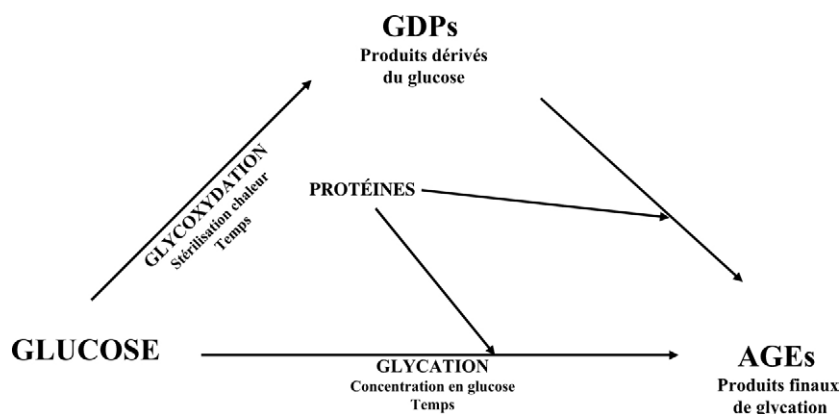


Figure 2 Formation de produits de dégradation du glucose (GDPs, *Glucose Degradation Products*) par glycoxydation et formation de produits de glycation avancée (AGEs, *Advanced Glycation End-products*) par glycation.

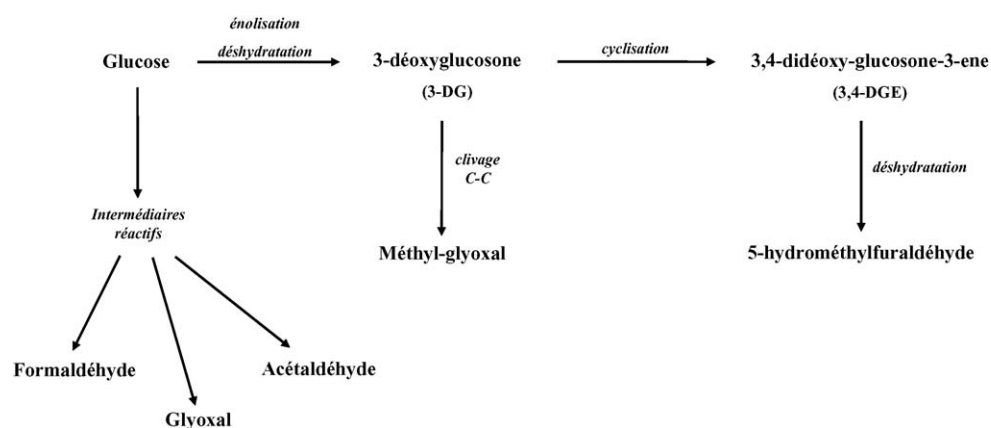


Figure 3 Principales étapes de la formation des produits de dégradation du glucose (GDPs).

alors qu'elles augmentent dans la circulation systémique. À concentration en glucose identique, la prescription de solutions de DP à forte concentration en GDPs réduit l'appétit chez le rat confirmant l'un effet systémique des solutions de DP [24]. Par ailleurs, le méthylglyoxal présente une toxicité rénale chez rat. Deux mécanismes de toxicité sont décrits. Le premier correspond à une atteinte de la structure et du métabolisme mitochondrial des cellules corticales rénales et le deuxième à une induction de l'apoptose de cellules mésangiales [25,26]. La réduction des GDPs contenus dans les nouvelles solutions de DP permet la réduction des taux sanguins de GDPs et d'AGEs avec meilleure préservation de la fonction rénale résiduelle [27].

