



# Néphrologie

Rev Med Suisse 2009; 5: 114-7

**N. Marangon**  
**C. Stoermann**  
**P.-Y. Martin**

Drs Nicola Marangon  
et Catherine Stoermann  
Pr Pierre-Yves Martin  
Service de néphrologie  
Département de médecine interne  
HUG, 1211 Genève 14  
pierre-yves.martin@hcuge.ch

## Nephrology

Increasing the nightly dialysate flow is efficient to increase the dialysis dose but has to be weighted against the possible negative impact of impaired sodium removal and increased glucose absorption. Mixing osmotic agents is an interesting option to tackle the challenge of ultrafiltration management and glucose exposure. High volume peritoneal dialysis is a possible alternative to hemodialysis in some case of acute kidney injury. Except relief of pain experienced during exchange with standard solutions, the others possible effects of more biocompatible peritoneal dialysis solutions need to be tested in further studies.

L'intensification de la phase nocturne du traitement de dialyse péritonéale automatisée permet d'augmenter significativement l'efficacité de la dialyse sans modifier le style de vie du patient, au prix cependant d'une diminution de l'extraction sodée et d'une augmentation de l'absorption glucosée. Le mélange de différents agents osmotiques avec l'icodextrine représente une réponse séduisante au problème de gestion de l'ultrafiltration tout en limitant l'exposition glucosée. La dialyse péritonéale à haut volume est une alternative possible à l'hémodialyse dans certaines situations d'insuffisance rénale aiguë. Hormis soulager les douleurs liées aux solutions standards, les effets cliniques des solutions biocompatibles nécessitent d'être prouvés par d'autres études.

## INTRODUCTION

Cette année, l'article sur les nouveautés en néphrologie est consacré uniquement à la dialyse péritonéale. Cette méthode, peu connue par les médecins non néphrologues, a de nombreux avantages qui la rendent très intéressante pour de nombreux patients. Elle est notamment idéale pour les patients en attente de transplantation rénale, évitant ainsi de créer un accès vasculaire. Les améliorations techniques de ces dernières années permettent d'envisager la dialyse périto-

néale chez un grand nombre de patients. Nous espérons que ces améliorations s'accompagneront d'une augmentation du pourcentage de personnes utilisant cette technique en Suisse.

## DIALYSE PÉRITONÉALE

Deux approches d'intensification de la dialyse péritonéale automatisée, deux stratégies de mélange des solutions, la place de la dialyse péritonéale dans la prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë et l'effet clinique des solutions biocompatibles, tels sont les thèmes abordés à travers une sélection d'études prospectives randomisées réalisées entre 2006 et 2008.

### Optimaliser le traitement de dialyse péritonéale

#### Intensification du traitement de dialyse péritonéale automatisée (DPA) : deux approches

Les BEPG (Best European Practice Guidelines) reconnaissent trois indications à l'utilisation de la DPA: l'impossibilité d'obtenir une ultrafiltration et/ou une clairance adéquate lors d'un traitement dit «manuel» de dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA), la nécessité d'éviter une élévation de la pression intra-abdominale et la préférence du patient.<sup>1</sup> Concrètement, il existe deux raisons principales qui poussent à choisir la DPA plutôt que la DPCA. Premièrement en libérant le patient de toute manipulation durant la journée, elle en améliore pour la plupart la qualité de vie. La DPA, n'impliquant pas de manipulation durant la journée, permet au patient de consacrer plus de temps pour ses activités



diurnes (professionnelle, familiale, loisirs...).<sup>2</sup> Deuxièmement, elle augmente la flexibilité du traitement et les possibilités d'adapter la dose de dialyse afin d'atteindre une clairance (épuration) et une ultrafiltration liquidienne suffisante. La DPA permet aisément d'augmenter la dose de dialyse et donc la clairance des solutés.

L'intensification du traitement de DPA peut être réalisée soit en introduisant un échange supplémentaire durant la journée, soit en augmentant le volume de dialysat utilisé durant la phase nocturne du traitement. Récemment, la première étude randomisée contrôlée comparant ces deux approches a été réalisée sur un collectif de patients prévalents en DPA et présentant des caractéristiques de perméabilité de leur membrane péritonéale les désignant transporteurs moyennement lents ou moyennement rapides.<sup>3</sup> Le nombre de patients était relativement faible (18/22 patients ayant complété l'étude) mais l'étude étant dessinée en *cross over*, chaque patient a été son propre contrôle durant les deux phases de traitement séparées par une période de *washout* de sept jours durant laquelle les patients reprenaient leur schéma de traitement habituel. Chacun des deux traitements testés a également duré une semaine.

