

CONDUITE A TENIR EN CAS D'HYPERPERMEABILITE PERITONEALE

ANABELA RODRIGUES

Largo Abel Salazar, Hospital

Geral Santo Antonio

Porto (Portugal)

Les transports péritonéaux dépendent essentiellement de la surface capillaire péritonéale effective [1]. Avant de déterminer une conduite thérapeutique chez les patients hyperperméables ou transporteurs rapides selon une classification basée sur un test d'équilibration péritonéale (Peritoneal Equilibration Test ou PET) [2] ou selon le test APEX (Accelerated Peritoneal Examination) [3], il est nécessaire de préciser le type d'hyperperméabilité péritonéale dont nous avons la charge.

Il existe de nombreuses publications relatant l'impact négatif du transport péritonéal rapide sur la survie des patients et de la technique [4-6]. Cependant on peut se poser la question si le rôle du transport péritonéal constitue un facteur de risque indépendant. Il n'y a donc pas lieu d'en faire une généralisation : différentes situations entraînant une hyperperméabilité péritonéale peuvent conduire à différentes évolutions.

Un état d'hyperperméabilité péritonéale peut survenir soit au début de la dialyse péritonéale (DP) soit au cours du traitement. Il peut s'agir d'une complication aiguë, au cours d'une infection péritonéale par exemple, ou se développant à long terme au cours de la DP. L'approche thérapeutique et le pronostic dépendront de l'étiologie.

Une néoangiogenèse acquise et de ce fait une augmentation de la surface capillaire péritonéale ont été mises en évidence au long cours chez les patients en DP présentant une perte d'ultrafiltration [7]. Cependant il se pourrait que dans certaines occasions, comme un état inflammatoire local (infection péritonéale) ou systémique (MIA syndrome) [8] un recrutement et une vasodilatation des capillaires initialement non perfusés surviennent, induits par des agents vaso-actifs et pro-inflammatoires. Les altérations anatomiques et fonctionnelles constatées lors d'un état d'hyperperméabilité ne sont pas des conditions exclusives et peuvent moduler de façon différente les résultats des stratégies thérapeutiques.

L'étude CANUSA [5] a permis d'attirer l'attention sur les transporteurs rapides à savoir une survie des patients plus basse dans ce groupe de patients. D'autres études ont également montré une évolution péjorative chez les patients de ce groupe à hauts risques [9,10].

Plusieurs explications ont été proposées : l'hypoalbuminémie due aux pertes protéiques, la malnutrition et l'inflation hydrosodée. Cependant l'association hyperperméabilité péritonéale et pronostic sévère n'a pas été notée de façon constante [11,12]. Park et coll. ont montré que le transport péritonéal rapide n'était pas un facteur pronostique indépendant de mortalité au cours d'une analyse statistique multivariée, alors que l'âge, le diabète, les pathologies cardiovasculaires et l'albuminémie l'étaient. La présence d'une hypoalbuminémie a été constatée avant la mise en dialyse chez les transporteurs rapides [13]. Les facteurs de comorbidité comme le diabète et les pathologies cardiovasculaires présents avant la mise en DP semblent également jouer un rôle important [14,15,16]. Récemment, Chung et coll. [17] ont démontré que l'âge et la fonction rénale résiduelle constituaient des facteurs affectant la survie des patients.

Hyperperméabilité péritonéale

L'urémie est connue pour induire la formation d'AGE et favoriser le stress oxydatif avec rétention de cytokines pro-inflammatoires. De ce fait, il n'est pas surprenant que la fonction rénale résiduelle constitue un facteur déterminant. Au contraire, le type de transport péritonéal n'était pas à lui seul un facteur de risque indépendant. C'est pourquoi il a été proposé que l'approche thérapeutique de ces groupes de patients prenne en compte les comorbidités sous-jacentes et particulièrement le MIA syndrome. Un traitement intégré devra prendre en compte la protection de la fonction rénale résiduelle et la prescription de médicaments anti-inflammatoires comme les statines, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et la vitamine E (Stenvinkel P, communication ASN 2002).