Les solutions de DP ne contiennent pas d'AGEs puisqu'elles sont dépourvues de protéines, mais mises au contact de protéines, elles peuvent être la source d'AGEs [28]. La réaction de glycation décrite initialement par Louis Camille Maillard, est, elle aussi, dépendante du temps et de la concentration en sucre. Les AGEs peuvent s'accumuler au sein de la membrane péritonéale et la glycation in situ des protéines de la membrane péritonéale comme le collagène est possible [29,30]. La présence d'AGEs sur les vaisseaux et le tissu interstitiel du péritoine est corrélé à la durée d'exposition aux solutions de dialyse péritonéale, elle est parallèle à la perte de

l'ultrafiltration à travers la membrane péritonéale [31]. L'étude histologique du péritoine de patients non diabétiques traités par DP démontre l'existence de modifications vasculaires comparables à celles observées au cours la microangiopathie diabétique [32]. Les AGEs peuvent activer les cellules mésothéliales péritonéales via un récepteur spécifique (RAGE) [2]. L'activation du RAGE mésothélial par les AGEs a pour conséquence une surexpression de VCAM-1 et une augmentation de l'adhésion leucocytaire créant ainsi des conditions favorables à la mise en jeu de phénomènes inflammatoires. Dans différents modèles cellulaires, les AGEs stimulent la production ou l'expression de molécules d'adhérence, de cytokines ou de facteurs de croissance [15]. Chez le rat, l'inhibition de l'interaction AGE-RAGE prévient la survenue de la fibrose péritonéale [33]. La sécrétion de $TNF\alpha$ (*Tumor Necrosis Factor*) par les macrophages péritonéaux est stimulée par les AGEs [34]. La clairance des AGEs par la DP est supérieure à celle obtenue en hémodialyse en raison de la fuite protéique péritonéale permettant d'une part un taux de renouvellement protéique plus rapide et d'autre part une épuration des protéines glyquées dont l'élimination physiologique par le rein n'est que partielle par l'hémodialyse [35].

En DP, les fortes concentrations en glucose et la stérilisation par la chaleur avec génération de GDPs

Tableau 3 Produits de glycoxydation contenus dans les solutions de DP.

GDP	Poids moléculaire (g/mol)	Concentration (μ mol/l)	Référence
Acétaldéhyde	44,05	120-140	[11]
Formaldéhyde	30,03	6-15	[11]
2-furaldéhyde	96,08	0,05-2	[11]
Glyoxal	58,04	3-14	[11]
Méthylglyoxal	72,06	2-23	[11]
5-hydrométhylfuraldéhyde	126,1	6-30	[11]
3-déoxyglucosone	162,14	12-154	[12]
3,4 didéoxyglucosone-3-ène	144,12	9-22	[9]

sont autant d'éléments favorisant la formation d'AGEs. Chez l'urémique il existe un stress oxydatif permanent qui, lui aussi, favorise la formation d'AGEs en stimulant la glycoxydation et la glycation, c'est le stress carbonyle de l'urémique décrit par Toshio Miyata [36].

Les nouvelles solutions de DP

Les solutions compartimentées dites biocompatibles offrent non seulement un pH physiologique après leur reconstitution mais également une faible concentration en GDPs grâce à la stérilisation séparée du glucose à un pH bas (proche de 3) permettant d'obtenir une grande stabilité du glucose durant son exposition à hautes températures (121 °C pendant 20 minutes) [17,37]. De nombreuses études réalisées in vitro ou in vivo démontrent que la stérilisation des solutions glucosées par filtration permettrait au glucose de conserver sa structure moléculaire, de limiter la formation de GDPs et d'en réduire ainsi leurs effets délétères [1,20,38]. Les normes de la pharmacopée européenne ne permettent pas actuellement la stérilisation des solutions par filtration mais des évolutions technologiques la rendent peut-être accessible. Le surcoût de cette technique de stérilisation des solutions de DP reste à évaluer. Les solutions à base d'acides aminés ne comprenant pas de sucre, donc pas de métabolite du glucose, présentent un intérêt certain dans la prévention du vieillissement accéléré du péritoine lié au glucose et à ses dérivés. Leur coût et le risque d'un délicat contrôle de l'acidose, en limite la prescription exclusive et continue [39,40].

