

# *Le Bulletin de la Dialyse à Domicile*

## NOUVEAUX DIALYSATS PERITONEAUX, POUR QUELS BENEFICES ?

## NEW PERITONEAL DIALYSATES, FOR WHICH BENEFITS ?

François Vrtovsnik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de Néphrologie, Hôpital Bichat, AP-HP, Université Paris Diderot, Paris



### Résumé

Une solution de dialyse idéale réalise des échanges permettant l'équilibre du bilan hydro-électrolytique et l'épuration des déchets du métabolisme au moindre risque d'effets secondaires pour l'individu et la membrane péritonéale. La reconnaissance du rôle toxique des produits de dégradation du glucose (GDP) générés par les processus de fabrication a conduit à l'avènement des solutions dites biocompatibles à faible contenu en GDP et dont le tampon n'est plus exclusivement le lactate mais un système lactate/bicarbonate ; le bénéfice expérimental bien établi de ces solutions a une traduction plus nuancée dans les cohortes cliniques. On retient qu'elles permettent une meilleure préservation de la fonction rénale et de la diurèse. Le glucose reste l'agent osmotique principal ; le rôle délétère des solutions hypertoniques de glucose est reconnu et le recours à ces solutions doit être le plus limité. Les concentrations de sodium, calcium et magnésium dans le dialysat, proches des valeurs plasmatiques, rendent compte d'un transport diffusif limité et d'une extraction dépendante du volume d'ultrafiltration. Le recours à des solutions dont la concentration de calcium est supérieure à 1,25 mmol/l génère une charge calcique qui concourt au risque élevé d'ostéopathie adynamique et doit être évité. Le bénéfice expérimental de l'augmentation de l'extraction sodée par les solutions à faible concentration de sodium doit être confirmé.

Mots clés : solutions de dialyse, péritonéale, dialysate, sodium, produits dégradation, biocompatibilité

### Abstract

The ideal peritoneal dialysis solution should allow efficient withdrawal of waste products of the metabolism and water and solutes equilibrium with minimal side effects for the patient and the peritoneal membrane. Glucose degradation products (GDP) resulting from the manufacturing process play a major toxic role and new biocompatible PD solutions with low GDP content and a more physiological bicarbonate or bicarbonate/lactate buffer have brought a clear benefit in experimental studies; however, in clinical cohorts and meta-analysis, the benefits of these solutions appear limited to better preservation of residual renal function and of diuresis. Glucose is the principal osmotic agent although hypertonic glucose solutions have a deleterious effect on PD, and their use should be restrained. Dialysate concentrations of sodium, calcium and magnesium are close to plasma; their diffusive transport is thus limited and their net peritoneal transport mainly depends on the ultrafiltration volume. A dialysate calcium concentration above 1.25 mmol/l generates a calcium load which may contribute to the high prevalence of adynamic bone disease in PD patients; this should be avoided. Low sodium dialysis solutions experimentally improve sodium diffusive transport and extraction in PD patients; the clinical benefit of this approach has to be confirmed.

Keywords : dialysis solutions, dialysate, peritoneal dialysis, sodium, glucose degradation product, biocompatibility

## POURQUOI DE NOUVEAUX DIALYSATS PETITONEAUX ?

La perte d'ultrafiltration et la sous-dialyse traduisent une diminution de l'efficacité de la dialyse péritonéale (DP) ; elles sont associées à une augmentation de morbidité et de mortalité et sont la cause de près de 40% des sorties techniques et transferts en hémodialyse (1).

La perte d'efficacité des échanges est sous tendue par des anomalies morphologiques et des altérations fonctionnelles du péritoine (2). Leur physiopathologie n'est pas univoque ; elle implique notamment l'exposition cumulée aux solutions de dialyse et aux éléments de bio-incompatibilité qu'elles contiennent et la survenue et la répétition des épisodes d'infection péritonéale (3). Parmi les agents de bio-incompatibilité, de nombreux travaux ont pointé la responsabilité des produits de dégradation du glucose (GDP) formés lors du processus de fabrication des solutions (4). In vitro dans des cellules péritonéales en culture et in vivo chez l'animal, l'exposition aux GDP conduit à la formation et aux dépôts de produits de glycation avancés (AGE) et à l'induction de différentes cytokines pro-inflammatoires et facteurs angiogéniques et profibrosants. Expérimentalement, dans les modèles animaux, l'inhibition ou l'activation des voies de signalisation mises en jeu par ces AGE préviennent ou reproduisent les lésions morphologiques et fonctionnelles observées chez les patients traités en DP. D'autres éléments de bio-incompatibilité sont identifiés : le tampon lactate utilisé et le pH acide des solutions (pH 5,5), certains plastifiants entrant dans la composition des poches, l'osmolarité élevée des solutions, voire le glucose lui-même (Figure 1)