Bien qu'il s'agisse en fait d'une étude de non-infériorité testant l'hypothèse que l'augmentation du volume de dialysat, durant le traitement nocturne (*high flow*), est aussi efficace en termes de clairance de l'urée et de la créatinine que l'adjonction d'un échange manuel diurne (*manual exchange*), les résultats montrent que l'intensification du traitement nocturne est associée à une augmentation de 10% et 9% de la clairance de l'urée et de la créatinine, respectivement, comparée au schéma comprenant un échange manuel supplémentaire. En contrepartie, l'intensification du traitement nocturne était associée à une diminution de 27% de l'extraction sodée, à une augmentation de 19% de l'absorption glucosée et à un surcoût allant de 34 à 59%, comparée à l'adjonction d'un échange manuel.

On retiendra donc de cette étude que la clairance de l'urée (petites molécules) et de la créatinine (moyennes molécules) peut être significativement augmentée par l'intensification de la phase nocturne du traitement en DPA plutôt que par l'adjonction d'un échange manuel diurne. Cette mesure efficace a en outre l'avantage d'épargner au patient une manipulation supplémentaire (on peut d'ailleurs regretter qu'une évaluation de la qualité de vie n'ait pas été réalisée durant les deux phases de traitement). Mais «efficace» ne signifie pas toujours «adéquat» et il nous semble important de souligner que les avantages de cette stratégie d'intensification du traitement doivent être balancés pour chaque patient en tenant compte, certes du surcoût engendré, mais surtout du possible impact négatif, lié à l'augmentation de l'exposition glucosée<sup>4</sup> et à la perte d'extraction sodée, en particulier pour les patients caractérisés de transporteurs moyennement lents pour qui ce dernier point était plus marqué et le gain en termes de clairance des solutés plus faible.<sup>5</sup>

### Mélanger l'icodextrine : deux stratégies

Afin de maintenir ou d'augmenter l'ultrafiltration, on est amené avec le temps à utiliser des solutions contenant des

concentrations en glucose (l'agent osmotiquement actif des solutions) de plus en plus élevées. Efficace à court terme sur l'ultrafiltration, l'exposition de la membrane péritonéale à de fortes concentrations de glucose peut s'avérer délétère à long terme et contribuer aux altérations responsables de la diminution de l'ultrafiltration observée chez la plupart des patients.<sup>4</sup> Afin de répondre à ce paradoxe, différentes stratégies visent à réconcilier ces deux objectifs apparemment conflictuels : optimiser l'ultrafiltration et réduire l'exposition glucosée. L'utilisation systématique de solutions à base d'acides aminés ou d'icodextrine (polymère du glucose) permet de réduire la part des solutions glucosées dans le traitement et leur utilisation séquentielle est bien connue.<sup>6</sup> Une stratégie développée plus récemment consiste à mélanger ces solutions dans le but d'obtenir un mélange faiblement concentré en glucose mais capable de maintenir un gradient générant de l'ultrafiltration. Comme l'emploi de la DPA se prête facilement au mélange des solutions existantes sans manipulation particulière, cette stratégie a été testée durant la phase nocturne du traitement par DPA de dix-sept patients présentant un large spectre de perméabilité membranaire.<sup>7</sup> Cette étude randomisée en *crossover* a comparé deux périodes de traitement nocturne durant dix jours chacune, alors que la phase diurne du traitement n'a pas été modifiée (glucose ou icodextrine). Le schéma de traitement nocturne testé a consisté en un mélange de solutions d'icodextrine, d'acides aminés et de glucose et a été comparé à un traitement composé du mélange de solutions d'acides aminés et de glucose (sans icodextrine). Ces deux schémas de traitement ont par ailleurs été comparés à la période de *baseline* qui a précédé les deux périodes de traitement et durant laquelle seul du glucose 1,36% a été utilisé durant la phase nocturne du traitement.

Les résultats de cette étude ont montré que le mélange des trois solutions n'apporte qu'un bénéfice modeste en termes d'ultrafiltration (52 ml et 114 ml par rapport au contrôle et à la *baseline* respectivement) et aucun bénéfice en termes d'extraction sodée. La relevance clinique à plus long terme des effets observés ici à court terme reste difficile à évaluer, comme celui d'ailleurs de l'augmentation de 25% des métabolites de l'icodextrine mesurée dans le plasma des patients durant la période du traitement testé. Cette augmentation n'est pas surprenante compte tenu du fait que douze des dix-sept patients étaient déjà traités avec de l'icodextrine (deux litres) durant leur échange diurne. Finalement, le principal bénéfice du traitement testé réside dans la nette diminution de l'absorption glucosée qui a été de 37% et 56% par rapport au contrôle et à la *baseline*, respectivement. En conclusion, l'emploi d'un mélange de solutions (glucose, acides aminés et icodextrine) durant la phase nocturne du traitement de DPA a permis une nette diminution de l'absorption glucosée, sans rien perdre en termes d'ultrafiltration ou d'extraction sodée.