L'icodextrine correspond à une famille de polymères de glucose isolés à partir de farine de maïs. De structure proche de celle du glycogène, les icodextrines sont constituées de polymères de polysaccharides de D-glucopyranose lié en α -(1→4) et α -(1→6) à des résidus glucosidiques. Le poids moléculaire des icodextrines varie de 1600 à 45 000 Da. Au cours de la DP, l'icodextrine utilisée est d'une structure de 4 à 250 sous-unités avec un poids moléculaire moyen de 16 200 Da limitant sa réabsorption et permettant sa prescription pour des stases longues [41]. En conséquence, l'icodextrine est proposée en remplacement des solutions glucosées hypertoniques afin d'obtenir une ultrafiltration suffisante. Comparativement au glucose, l'icodextrine reste plus stable lors de la stérilisation par la chaleur et les taux de GDPs sont faibles. Les possibilités de liaison du polymère aux protéines présentes dans la cavité péritonéale sont plus limitées réduisant la formation d'AGEs [41,42]. Les plus

petites structures de ce nouvel agent osmotique peuvent être réabsorbées. Le métabolisme de ce polymère est principalement intracellulaire et les principaux métabolites décrits sont le maltose, le maltotriose et le maltotétraose (respectivement 2, 3, 4 molécules de glucose) [43]. La prescription exclusive et continue de l'icodextrine est proscrite, non seulement pour des raisons économiques, mais parce qu'il existerait un risque d'ultrafiltration excessive et surtout une accumulation des produits de son catabolisme tel que le maltose [41]. Même si ce polymère est plus stable que le dextrose au cours de la stérilisation par la chaleur, nous avons récemment démontré que l'icodextrine, in vitro, peut être précurseur à la formation d'AGEs [1].

Conséquences pratiques et options thérapeutiques

La préservation du péritoine doit faire l'objet d'une réflexion très attentive lors de la prise en charge d'un patient en DP. Si l'on veut améliorer la durée de vie de la méthode, il faut limiter l'exposition de la membrane péritonéale à l'acidité, et aux fortes concentrations de glucose et de ses dérivés. L'amélioration de la biocompatibilité de solutions de DP permet non seulement de limiter l'inflammation péritonéale mais également de mieux préserver les capacités de défense immunitaire et anti-infectieuse du péritoine. Comme nous le démontrons pour la cellule mésothéliale, la viabilité des polynucléaires neutrophiles, des monocytes et des macrophages péritonéaux est sévèrement altérée en présence des solutions de DP conventionnelles limitant leur fonction de phagocytose. La production de cytokines inflammatoires et de facteurs chimioattractants par ces cellules est accrue au cours de leur exposition à ces solutions [44].

Limiter l'exposition au glucose

Nos pratiques doivent s'orienter vers la limitation systématique de l'utilisation des solutions hyperglucosées. Lorsque la diurèse résiduelle est suffisante, la majoration de la posologie de diurétiques peut permettre de retarder la prescription de telles solutions délétères pour le péritoine. Lorsque le bilan hydrosodé le rend nécessaire, l'icodextrine doit être utilisée en première intention. La connaissance des mécanismes de toxicité des produits dérivés du glucose, s'ajoutant à ceux du glucose, est un élément supplémentaire confirmant la nécessité

d'éviter la prescription des solutions les plus riches en glucose lors des situations inflammatoires péritonéales aiguës telles que la péritonite bactérienne.

Il faut garder à l'esprit que même les solutions « isotoniques » à pH physiologique conservent une concentration minimale en glucose de 15 g/l. Lorsque la qualité de l'épuration (clairances péritonéales et urinaires résiduelles) le permet, il n'est pas indispensable de proposer systématiquement un schéma thérapeutique de quatre échanges quotidiens. La possibilité de laisser la cavité péritonéale libre de toute solution DP durant une partie du nyctémère fait partie des options thérapeutiques, notamment chez les patients hyperperméables : ventre vide la nuit en DP continue ambulatoire (DPCA), et DP automatisée (DPA) uniquement nocturne. Le remplacement de certains échanges glucosés quotidiens par un échange diurne d'acides aminés et un échange nocturne d'icodextrine diminue l'exposition au glucose [39].

