



# Biocompatibilité et solutions de dialyse péritonéale

D. MAURICE - Ch. CAMPOS - Infirmiers Conseil BAXTER - 78 - MAUREPAS

En ce début de 3<sup>ème</sup> millénaire il nous est apparu important de faire un point sur la biocompatibilité des solutions de dialyse péritonéale. Depuis plus de 10 ans déjà, les patients hémodialysés disposent du tampon bicarbonate et il ne viendrait plus à l'idée du néphrologue d'hémodialyser un patient avec un tampon acétate. Depuis l'an 2000 et la commercialisation de la solution Physioneal, le tampon bicarbonate est enfin disponible en dialyse péritonéale.

Mais en quoi des solutions déjà existantes comme Dianeal PD4, Nutrineal ou Extraneal peuvent-elles présenter des critères de biocompatibilité ? C'est ce que nous développerons dans cette présentation.

Au cours des sessions éducatives de l'industrie lors de la réunion nationale AFIDTN de Nantes, nous avons choisi d'aborder ce sujet de façon interactive : nous avons interviewé 80 infirmières à l'aide d'un questionnaire axé sur la biocompatibilité, et la dialyse péritonéale. En voici l'analyse, complétée de nos explications et commentaires.

## DÉFINITION DE LA BIOCOMPATIBILITÉ EN DIALYSE PÉRITONÉALE

Voici deux définitions de la biocompatibilité :

- Définition générale de la "Consensus Conference on Biocompatibility" en 1994 : "...capacité d'un matériel, dispositif ou système à agir **sans réponse nuisible statistiquement significative de l'hôte** au cours d'une application spécifique".
- Définition appliquée à la DP formulée par Di Paolo\* en 1995 : "...capacité d'éviter la modification des **caractéristiques anatomiques et fonctionnelles du péritoine** au cours du temps".

\* Di Paolo N, Gardsi G, Petrini G, Traversani L, Rossi P. "Peritoneal dialysis solution biocompatibility testing in animals". *Perit. Dial. Int* 1995 ; 15 : S61-70.

Quels peuvent être les paramètres physico-chimiques d'une solution de dialyse péritonéale impliqués dans sa biocompatibilité ?

✓ **Caractères physico-chimiques des solutions qui entrent en compte dans la biocompatibilité :**

- le pH
- le tampon
- le glucose :
  - \* effets métaboliques
  - \* hyperosmolarité
  - \* produits de dégradation du glucose

Que peut-on concrètement attendre d'une solution de Dialyse Péritonéale présentant une meilleure biocompatibilité ?

Qu'apporte au patient une solution biocompatible ?

- Préservation de la membrane péritonéale
- Réduction des péritonites
- Augmentation de l'UF
- Augmentation de l'observance
- Allongement de la survie sur la technique

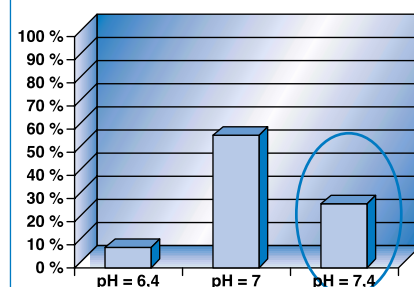
## LES SOLUTIONS DE DIALYSE PÉRITONÉALE ET LA BIOCOMPATIBILITÉ

### PHYSIONEAL

Physioneal est la première solution de dialyse péritonéale à base de bicarbonate et avec pH physiologique.

Voici les réponses à la question : quel est le pH physiologique ?

Quel est le pH physiologique de notre organisme

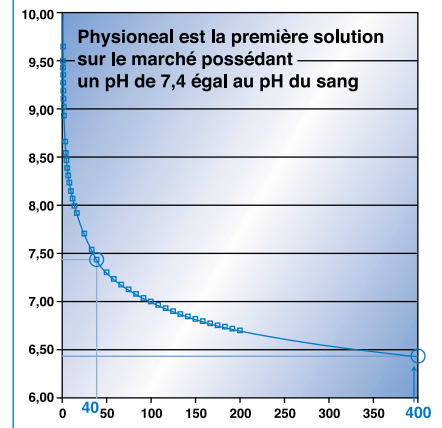


A noter que 55 % des infirmières interviewées ont répondu pH = 7 alors que la valeur physiologique est de 7.4. Nous vous rappelons qu'une très faible variation du pH (ex. de 7.4 à 7) met en danger la vie des patients.

### Le pH physiologique = 7,4

La différence entre un pH de 6,4 et de 7,4 suit une échelle logarithmique.

L'augmentation du pH de 6,4 à 7,4 entraîne une réduction de l'acidité (concentration des ions hydrogènes) d'un facteur 10.