Théoriquement, l'emploi de glucose et d'icodextrine dans un même long échange combine l'effet osmotique du cristalloïde et du colloïde (solution bimodale). Cette stratégie a été testée sur un échange de deux litres d'une durée de quinze heures chez sept patients en dialyse péritonéale et caractérisés de transporteurs rapides.<sup>8</sup> Le mélange testé a



été obtenu par l'instillation de 200 ml de glucose 30% dans une poche d'icodextrine et a été comparé à un échange de même durée avec une solution d'icodextrine «pure» ainsi qu'à un échange de même durée avec du glucose 3,86%. Chacun des sept patients a utilisé les trois solutions, administrées dans un ordre aléatoire.

Les résultats ont montré une importante augmentation de l'ultrafiltration obtenue avec la solution bimodale : 990 ml contre 462 ml avec l'icodextrine et un bilan négatif de -85 ml avec le glucose (réabsorption). De plus, on observe une augmentation spectaculaire de l'extraction sodée : 174 mmol pour la solution bimodale contre 44 mmol avec l'icodextrine et 28 mmol pour le glucose. La clairance de l'urée, de la créatinine et du phosphate était également augmentée de manière significative avec la solution bimodale.

Ces résultats très impressionnants pourraient clairement bénéficier à bon nombre de patients éprouvant des difficultés à atteindre une ultrafiltration et une extraction sodée suffisantes. En pratique, en doublant l'ultrafiltration obtenue par rapport à l'icodextrine (communément utilisée actuellement pour le long échange tant en DPA qu'en DPCA), cette solution bimodale a permis à elle seule d'atteindre quasiment l'ultrafiltration quotidienne recommandée pour un patient anurique.<sup>9</sup> Ce faisant, elle permet potentiellement de réduire l'utilisation des solutions hypertoniques (fortement concentrées en glucose) durant le reste du traitement quotidien d'un patient. Ces avantages ainsi que les potentiels bénéfiques cardiovasculaires d'un meilleur contrôle volémique et de la balance sodée nécessitent bien sûr d'autres études. Il sera également intéressant d'évaluer l'impact de ce traitement sur la fonction rénale résiduelle des patients.

Signalons encore que la magnitude des différences observées entre les différentes solutions dans cette étude a été particulièrement importante du fait que les patients sélectionnés étaient tous des transporteurs rapides. Chez ces derniers, l'effet osmotique des solutions cristalloïdes est rapidement perdu du fait de l'absorption rapide du glucose. Ce sont donc des patients bénéficiant le plus de l'effet additif d'une osmose colloïde. Enfin, la concordance entre les résultats mesurés et ceux obtenus sur la base d'un modèle prédictif informatique confirme qu'il s'agit bien d'un effet synergique entre les solutions cristalloïde et colloïde et non d'un effet propre de la solution testée sur la membrane péritonéale.

En conclusion, le mélange de différents agents osmotiques avec l'icodextrine représente une réponse séduisante au problème de gestion de l'ultrafiltration tout en limitant l'exposition glucosée. Si la première étude s'est focalisée sur la réduction de l'exposition glucosée durant la phase nocturne d'un traitement de DPA par l'association d'acides aminés, de glucose et d'icodextrine, la seconde a montré que l'utilisation d'une solution bimodale pour un échange de quinze heures permet d'augmenter spectaculairement l'ultrafiltration et l'extraction sodée. Pratiquement, il pourrait être tout à fait intéressant de combiner ces deux stratégies en réduisant l'exposition glucosée par l'utilisation d'un mélange d'acides aminés et de glucose (sans icodextrine) durant la phase nocturne du traitement de DPA et en utilisant, en particulier chez les patients anuriques ou attei-

gnant difficilement une ultrafiltration et/ou une extraction sodée suffisante, une solution bimodale durant le long échange diurne.