Cependant tous les patients présentant une hyperperméabilité péritonéale n'évolueront pas de façon défavorable. Un péritoine initialement hyperperméable peut évoluer vers une des catégories intermédiaires. Depuis que la membrane péritonéale est connue comme étant un système complexe et que le mésothélium a été considéré comme étant une interface active avec les solutions de DP et les agents infectieux [18,19], il est probable que les cellules mésothéliales sont capables de produire diverses substances vaso-actives, particulièrement un promoteur puissant de vasodilatation endothéliale et de recrutement capillaire via le VEGF. Selgas a montré que des cellules mésothéliales en culture produisent du VEGF [20]. L'équipe de Krediet a présenté des résultats montrant qu'au cours des premiers mois en DP il existe une corrélation positive entre le taux de CA 125 et le transport péritonéal (Hutten H et al. Cancer antigen 125, peritoneal transport parameters and duration of peritoneal dialysis. Abstract ASN 2002). Une récente étude effectuée dans notre unité a montré des résultats identiques ainsi qu'une corrélation positive entre le rapport D/P créatinine et le VEGF d'une part et le VEGF et la CA 125 d'autre part, au cours de la période initiale de DP. Ces résultats suggèrent qu'au moins chez certains transporteurs rapides, l'hyperperméabilité peut être due à une masse mésothéliale importante et dans ce cas, cela n'aurait pas forcément un caractère péjoratif.

Une hyperperméabilité acquise a aussi été associée à une survie moindre des patients. C'est habituellement une complication à long terme induite par une exposition cumulative au glucose [21,22,23], mais le diabète, une perte de la fonction rénale résiduelle [24] et peut-être une susceptibilité génétique d'origine inconnue peuvent être à l'origine d'une perte précoce d'ultrafiltration. Des infections péritonéales survenant tardivement au cours de la DP peuvent aussi induire des lésions irréversibles avec perte d'ultrafiltration. Cette complication clinique est confirmée par le PET test standardisé et le PET à 3,86 % de glucose devrait permettre un diagnostic plus précis des différentes causes de perte d'ultrafiltration [25]. Cette dernière avec une augmentation de la surface capillaire est la situation la plus commune.

Une stratégie préventive est nécessaire [26]. Eviter l'utilisation excessive de solutions hypertoniques, prodiguer des conseils diététiques concernant la restriction hydrosodée, protéger la fonction rénale résiduelle et prescrire du furosémide, utiliser l'icodextrine au cours des échanges longs et des solutions de DP permettant de réduire l'exposition aux produits de dégradation du glucose constituent toutes des mesures importantes.

Un monitoring du statut de la membrane péritonéale est recommandé pour mettre en évidence un changement de perméabilité et permettre une intervention rapide. La mesure du taux du CA 125 est une information complémentaire concernant la masse mésothéliale [27]. Des investigations futures apporteront des informations sur l'intérêt d'évaluer d'autres marqueurs contenus dans l'effluent péritonéal [28] comme l'IL-6, marqueur de l'inflammation péritonéale, et le VEGF agent promoteur de l'angiogenèse [29,30,31].

Sur le plan thérapeutique, l'icodextrine et la dialyse péritonéale automatisée (DPA) ont été proposées chez les transporteurs rapides. L'icodextrine est une solution efficace de

façon évidente sur le plan clinique [32]. Des travaux ont montré que l'icodextrine en association avec le nitroprussiate augmente le transfert des solutés et de l'eau au cours d'échanges longs [33]. En théorie la DPA devrait corriger la surcharge hydrosodée et ainsi améliorer le pronostic des patients hyperperméables. Une étude multicentrique récente en DPA (EAPOS, European Automated Peritoneal Dialysis Outcome Study) a permis de conclure que le rapport D/P créatinine n'était pas prédictif d'une survie péjorative des patients et de la technique, suggérant qu'un meilleur contrôle de l'inflation hydrique chez les transporteurs rapides peut être obtenu en DPA. Cependant, il y a un moindre transfert sodé lors de cycles courts en DPA et à moins qu'un échange supplémentaire de jour et l'icodextrine ne soient utilisés, une ultrafiltration adéquate est obtenue avec difficultés même en DPA [34,35]. Sur le plan théorique au moins, une menace potentielle est celle en rapport avec la biocompatibilité en DPA. Des cycles nombreux et une exposition plus importante et cumulée à des solutions hypertoniques en DPA peuvent même favoriser la progression de la néoangiogenèse et de la fibrose sous-mésothéliale. De ce fait, des doutes persistent encore concernant l'approche optimale pour ces patients. Un contrôle adéquat de la volémie et de la pression artérielle sont certainement des points importants de la cible thérapeutique.