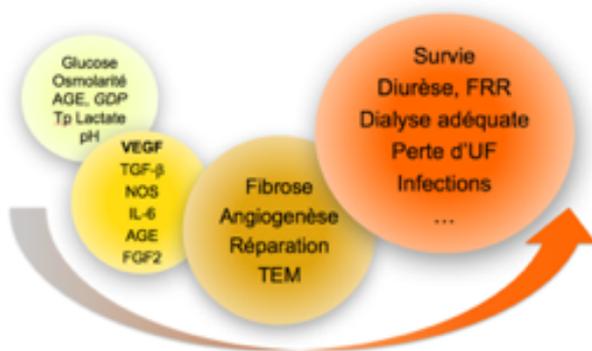


Fig. 1 : Physiopathologie générale

Ces données ont conduit les industriels à développer des solutions nouvelles dont le contenu en GDP a été très fortement réduit et le tampon lactate remplacé par un tampon bicarbonate ou un tampon lactate/bicarbo-

nate au pH plus proche du pH physiologique (Figure 2). In vitro, ces solutions ont montré un nettement moindre effet toxique pour les cellules et tissus péritonéaux. In vivo, chez l'homme, les études cliniques ont rapidement conduit à nuancer les bénéfices attendus (5) (Figure3). La composition des solutions de dialyse péritonéale est

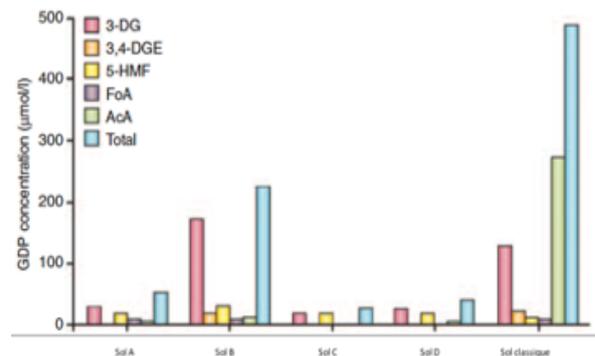


Fig. 2 : Contenu en produits de dégradation du glucose des solutions biocompatibles (A à D) et conventionnelle. 3-DG, 3-deoxyglucosone; 3,4-DGE, 3,4-dideoxyglucosone-3-ene; 5-HMF, 5-hydroxymethyl furaldehyde; AcA, acetaldehyde; FoA, formaldehyde(d'après ref 4)

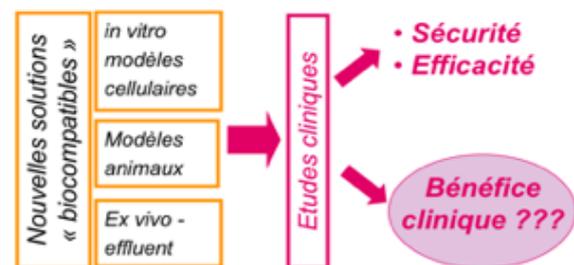


Fig. 3 : mise au point des solutions biocompatibles

rappelée dans le tableau 1. L'agent osmotique le plus utilisé est le glucose. Trois gammes de concentrations sont proposées afin de permettre d'ajuster le traitement aux besoins d'ultrafiltration des patients : « basse » dite « isotonique », contenant selon les fabricants de 1,36 à 1,5 % de glucose, « solution intermédiaire » contenant de 2,27 à 2,5% de glucose, et solution élevée « hypertonique » contenant de 3,86 à 4,5% de glucose. La concentration de calcium constitue l'autre critère de choix pour une solution d'osmolarité donnée.