La différence entre 6.4 et 7.4 peut ne pas sembler importante, alors qu'elle l'est : en effet, le pH est une dimension logarithmique.

Cela signifie que pour passer d'un pH de 6.4 à 7.4 c'est-à-dire d'augmenter le pH d'une unité, il faut diminuer l'acidité, c'est-à-dire la concentration en ions H\*, d'un facteur 10.

Dans la solution Physioneal, ce pH 7.4 est obtenu grâce au tampon bicarbonate.

### Physioneal et biocompatibilité

- pH physiologique 7,4
- Tampon bicarbonate physiologique
- pCO2 physiologique
- Diminution des taux de produits de dégradation du glucose (PDG)

Plusieurs tampons ont déjà été utilisés en dialyse péritonéale. En voici un rappel historique :

### Solutions de DP : substances tampons

- Rôle du tampon : neutraliser l'acidose métabolique de l'IRC
  - Nature
  - Concentration idéale

	TAMPONS		
	Acétate	Lactate	Bicarbonate
Concentration (mmol/l)	35 - 45	35 - 40	15 lactate/25 Bicar
Avantages	Activité bactériostatique	Bon contrôle de l'acidose	+ physiologique pH physiologique
Inconvénients	Pertes UF Peritonites sclérosantes Arrêt commercialisation	pH = 5 - 5,5 Bio incompatibilité relative	Fabrication difficile Précipitation du carbonate de Ca et Mg

Le pH physiologique 7.4 du Physioneal est un élément essentiel pour la préservation de l'intégrité du mésothélium péritonéal :

#### Physioneal et biocompatibilité

- PHYSIONEAL est la première solution proposant un pH physiologique à 7,4 et un taux de bicarbonate physiologique.
  - PHYSIONEAL respecte l'environnement naturel des cellules péritonéales se traduisant par une biocompatibilité améliorée, prouvée par des études in vitro et ex vivo\* : additif aux RCP de l'AMM en août 2000.
- “Des études in vitro et ex vivo ont montré une amélioration des indicateurs de biocompatibilité avec Physioneal® par rapport aux solutions standard tamponnées par du lactate”.
- PHYSIONEAL diminue, par rapport aux solutions lactate standard, de manière significative la sensation désagréable lors de l'injection\*\*.

\* Mackensie R., JASN, 9:1499-1509, 1998, Topley N., JASN, 10, 230A (A1169), 1999  
 \*\* Mactier RA KI, 53, 1061-1067, 1998

Physioneal participe également au confort et à la qualité de vie du patient :

\* En diminuant les phénomènes de douleur à l'injection/stase, grâce à l'effet bicarbonate/pH physiologique.

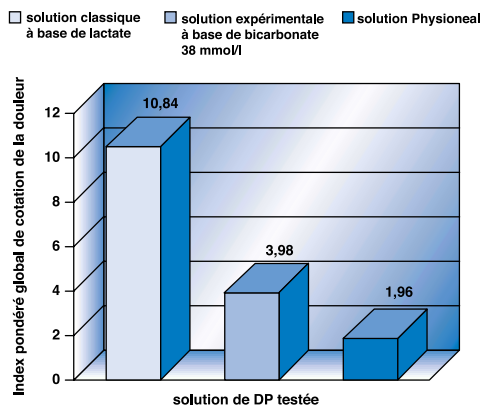
#### Physioneal : diminution de la douleur à l'injection

- Groupe de 18 patients ayant des problèmes de douleur à l'injection
- Utilisation du Questionnaire McGill\*\*, questionnaire validé sur la douleur
- Mesure du total de douleur pondérée avec 3 solutions : Physioneal (bicar/lactate ; solution à lactate 5,5 et bicarbonate pur à 38 mmol/l) :

#### Résultats :

1. Les 2 solutions de bicarbonate réduisent significativement la douleur.
2. Physioneal est plus efficace pour réduire la douleur que la solution au bicarbonate 38 mmol/l

Questionnaire d'évaluation de la douleur de McGill :  
 Index pondéré global de cotation de la douleur



\* Mactier RA KI, 53, 1061-1067, 1998  
 \*\* Melzack R. The McGill Pain Questionnaire : Major Properties and Scoring Methods. Pain : 1,277-299, 1975

\* En apportant un confort général aux patients ne manifestant pas de douleur au préalable.

#### Physioneal : expérience positive des patients

Les patients ont indiqué spontanément\* les effets suivants sous Physioneal :

- Sensation désagréable moins forte lors de l'infusion.
- Moins de nausées.
- Meilleur appétit.
- Meilleur contrôle de l'humeur.
- Plus d'énergie.
- Moins d'agitation.
- Sensation plus forte de bien-être.