Finalement, une attitude plus incisive doit être prise en cas d'hyperperméabilité acquise : soit le « repos » du péritoine, soit le transfert définitif en hémodialyse. La première attitude a été proposée par Verger [19] et Selgas [36] avec succès. Dans notre expérience [37] le « repos » péritonéal est proposé en cas de perte d'ultrafiltration de type I avec une membrane hyperperméable. Plus tôt la stratégie thérapeutique est mise en œuvre, meilleur est le résultat. La réversibilité de l'hyperperméabilité péritonéale est confirmée après un retour efficace en DP de façon prolongée en DPCA sans sclérose péritonéale. Au contraire, une hyperperméabilité au long terme sans thérapeutique agressive est à haut risque de péritonite encapsulante [38,39].

CONCLUSION

L'approche thérapeutique chez les patients ayant une membrane péritonéale hyperperméable doit tenir compte du fait qu'il s'agit d'un groupe hétérogène. Différentes conditions, une inflammation soit systématique soit locale, des modifications anatomiques ou fonctionnelles, des promoteurs pathologiques ou physiologiques peuvent être impliqués. L'évolution la plus favorable semble concerner les patients ayant une hyperperméabilité péritonéale précoce au début de la DP qui peut être la conséquence d'une masse mésothéliale importante produisant des taux élevés de VEGF. Des études préliminaires sont en faveur de cette hypothèse mais ces résultats demandent à être validés. Une évolution moins favorable des cas d'hyperperméabilité péritonéale se voit en cas de comorbidités sévères et de MIA syndrome. Toute intervention devra faire face à des situations encore incomplètement connues, faisant intervenir les cytokines pro-inflammatoires, l'urémie, les métabolites des AGE et du NO. En cas d'hyperperméabilité acquise, même avec une perte sévère d'ultrafiltration, une intervention adéquate et en temps peut améliorer le devenir de ces patients. Une stratégie préventive doit inclure la protection de la fonction rénale résiduelle et éviter l'exposition excessive aux produits de dégradation du glucose. L'objectif thérapeutique immédiat sera d'assurer un contrôle volémique satisfaisant. Le succès dépendra du caractère réversible des lésions existantes.

REMERCIEMENTS

L'auteur remercie Jean-Philippe Ryckelynck pour son travail de traduction, Christian Verger pour la gentillesse avec laquelle il a prodigué des précieux conseils et aussi Raymond Krediet pour le support scientifique.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - KREDIET RT, LINDHOLM B, RIPPE B.
Pathophysiology of peritoneal membrane failure.
Perit Dial Int 2000, 20(suppl 4):s22-42.
- 2 - TWARDOWSKI ZJ, NOLPH KD, KHANNA R, PROWANT BF, RYAN LP,
MOORE HL et al.
Peritoneal equilibration test.
Perit Dial Bull 1987, 7:138-147.
- 3 - VERGER C.
How to use the peritoneum as a dialysis membrane. Methods of surveillance,
criteria of efficacy and longevity as a dialysis membrane, consequences with
respect to techniques of peritoneal dialysis.
Nephrologie 1995, 16:19-31.
- 4 - WANG T, HEIMBURGER O, WANIEWSKI J, BERGSTROM J, LINDHOLM B.
Increased peritoneal permeability is associated with decreased fluid and small
solute removal and higher mortality in CAPD patients.
Nephrol Dial Transplant 1998, 13:1242-1249.
- 5 - CHURCHILL DN, THORPE KE, NOLPH KD, KESHAVIAH PR,
OREOPOULOS DG, PAGE D.
For the CANUSA peritoneal dialysis study group. Increased peritoneal
membrane transport is associated with decreased patient and technique survival
for continuous peritoneal dialysis patients.
J Am Soc Nephrol 1998, 9:1285-1292.
- 6 - HEAF J.
Pathogenic effects of a high peritoneal transport rate.
Sem Dial 2000, 13:188-193.
- 7 - KREDIET RT, ZWEERS MM, VAN DER AC, STRUIJK DG.
Neoangiogenesis in the peritoneal membrane.
Perit Dial Int 2000, 20(suppl 2):s19-25.
- 8 - STENVINKEL P, CHUNG SH, HEIMBURGER O, LINDHOLM B.
Malnutrition, inflammation and atherosclerosis in peritoneal dialysis patients.
Perit Dial Int 2001, 21(suppl 3):s157-162.
- 9 - DAVIES SJ, PHILIPS L, GRIFFITHS AM, RUSSEL LH, NAISH PF, RUSSEL GI.
Impact of peritoneal membrane function on long-term clinical outcome in
peritoneal dialysis patients.
Perit Dial Int 1999, 19(suppl 2):s91-94.
- 10 - DAVIES SJ, PHILLIPS L, RUSSEL GI.
Peritoneal solute transport predicts survival on CAPD independently of residual
renal function.
Nephrol Dial Transplant 1998, 13:962-968.
- 11 - PASSADAKIS R, THODIS S, PANAGOUTOS E, SELSIOU CA, PITA E,
VARGEMESIS V.
Outcome for continuous ambulatory characteristics.
Adv Perit Dial 2000, 16:2-6.