## ANALYSE DES SOLUTIONS A PH NEUTRE ET CONTENU PAUVRE EN GDP

Le groupe Cochrane a produit en 2014 une méta-analyse des données des études cliniques disponibles (6). Si les publications sont nombreuses, les auteurs de la méta-analyse relèvent le caractère sous-optimal de

nombreuses études : effectifs faibles, hétérogénéité des profils, hétérogénéité des prescriptions, nombre parfois élevé de données manquantes, nombre des perdus de vue. La recherche bibliographique dénombre 540 études dont 18 ont été retenues dans l'analyse, regroupant 1351 patients.

- Il n'y a pas d'effet significatif des solutions biocompatibles sur les douleurs à l'infusion ( $p=0,08$ ), la survenue des infections péritonéales, la survie technique ou la survie patient.

- Le débit d'urine et la fonction rénale résiduelle sont plus élevés chez les patients traités plus de 12 mois par les solutions « biocompatibles ». Le bénéfice calculé est de 0,7 ml/mn/1,73m<sup>2</sup> chez les patients traités 12 à 24 mois ; ce bénéfice n'est pas significatif chez les patients traités moins de 12 mois.

Le mécanisme de la préservation de la diurèse et de la fonction rénale résiduelle n'est pas clair mais pourrait impliquer une relative hypovolémie liée à une augmentation du transport péritonéal observée chez les patients exposés aux solutions biocompatibles.

Tableau I. Composition des solutions de dialyse péritonéale

mMoles	Solutions Biocompatibles	Solutions classiques
Sodium	132	132
Cl	95	95
Lactate/Bicarbonate	10-40/25-39	35-40/-
Ca <sup>++</sup>	1,25-1,75	1,25-1,75
Mg <sup>++</sup>	0,25	0,25
Glucose	1,36%-1,5%	1,36%-1,5%
	2,27%-2,5%	2,27%-2,5%
	3,86 %-4,5%	3,86 %-4,5%
Icodextrine	7,5%	
pH	6,5-7,3	5,0-5,4
Omolarité (mOsm/l)	344-485	344-485

- Il n'y a pas d'augmentation du risque ou des effets secondaires associés à l'utilisation des solutions bio-compatibles

La publication récente de Schaefer (7) conforte ces analyses; l'analyse histo-morphométrique et moléculaire de biopsies péritonéales systématiques réalisées chez 196 enfants incidents en dialyse péritonéale, tous traités par des solutions biocompatibles, objective le développement précoce, dès les 6 premiers mois de

traitement, d'altérations témoignant d'une inflammation locale, de phénomènes de transition épithélio-mésenchymateuse et d'une hypervascularisation péritonéale, associés aux altérations de transport péritonéal.

La « Global Fluid Study », est une étude prospective observationnelle multicentrique qui a inclus 960 patients traités en DP, parmi lesquels 295 ont été traités uniquement par solutions conventionnelles et 71 uniquement avec des solutions biocompatibles (8). L'analyse de ces 366 patients indique une augmentation précoce et continue des paramètres de transport chez les patients recevant les solutions conventionnelles tandis que dans le groupe « solutions biocompatibles », les paramètres de transport se stabilisent après 2 ans sans plus augmenter ensuite. D'autre part, l'augmentation des paramètres de transport observée dans les suites d'une infection péritonéale dans le groupe « solutions conventionnelles » n'est pas observée dans le groupe « solutions biocompatibles ».

Ces résultats confortent ou suggèrent 2 conclusions importantes (i) le glucose pourrait avoir un effet toxique propre, en dehors de ses produits de dégradation ; (ii) le bénéfice des solutions biocompatibles se manifeste sur le plus long terme.

## LE CHOIX DE L'AGENT OSMOTIQUE

Le glucose est le principal agent osmotique utilisé dans la composition des solutions de dialyse péritonéale. L'utilisation de ces solutions conduit à une absorption quotidienne de l'ordre de 50 à 150 grammes, associée au risque athérogène et cardio-vasculaire déjà hautement prévalent chez ces patients. Le rôle délétère de l'exposition du péritoine aux solutions à forte concentration de glucose est reconnu ; la restriction du recours aux solutions hypertoniques protège de la dégradation des paramètres de transport des petites molécules (9).