Limiter l'exposition aux dérivés du glucose et à l'acidité : les nouvelles « solutions »

La glycoxydation et la glycation étant deux voies dépendantes de la concentration en sucre, les solutions à faible concentration en glucose seront préférées afin de limiter la formation des GDPs durant la stérilisation et des AGEs durant la stase dans la cavité péritonéale. Le facteur temps est un élément à prendre en considération pour la stabilité du glucose et il est indispensable d'obtenir de la part de chaque intervenant (industriel, association, pharmacien, médecin et patient) un respect total des dates limites d'utilisation des solutions de DP [16]. Les solutions bicompartimentées représentent un réel progrès. Elles offrent deux avantages majeurs : un pH physiologique et une concentration restreinte en GDPs [37]. La DPA expose le péritoine de manière répétée à d'importants volumes de solutions de DP. L'utilisation des solutions de DP les plus biocompatibles au cours de la DPA améliore les fonctions de défense et réduit les marqueurs de l'inflammation du péritoine, tout en offrant une diminution des douleurs au cours des injections nocturnes [9].

La prescription quotidienne de deux solutions à pH physiologique (avec stérilisation séparée du glucosé) associées à une solution diurne d'acides aminés et une solution nocturne d'icodextrine est proposée [45]. L'avenir est peut-être dans la composition d'un mélange de différentes molécules dans une même solution : glucose, polymère de glucose et acides aminés.

Références

- [1] Boulanger E, Wautier MP, Gane P, Mariette C, Devuyst O, Wautier JL. The triggering of human peritoneal mesothelial cell apoptosis and oncosis by glucose and glycoxydation products. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2208-16.
- [2] Boulanger E, Wautier M, Wautier J, Boval B, Panis Y, Wernert N, et al. AGEs bind to mesothelial cells via RAGE and stimulate VCAM-1 expression. *Kidney Int* 2002;61:148-56.
- [3] Topley N, Kaur D, Petersen MM, Jorres A, Williams JD, Faict D, et al. In vitro effects of bicarbonate and bicarbonate-lactate buffered peritoneal dialysis solutions on mesothelial and neutrophil function. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:218-24.
- [4] Cohen JJ. Dialysis fluids and monocytes: suicide or murder? *Kidney Int* 1998;54:283-4.
- [5] Witowski J, Korybalska K, Wisniewska J, Breborowicz A, Gahl GM, Frei U, et al. Effect of glucose degradation products on human peritoneal mesothelial cell function. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:729-39.
- [6] Wautier MP, Boval B, Chappey O, Enjolras O, Wernert N, Merland JJ, et al. Cultured endothelial cells from human arteriovenous malformations have defective growth regulation. *Blood* 1999;94:2020-8.
- [7] Rougier JP, Moullier P, Piedagnel R, Ronco PM. Hyperosmolality suppresses but TGF beta 1 increases MMP9 in human peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int* 1997;51:337-47.
- [8] Graham KA, Reaich D, Goodship TH. Acid-base regulation in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1994;48:S47-50.
- [9] Krediet RT, Van Westrhenen R, Zweers MM, Struijk DG. Clinical advantages of new peritoneal dialysis solutions. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 3):16-8.
- [10] Tranaeus A. A long-term study of a bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solution--clinical benefits. The Bicarbonate/Lactate Study Group. *Perit Dial Int* 2000;20:516-23.
- [11] Matsumoto Y, Sato H, Miyai H, Sato M, Morita H, Amano I. Short-term biological effects of a new and less acidic fluid for peritoneal dialysis. *Blood Purif* 2003;21:287-93.
- [12] Mortier S, De Vriese AS, McLoughlin RM, Topley N, Schaub TP, Passlick Deetjen J, et al. Effects of conventional and new peritoneal dialysis fluids on leukocyte recruitment in the rat peritoneal membrane. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1296-306.
- [13] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-20.
- [14] Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GI. Peritoneal glucose exposure and changes in membrane solute transport with time on peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1046-51.
- [15] Boulanger E, Dequiedt P, Wautier JL. Advanced glycosylation end products (AGE): new toxins? *Nephrologie* 2002;23:351-9.
- [16] Linden T, Cohen A, Deppisch R, Kjellstrand P, Wieslander A. 3,4-Dideoxyglucosone-3-ene (3,4-DGE): a cytotoxic glucose degradation product in fluids for peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2002;62:697-703.
- [17] Witowski J, Bender T, Wisniewska-Elnur J, Ksiazek K, Passlick-Deetjen J, Breborowicz A, et al. Mesothelial toxicity of peritoneal dialysis fluids is related primarily to glucose degradation products, not to glucose per se. *Perit Dial Int* 2003;23:381-90.
- [18] Morgan LW, Wieslander A, Davies M, Horiuchi T, Ohta Y, Beavis MJ, et al. Glucose degradation products (GDP) retard remesothelialization independently of D-glucose concentration. *Kidney Int* 2003;64:1854-66.