- 12 - PARK HC, KANG SW, CHOI KH, KANG NK et al.
Clinical outcome in CAPD patients is not influenced by high peritoneal transport status.
Perit Dial Int 2001, 21(suppl 3):s80-85.
- 13 - MARGETTS PH, Mc MULLIN JP, RABBAT CG, CHURCHILL DN.
Peritoneal membrane transport and hypoalbuminemia : cause or effect ?
Perit Dial Int 2000, 20:14-18.
- 14 - CUETO-MANZANO AM, CORREA-ROTTER R.
The problem of the high transporters : is survival decreased ?
Perit Dial Int 2001, 21:148-153.
- 15 - CHUNG SH, CHU WS, LEE HA et al.
Peritoneal transport characteristics, comorbid diseases and survival in CAPD patients.
Perit Dial Int 2000, 20:541-547.
- 16 - DAVIES SJ, PHILLIPS L, NAISH PF, RUSSEL GI.
Quantifying comorbidity in peritoneal dialysis patients and its relationship to other predictors of survival.
Nephrol Dial Transplant 2002, 17:1085-1092.
- 17 - CHUNG SH, HEIMBURGER O, STENVINKEL P, QURESHI A, LINDHOLM B.
Association between residual renal function, inflammation and patient survival in new peritoneal dialysis patients.
Nephrol Dial Transplant 2003, 18:590-597.
- 18 - VERGER C, LUGER A et al.
Acute changes in peritoneal morphology and transport with infectious peritonitis and mechanical injury.
Kidney Int 1983, 23:823-831.
- 19 - VERGER C, B CELICOUT, et al.
Encapsulating peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis.
A physiopathologic hypothesis.
Press Med 1986, 15 :1311-1314.
- 20 - SELGAS R, del PESO G, BAJO MA, MOLINA S, CIRUGEDA A, SANCHEZ-TOMERO JA, CASTRO MJ, CASTRO MA, VARA F.
Vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in peritoneal dialysis effluent.
J Nephrol 2001, 14:270-274.
- 21 - MARGETTS P, CHURCHILL D.
Acquired ultrafiltration dysfunction in peritoneal dialysis patients.
J Am Soc Nephrol 2002, 13:2787-2794.
- 22 - DAVIES SJ, PHILLIPS L, NAISH PF, RUSSEL GI.
Peritoneal glucose exposure and changes in membrane solute transport with time on peritoneal dialysis.
J Am Soc Nephrol 2001, 12:1046-1051.
- 23 - DE VRIESE AS, MORTIER S, LAMEIRE NH.
What happens to the peritoneal membrane in long-term peritoneal dialysis ?
Perit Dial Int 2001, 21(suppl 3):s9-18.