Le risque de l'exposition à des solutions à forte concentration de glucose concerne non seulement la membrane péritonéale mais aussi des effets systémiques liés au moins bon contrôle glycémique et aux complications métaboliques, et in fine à un plus haut risque d'échec technique et de mortalité. Les études EDEN et IMPENDIA ont évalué l'effet de protocoles de réduction de la charge glucosée reposant sur l'utilisation de l'icodextrine et de solutions d'acides aminés ; si une amélioration de l'HbA1c et des triglycérides a été observée dans le groupe à faible exposition au glucose, il n'a pas été observé d'amélioration des paramètres de fonction cardiaque ni de qualité de vie, et une possible

augmentation du risque de surcharge hydrosodée dans ce groupe (10).

Le maintien d'une ultrafiltration quotidienne totale (diurèse + UF péritonéale) supérieure à 1 Litre/jour est un objectif majeur de la dialyse adéquate. L'ultrafiltration obtenue avec les solutions cristalloïdes (glucose) dépend des aquaporines péritonéales ; la fonctionnalité des aquaporines peut être évaluée en pratique clinique par la mesure de la concentration de sodium du dialysat à un temps précoce de l'échange, quand le gradient osmotique est maximal et produit un flux d'eau libre rapide par l'aquaporine-1 largement exprimée dans les cellules péritonéales (mesure du « Dip-sodium », ou du « tamisage du sodium ») tandis que le transfert du sodium est plus lent (11). La perte de la fonction aquaporine est à l'origine d'une perte d'ultrafiltration documentée dans 35 à 40 % des cas. Dans ce cas, le maintien de l'ultrafiltration nécessite le recours à l'osmose colloïde, indépendante des aquaporines, et reposant sur l'utilisation des solutions d'icodextrine, polymère de glucose.

La méta-analyse Cochrane retient le bénéfice de l'icodextrine dans le maintien de l'ultrafiltration quotidienne et la réduction des épisodes de surcharge hydrosodée. Il n'est pas retenu d'effet significatif sur la fonction rénale résiduelle, la diurèse, la clairance péritonéale de la créatinine, le risque d'infection péritonéale, la survenue d'effets secondaires, la survie technique ou la survie patient.

### LA CONCENTRATION DE SODIUM DU DIALYSAT

L'équilibre de la balance sodée est un des objectifs de la dialyse adéquate. L'extraction sodée est assurée par la diurèse résiduelle et l'extraction péritonéale ; cette dernière dépend essentiellement du flux d'ultrafiltration. En effet, la concentration de sodium du dialysat est fixée à 132 mmol/l ; le gradient de concentration de sodium entre le dialysat et le plasma est donc habituellement faible, ce qui limite la diffusion du sodium.

De manière expérimentale, chez l'homme ou l'animal, et comme prédit par les modèles mathématiques modélisant les échanges péritonéaux, la diminution du sodium du dialysat permet d'augmenter très notablement l'extraction du sodium par diffusion (12) (Figure 4). Cependant, l'osmolarité des solutions diminue au prorata de la baisse du sodium et le volume d'ultrafiltration généré par l'échange diminue. Une compensation au moins partielle de l'osmolarité de la solution est donc nécessaire ; elle implique une augmentation

de la concentration du glucose dans la solution. D'autre part, l'extraction isolée de sodium comporte un risque théorique d'hyponatrémie. Les études cliniques portant sur de courtes périodes de traitement ont évalué l'effet de solutions à faibles (115 à 125 mmol/l de sodium) et très faible concentration de sodium (102 mmol/l); ces solutions génèrent une perte d'eau libre moins importante, une sensation de soif moins forte que les solutions conventionnelles et augmentent l'extraction péritonéale de sodium de 35 à 55 % ; l'amélioration du contrôle tensionnel suggéré par certaines études doit être confirmé (13,14).

### CONCENTRATION DE CALCIUM ET MAGNESIUM

Les concentrations de calcium et magnésium des solutions de dialyse sont proches des valeurs des concentrations plasmatiques des ions correspondants. Les gradients de diffusion sont faibles et l'extraction péritonéale de ces ions dépend essentiellement du volume d'ultrafiltration.

Pour un dialysat contenant 1,25 mM de calcium, l'extraction quotidienne en dialyse est de l'ordre de 1 à 1,5 mmol, soit proche de la valeur moyenne de l'élimination urinaire quotidienne de calcium ; elle varie avec le type de solution : proche de zéro pour un échange isotonique, à 0,8 mmol pour un échange hypertonique 3,86%, soit environ 0,12 mmol de calcium par 100 ml d'ultrafiltration.