- [19] Inagi R, Miyata T, Yamamoto T, Suzuki D, Urakami K, Saito A, et al. Glucose degradation product methylglyoxal enhances the production of vascular endothelial growth factor in peritoneal cells: role in the functional and morphological alterations of peritoneal membranes in peritoneal dialysis. *FEBS Lett* 1999;463:260-4.
- [20] Zeier MSV, Deppisch R, Haug U, Weigel K, Bahner U, Wanner C, et al. Glucose degradation products in PD fluids: Do they disappear from the peritoneal cavity and enter the systemic circulation? *Kidney Int* 2003;63:298-305.
- [21] Jones S, Holmes CJ, Krediet RT, Mackenzie R, Faict D, Tranaeus A, et al. Bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solution increases cancer antigen 125 and decreases hyaluronic acid levels. *Kidney Int* 2001;59:1529-38.
- [22] Rippe B, Simonsen O, Heimbürger O, Christensson A, Haraldsson B, Stelin G, et al. Long-term clinical effects of a peritoneal dialysis fluid with less glucose degradation products. *Kidney Int* 2001;59:348-57.
- [23] Mortier S, De Vriese AS, Van de Voorde J, Schaub TP, Passlick-Deetjen J, Lameire NH. Hemodynamic effects of peritoneal dialysis solutions on the rat peritoneal membrane: role of acidity, buffer choice, glucose concentration, and glucose degradation products. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:480-9.
- [24] Zheng ZH, Sederholm F, Anderstam B, Qureshi AR, Wang T, Sodersten P, et al. Acute effects of peritoneal dialysis solutions on appetite in non-uremic rats. *Kidney Int* 2001;60:2392.
- [25] Rosca MG, Monnier VM, Szweda LI, Weiss MF. Alterations in renal mitochondrial respiration in response to the reactive oxoaldehyde methylglyoxal. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;283:F52-F59.
- [26] Liu BF, Miyata S, Hirota Y, Higo S, Miyazaki H, Fukunaga M, et al. Methylglyoxal induces apoptosis through activation of p38 mitogen-activated protein kinase in rat mesangial cells. *Kidney Int* 2003;63:947-57.
- [27] Williams JD, Topley N, Craig KJ, Mackenzie RK, Pischetsrieder M, Lage C, et al. The Euro-Balance Trial: the effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2004;66:408-18.
- [28] Maillard L. Action des acides aminés sur les sucres; formation des mélanoides par voie méthodique. *CR Acad Sci (Paris)* 1912;154:66-8.
- [29] Nakayama M, Kawaguchi Y, Yamada K, Hasegawa T, Takazoe K, Katoh N, et al. Immunohistochemical detection of advanced glycosylation end-products in the peritoneum and its possible pathophysiological role in CAPD. *Kidney Int* 1997;51:182-6.
- [30] Nakamura S, Tobita K, Tachikawa T, Akamatsu S, Ohno Y, Kan A, et al. Immunohistochemical detection of an AGE, a ligand for macrophage receptor, in peritoneum of CAPD patients. *Kidney Int* 2003;(Suppl.):S152-7.
- [31] Honda K, Nitta K, Horita S, Yumura W, Nihei H, Nagai R, et al. Accumulation of advanced glycation end products in the peritoneal vasculature of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with low ultra-filtration. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1541-9.