### **Dialyse péritonéale dans l'insuffisance rénale aiguë (IRA)**

La mortalité des patients souffrant d'IRA en milieu de soins intensifs reste dramatiquement élevée, atteignant 50-70% et il n'y a actuellement toujours pas de consensus dans la littérature concernant la meilleure méthode de dialyse, ni la dose idéale de dialyse dans ce contexte. L'hémodiafiltration ou l'hémofiltration continue veino-veineuse (HCVV) représentent de loin les méthodes de dialyse les plus répandues dans la plupart des pays dits développés, bien que leur supériorité sur l'hémodialyse intermittente (HDI) soit encore débattue. A l'exception peut-être du milieu pédiatrique, l'utilisation de la dialyse péritonéale dans l'IRA est quant à elle restée marginale en raison principalement de la crainte de ne pouvoir atteindre une épuration suffisante. Récemment une étude prospective, randomisée a été réalisée dans le but de comparer la survie et le taux de récupération de la fonction rénale entre des patients présentant une IRA (dont plus des trois quarts séjournaient en milieu de soins intensifs) et traités soit par HDI quotidienne (six jours sur sept), soit par dialyse péritonéale à haut volume (DPHV).<sup>10</sup> Utilisant une succession d'échanges de deux litres de solutions glucosées d'une concentration moyenne > 2% en DPA, via un cathéter flexible et avec une stase d'environ une heure, la DPHV utilisée ici a permis d'atteindre un niveau de clairance jamais obtenu dans les études antérieures (utilisant soit des volumes plus petits, soit des temps de stase plus courts). Ce faisant, les 60 patients traités dans chaque groupe (présentant un score Apache II d'environ 25 et dont plus de la moitié étaient oliguriques, et environ deux tiers intubés et hémodynamiquement instables) ont présenté un contrôle identique des paramètres métaboliques, comme déjà démontré dans une étude préliminaire du même groupe, ainsi qu'un même taux de survie d'environ 50% à 30 jours. Il n'y a pas eu non plus de différence concernant le taux de récupération de la fonction rénale, ni le taux d'infections ou de complications mécaniques entre les deux groupes.

Ces résultats permettent donc de conclure que la prescription adéquate de DPHV en DPA, via un cathéter flexible, a été équivalente à celle d'une HDI quotidienne (six jours sur sept). La survie des patients étant par ailleurs comparable à ceux de l'HCVV, les auteurs soulignent en outre l'intérêt de l'HDI et de la DPHV pour les hôpitaux ne disposant pas de l'HCVV.

Cependant, certains aspects nous semblent devoir également être pris en considération lorsque la dialyse péritonéale est envisagée dans ce type de situation, comme par exemple une capacité plus limitée de moduler l'ultrafiltration. Par ailleurs, en augmentant la pression intra-abdominale, la dialyse péritonéale peut interférer avec la ventilation ainsi que l'hémodynamique cardiaque des patients. Ces derniers points n'ont pas été évalués dans l'étude citée. Enfin, la dialyse péritonéale requiert une cavité péritonéale intacte et paraît en outre moins indiquée dans le contexte d'œdème aigu du poumon ou d'intoxication.



Ces limitations à l'esprit, on retiendra néanmoins que cette étude a prouvé pour la première fois l'efficacité de la dialyse péritonéale comme option thérapeutique de l'IRA dans une population sévèrement malade, faisant figurer la DPHV comme une alternative possible à l'HDI et l'HCVV.

### Effets cliniques des solutions biocompatibles: rêve ou réalité?

On désigne sous le terme de solutions biocompatibles, les solutions utilisant un système multi-compartimenté permettant d'obtenir un pH plus physiologique, une moindre production de produits de dégradation du glucose pendant la stérilisation à chaud et (au moins partiellement) le bicarbonate comme tampon. Ces solutions ont été associées tant dans des études *in vitro* qu'*in vivo* à une meilleure préservation de marqueurs de viabilité de la membrane péritonéale ainsi qu'à la diminution de marqueurs locaux de l'inflammation, suggérant donc que leur utilisation pourrait être associée à une meilleure préservation de la membrane péritonéale. Dans une étude rétrospective, l'utilisation d'une solution biocompatible a même été associée à une meilleure survie des patients.<sup>11</sup> Comme aucun effet n'a été mis en évidence sur la survie de la technique ou le taux de péritonites, ces résultats ont été interprétés comme étant possiblement liés à une meilleure préservation de la fonction rénale résiduelle. Cette hypothèse semble confirmée par les résultats d'une autre étude utilisant la même solution et suggérant que son utilisation est en effet associée à une meilleure préservation de la fonction rénale résiduelle (analysée comme *end point* secondaire).<sup>12</sup> Cependant d'autres études n'ont pas retrouvé cette association, bien que l'on puisse argumenter qu'elles, non plus, n'étaient pas conçues dans ce but et que le nombre de patients ait pu être insuffisant.