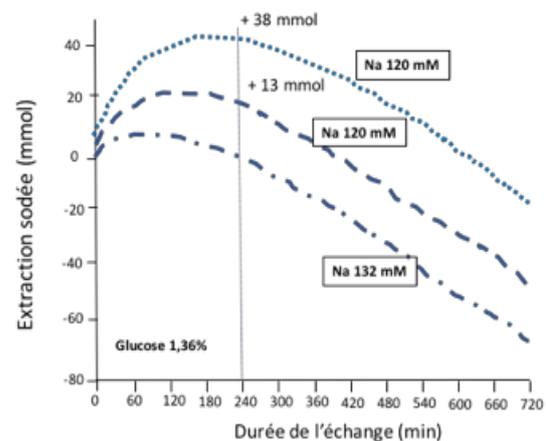


Fig. 4 : Modélisation de l'extraction sodée en fonction de la durée de l'échange (en minutes) selon la concentration de sodium de la solution de dialyse-sodium.

Modélisation de l'extraction avec une solution dont la concentration de sodium est à 132 mmol/l, 120 mmol/l, et 102 mmol/l et la concentration de glucose est à 1,36% ou ajustée. L'extraction sodée augmente de 13 mmol et 38 mmol pour les concentrations de sodium du dialysat à 120 et 102 mmol/l. D'après Ref 11)

Bénéfices	Risques
<ul style="list-style-type: none"> <li>Extraction sélective de sodium (indépendante de l'UF)</li> <li>Extraction potentiellement importante de sodium</li> <li>Pas de soif induite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Charge glucosée (compensation partielle de l'osmolalité du NaCl par le glucose)</li> <li>Moindre ultrafiltration</li> <li>Hyponatrémie ?</li> </ul>

Figure 5. Risques et bénéfices des solutions « bas-sodium »

En ce qui concerne le magnésium, une concentration dans le dialysat de 0,25 mmol/l conduit à une extraction péritonéale de l'ordre de 0,5 à 1 mmol/l, soit une valeur également proche de l'élimination urinaire quotidienne.

L'ostéodystrophie rénale du patient en DP est marquée par une très forte prévalence de l'ostéopathie adynamique (près de 50%) (tableau II) (15). La prévention de cette complication nécessite d'éviter le recours aux solutions de dialyse à concentration élevée de calcium (> 1,25 mmol/l), et de limiter l'apport oral de calcium à moins de 1,5 g/jour de calcium-élément.

Tableau II : Facteurs contribuant à l'ostéopathie adynamique en dialyse péritonéale

Hyperglycémie et déficit insulémique	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibition de la synthèse de PTH</li> <li>Augmentation des AGE et altération de la synthèse de matrice <u>ostéoblastique</u></li> <li>Altération de la minéralisation <u>ostéoblastique</u></li> <li>Augmentation de l'apoptose des <u>ostéoblastes</u></li> </ul>
Augmentation des AGE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Altération de la formation osseuse</li> </ul>
Calcium élevé	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibition de la sécrétion de PTH</li> <li>Altération de l'activité <u>ostéoclastique</u></li> </ul>
Magnésium élevé	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibition de la sécrétion de PTH</li> <li>Altération de l'activité <u>ostéoclastique</u></li> </ul>
Acidose	<ul style="list-style-type: none"> <li>Altération de la fonction <u>ostéoblastique</u></li> </ul>
Hypoalbuminémie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Altération de la synthèse de PTH</li> </ul>
Perte de la fonction rénale résiduelle	<ul style="list-style-type: none"> <li>Réduction de la masse osseuse</li> </ul>

### CHOIX DU TAMPON DU DIALYSAT : LACTATE VS BICARBONATE

L'élaboration de poches multi-compartiments a permis la préparation de solutions utilisant le bicarbonate comme système tampon sans risque de précipitation de carbonate de calcium ou de magnésium, et à un pH proche des valeurs physiologiques. Le bicarbonate apporté s'équilibre à une valeur de CO<sub>2</sub> déterminée par l'équation de Henderson-Hasselbach, soit de 40 mmHg de PCO<sub>2</sub> pour une concentration de 25 mmol/L. Dans le cas d'une solution de dialyse exclusivement tamponnée en bicarbonates, et à une concentration plus élevée permettant un apport d'alcalins, la PCO<sub>2</sub> résultante s'élève et est susceptible de créer une acidose intracellulaire ; cette acidose intracellulaire est susceptible d'entraîner une perte d'ultrafiltration par un effet vasodilatateur direct et un recrutement capillaire. Enfin, un contrôle équi-

valent de l'acidose est obtenu chez des enfants traités en DPA avec des solutions de dialyse biocompatibles à tampon lactate ou lactate/bicarbonate (16).