- [32] Di Paolo N, Sacchi G. Peritoneal vascular changes in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): an in vivo model for the study of diabetic microangiopathy. *Perit Dial Int* 1989;9:41-5.
- [33] De Vriese AS, Flyvbjerg A, Mortier S, Tilton RG, Lameire NH. Inhibition of the Interaction of AGE-RAGE Prevents Hyperglycemia-Induced Fibrosis of the Peritoneal Membrane. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2109-18.
- [34] Rashid G, Luzon AA, Kortets Z, Klein O, Zelter E, Bernheim J. The effect of advanced glycation end-products and aminoguanidine on TNFalpha production by rat peritoneal macrophages. *Perit Dial Int* 2001;21:122-9.
- [35] Miyata T, Ueda Y, Yoshida A, Sugiyama S, Iida Y, Jadoul M, et al. Clearance of pentosidine, an advanced glycation end product, by different modalities of renal replacement therapy. *Kidney Int* 1997;51:880-7.
- [36] Miyata T, Ueda Y, Yamada Y, Izuhara Y, Wada T, Jadoul M, et al. Accumulation of carbonyls accelerates the formation of pentosidine, an advanced glycation end product: carbonyl stress in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2349-56.
- [37] Cooker LA, Luneburg P, Faict D, Choo C, Holmes CJ. Reduced glucose degradation products in bicarbonate/lactate-buffered peritoneal dialysis solutions produced in two-chambered bags. *Perit Dial Int* 1997;17:373-8.
- [38] Welten A, Schalkwijk C, Ter Wee P, Meijer S, Van den Born J, Beelen R. Single exposure of mesothelial cells to glucose degradation products (GDPs) yields early advanced glycation end-products (AGEs) and a pro-inflammatory response. *Perit Dial Int* 2003;23:213-21.
- [39] Holmes CJ, Shockley TR. Strategies to reduce glucose exposure in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2000;20(Suppl 2):S37-41.
- [40] Chan TM, Leung JK, Sun Y, Lai KN, Tsang RC, Yung S. Different effects of amino acid-based and glucose-based dialysate from peritoneal dialysis patients on mesothelial cell ultrastructure and function. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1086-94.
- [41] Cooker LA, Holmes CJ, Hoff CM. Biocompatibility of icodextrin. *Kidney Int* 2002;(Suppl.):S34-45.
- [42] Ueda Y, Miyata T, Goffin E, Yoshino A, Inagi R, Ishibashi Y, et al. Effect of dwell time on carbonyl stress using icodextrin and amino acid peritoneal dialysis fluids. *Kidney Int* 2000;58:2518-24.
- [43] Moberly JB, Mujais S, Gehr T, Hamburger R, Sprague S, Kucharski A, et al. Pharmacokinetics of icodextrin in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2002;52:323-33.
- [44] Mortier S, Lameire NH, De Vriese AS. The effects of peritoneal dialysis solutions on peritoneal host defense. *Perit Dial Int* 2004;24:123-38.
- [45] Chung SH, Stenvinkel P, Bergstrom J, Lindholm B. Biocompatibility of new peritoneal dialysis solutions: what can we hope to achieve? *Perit Dial Int* 2000;20(Suppl 5):S57-67.