Récemment, une étude prospective randomisée a donc été réalisée dans le but d'analyser l'effet de l'utilisation

d'une solution biocompatible durant une année sur la fonction rénale résiduelle de 93 patients incidents en dialyse péritonéale.<sup>13</sup> Les résultats de cette étude montrent que la fonction rénale résiduelle des 44 patients utilisant la solution biocompatible n'a pas été différente de celle des patients utilisant la solution standard. Il n'y a pas eu non plus de différence observée concernant le taux de péritonite, la survie de la technique, les caractéristiques de perméabilité de la membrane péritonéale ou le dosage d'un marqueur de l'inflammation (protéine C réactive).

Néanmoins, on peut relever ici aussi certaines limites. D'abord, bien que s'intéressant à des patients incidents en dialyse péritonéale, la mesure de la fonction rénale résiduelle a été réalisée entre le troisième et le douzième mois. Ce faisant, l'étude a inclus des patients anuriques, ayant perdu leur fonction rénale résiduelle entre le premier et le troisième mois. Comme souligné dans l'éditorial de Locatelli et coll., qui présente par ailleurs un intéressant tableau des études les plus pertinentes sur la question, il pourrait être utile à l'avenir d'évaluer l'effet des solutions biocompatibles sur des patients initiant un traitement par dialyse péritonéale avec une fonction rénale résiduelle mieux préservée.<sup>14</sup> Enfin, le nombre de patients a été insuffisant pour attester l'effet de la solution biocompatible sur le taux de péritonite ou la survie de la méthode.

En conclusion, si, sur le plan clinique, l'emploi de solutions biocompatibles soulage clairement les patients présentant des douleurs abdominales liées au pH des solutions standards, les autres effets intuitivement pressentis et concernant notamment le taux de péritonites, la préservation de la fonction rénale résiduelle et de la membrane péritonéale ainsi que la survie de la technique, voire même celle des patients, nous semblent devoir faire l'objet d'autres études visant à confirmer les effets potentiellement bénéfiques de ces solutions.



### Bibliographie

- 1 \* Dombros N, et al. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 6 Automated peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(Suppl. 9):ix21-ix23.
- 2 Bro S, et al. A prospective, randomized multicenter study comparing APD and CAPD treatment. *Perit Dial Int* 1999;19:526-33.
- 3 Demetriou D, et al. Adequacy of automated peritoneal dialysis with and without manual daytime exchange: A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2006;70:1649-55.
- 4 Davies SJ, et al. Longitudinal membrane function in functionally anuric patients treated with APD: Data from EAPOS on the effects of glucose and icodextrin prescription. *Kidney Int* 2005;67:1609-15.
- 5 Rodriguez-Carmona A, Fontan MP. Sodium removal in patients undergoing CAPD and automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2002;22:705-13.
- 6 le Poole CY, et al. Initiating CAPD with a regimen

- low in glucose and glucose degradation products, with icodextrin and amino acids (NEPP) is safe and efficacious. *Perit Dial Int* 2005;25(Suppl. 3):S64-8.
- 7 Rodriguez-Carmona A, et al. Use of icodextrin during nocturnal automated peritoneal dialysis allows sustained ultrafiltration while reducing the peritoneal glucose load: A randomized crossover study. *Perit Dial Int* 2007;27:260-6.
- 8 Freida P, et al. Combination of crystalloid (glucose) and colloid (icodextrin) osmotic agents markedly enhances peritoneal fluid and solute transport during the long PD dwell. *Perit Dial Int* 2007;27:267-76.
- 9 Dombros N, et al. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 7 Adequacy of peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20 (Suppl. 9):ix24-ix27.
- 10 \* Gabriel DP, et al. High volume peritoneal dialysis vs daily hemodialysis: A randomized, controlled trial in patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2008;108

(Suppl.):S87-93.

- 11 Lee HY, et al. Superior patient survival for continuous ambulatory peritoneal dialysis patients treated with a peritoneal dialysis fluid with neutral pH and low glucose degradation product concentration (Balance). *Perit Dial Int* 2005;25:248-55.
- 12 Williams JD, 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.
- 13 \* Fan SL, et al. Randomized controlled study of biocompatible peritoneal dialysis solutions: Effect on residual renal function. *Kidney Int* 2008;73:200-6.
- 14 \* Locatelli F, La Milia V. Preservation of residual renal function in peritoneal dialysis patients: Still a dream? *Kidney Int* 2008;73:143-5.

\* à lire

\*\* à lire absolument