### CONCLUSION

En bref, le recours aux solutions de glucose hypertonique doit être aussi limité que possible. La concentration de calcium de dialysat ne doit pas excéder 1,25 mmol/l au risque de favoriser l'apparition de l'ostéopathie adynamique. En cas d'ultrafiltration abondante, il peut être nécessaire d'augmenter les apports oraux de calcium pour éviter une balance calcique négative. Le bénéfice expérimental et théorique de l'augmentation de l'extraction sodée par les solutions à faible concentration de sodium doit être confirmé.

Dix à 15 ans après leur introduction, les preuves expérimentales des bénéfices des solutions de dialyse à pH neutre et faible contenu en produits de dégradation du glucose sur les altérations péritonéales secondaires à la technique n'ont pas été accompagnées de la démonstration de bénéfices majeurs dans les cohortes cliniques. On retient que ces solutions biocompatibles permettent une meilleure préservation de la fonction rénale résiduelle et de la diurèse.

### CONFLITS D'INTERET

les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt pour cet article.

### BIBLIOGRAPHIE

- <http://www.rdpf.org/sorties/887-sorties-2016.html>
- Zhou Q. Preventing peritoneal membrane fibrosis in peritoneal dialysis patients. *Kidney International* (2016) 90, 515–524
- Pletinck A. Protecting the peritoneal membrane: factors beyond peritoneal dialysis solutions. *Nat. Rev. Nephrol.* 8, 542–550 (2012)
- Kawanishi K. Neutral solution low in glucose degradation products is associated with less peritoneal fibrosis and vascular sclerosis in patients receiving peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2013 May-Jun;33(3):242-51.
- Perl J, Nessim SJ, Bargman JM. *Kidney Int* (2011) 79, 814–824; The biocompatibility of neutral pH, low-GDP peritoneal dialysis solutions: benefit at bench, bedside, or both?
- Cho Y. Biocompatible dialysis fluids for peritoneal dialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*

7. Schaefer B Neutral pH and low–glucose degradation product dialysis fluids induce major early alterations of the peritoneal membrane in children on peritoneal dialysis. *Kidney International* (2018) 94, 419–429
8. Elphick E. Biocompatible Solutions and Long-Term Changes in Peritoneal Solute Transport. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Oct 8;13(10):1526-1533
9. Pagniez D. No increase in small-solute transport in peritoneal dialysis patients treated without hypertonic glucose for fifty-four months. *BMC Nephrology* (2017) 18:278. DOI 10.1186/s12882-017-0690-7
10. Li PKT. Randomized, Controlled Trial of Glucose-Sparing Peritoneal Dialysis in Diabetic Patients. *J Am Soc Nephrol* 24: 1889–1900, 2013
11. Rippe B, Venturoli D, Simonsen O, de Arteaga J. Fluid and electrolyte transport across the peritoneal membrane during CAPD according to the three-pore model. *Perit Dial Int* 2004; 24:10–27.
12. Wang T. A quantitative analysis of sodium transport and removal during peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 1997 Dec;52(6):1609-16.
13. Davies S. The effects of low-sodium peritoneal dialysis fluids on blood pressure, thirst and volume status. *Nephrol Dial Transplant* (2009) 24: 1609–1617
14. Rutkowski B. Low-Sodium Versus Standard-Sodium Peritoneal Dialysis Solution in Hypertensive Patients: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*. 2016 May;67(5):753-61
15. Levy R. Renal osteodystrophy in peritoneal dialysis: special considerations. *Perit Dial Int* 2008; 28(S2):S11–S19.
16. Schmitt CP. Effect of the Dialysis Fluid Buffer on Peritoneal Membrane Function in Children. *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 108–115, 2013

Reçu le 20/12/18, accepté après révision le 22/12/18, publié le 30/12/18