- 24 - SELGAS R, BAJO MA, CASTRO MJ, del PESO G, AGUILERA A, FERNANDEZ-PERPEN A, CIRUGEDA A, SANCHEZ-TOMERO JA.
Risks factors responsible for ultrafiltration failure in early stages of peritoneal dialysis.
Perit Dial Int 2000, 20:631-636.
- 25 - SMIT W, LANGEDIJK M, SCHOUTEN N et al.
A comparison between 1,36 % and 3,86 % glucose dialysis solution for the assessment of peritoneal membrane function.
Perit Dial Int 2000, 20:734-741.
- 26 - AGRAWAL A, NOLPH KD.
Management of high peritoneal transporters.
Perit Dial Int 2000, 20(suppl 2): s160-165.
- 27 - KREDIET RT.
Dialysate cancer antigen 125 concentration as marker of peritoneal membrane status in patients treated with chronic peritoneal dialysis.
Perit Dial Int 2001, 21:560-567.
- 28 - WONG TY, SZETO CC, LAI KB, LAM CW, LAI KN, LI PK.
Longitudinal study of peritoneal membrane function in continuous ambulatory peritoneal dialysis : relationship with peritonitis and fibrosing factors.
Perit Dial Int 2000, 20:679-685.
- 29 - ZWEERS MM, STRUIJK DG, SMIT W, KREDIET RT.
Vascular endothelial growth factor in peritoneal dialysis : a longitudinal follow-up.
J Lab Clin Med 2001, 137:125-132.
- 30 - PECOITS-FILHO R, ARAUJO MR, LINDHOLM B, STENVINKEL P, ABENSUR H, ROMAO JE Jr, MARCONDES M, DE OLIVEIRA AH, NORONHA IL.
Plasma and dialysate IL-6 and VGEF concentrations are associated with high peritoneal solute transport rate.
Nephrol Dial Transplant 2002, 17:1480-1486.
- 31 - De VRIESE AS, TILTON RG, STEPHAN CC, LAMEIRE N.
Vascular endothelial growth factor is essential for hyperglycemia-induced structural and functional alterations of the peritoneal membrane.
J Am Soc Nephrol 2001, 12:1734-1741.
- 32 - KREDIET R, MUJAIS S.
Use of icodextrine in high transport ultrafiltration failure.
Kidney Int 2002, 62(suppl 81):s53-61.
- 33 - DOUMA E, HIRALALL K, de WAART D et al.
Icodextrine with nitroprusside increases ultrafiltration and peritoneal transport during long CAPD dwells.
Kidney Int 1998, 53:1014-1021.
- 34 - ATES K, NERGLZOGLU G, KEVEN K et al.
Effects of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients.
Kidney Int 2001, 60:767-776.
- 35 - RODRIGUEZ CARMONA A, FONTAN P.
Sodium removal in patients undergoing CAPD and Automated Peritoneal Dialysis.
Perit Dial Int 2002, 22:705-713.

- 36 - DE ALVARO F, CASTRO MJ, DAPENA F, BAJO MA, FERNANDEZ-REYES M, ROMERO JR, JIMENEZ C, MIRANDA B, SELGAS R.
Peritoneal resting is beneficial in peritoneal hyperpermeability and ultrafiltration failure.
Adv Perit Dial 1993, 9:56-61.
- 37 - RODRIGUES A, CABRITA A, MAIA P, GUIMARAES S.
Peritoneal rest may successfully recover ultrafiltration in patients who develop peritoneal hyper permeability with time on continuous peritoneal dialysis.
Adv Perit Dial 2002, 18:78-80.
- 38 - KAWAGUCHI Y, KAWANISHI H, MUJAIS S, TOPLEY N, OREOPOULOS DG.
Encapsulating peritoneal sclerosis : definition, etiology, diagnosis, and treatment.
International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis.
Perit Dial Int 2000, 20(suppl 4): s 43-55.
- 39 - YAMAMOTO R, NAKAYAMA M, HASEGAWA et al.
High transport membrane is a risk factor for encapsulating peritoneal sclerosis developing after long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis treatment.
Adv Perit Dial 2002, 18:131-134.