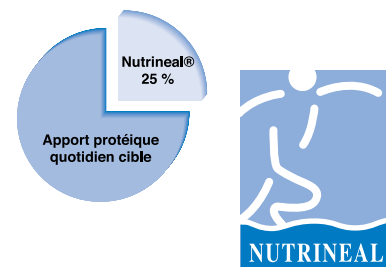
\* Documenté dans l'étude phase 3 Partie du dossier d'AMM.

#### NUTRINEAL

Cette solution est avant tout indiquée en tant que complément nutritionnel pour les patients dénutris. L'agent osmotique traditionnel, le glucose, a été remplacé par des acides aminés, constituants des protéines.

#### Quels sont les apports de Nutrineal ?

- Nutrineal est une solution de DP constituée d'acides aminés (a.a.) naturellement présents dans l'organisme.
- Dans cette solution, les a.a. remplacent le glucose. Après 6 h de stase, 80 % des a.a. de la solution sont absorbés.
- En un seul échange, Nutrineal peut garantir 25 % de l'apport protéique quotidien cible (qui est de 1,2 g de protéine par kg et par jour).
- C'est un apport adapté aux besoins de l'IRC (a.a. essentiels), par voie IP et sans apport de phosphore.



D'un point de vue biocompatibilité, Nutrineal a la particularité d'être la seule solution de dialyse péritonéale ne contenant pas de glucose.

### Lequel de ces dialysats ne contient pas de glucose ?

	Physioneal	DianealPD4	Dianeal PD1	Nutrineal	Extraneal
indication	- solution de base	- solution de base	- solution de base	- malnutrition - diminution de la charge en glucose	- perte d'UF - diminution de la charge en glucose
formulation en mmol/l (spécificités)	Ca = 1,25 Mg = 0,25 Bicarbonate = 25 Lactate = 15	Ca = 1,25 Mg = 0,25 Lactate = 40	Ca = 1,75 Mg = 0,75 Lactate = 35	Ca = 1,25 Mg = 0,25 Lactate = 40	Ca = 1,25 Mg = 0,25 Bicarbonate = 25 Lactate = 15
agent osmotique	Glucose de 1,36 % à 3,86 %	Glucose de 1,36 % à 3,86 %	Glucose de 1,36 % à 3,86 %	Acides aminés à 1,1 %	Icodextrine à 7,5 %

Le glucose est l'agent osmotique le plus courant à ce jour, mais il est à l'origine de plusieurs facteurs de bio-incompatibilité :

### Le Glucose en DP

#### Avantages du glucose

- le premier utilisé, le mieux connu,
- relativement sûr (molécule reconnue par l'organisme),
- facilement métabolisé,
- nutriment, source d'énergie,
- protéines mieux assimilées si associées à du glucose (source d'énergie),
- peu coûteux.

#### Inconvénients du glucose

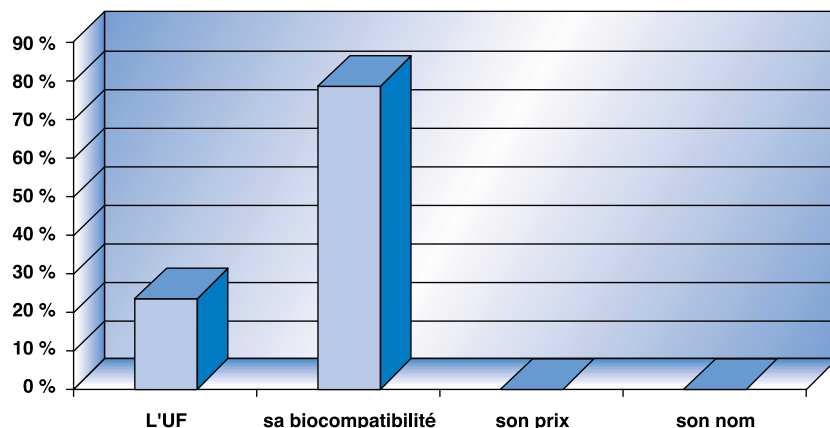
- rapidement absorbé par le péritoine : 60 à 80 % du glucose de la poche est absorbé après 6 heures de stase,
- peut diminuer l'appétit,
- absorption quotidienne de 100 à 300 g = risques :  
d'hyperglycémie  
d'obésité  
d'hyperinsulinémie  
d'hyperlipidémie
- hyperosmolarité = effet abrasif sur le mésothélium péritonéal,
- bio-incompatibilité par libération de PDG pendant la stérilisation à l'autoclavage.

Rappelons enfin que la solution Nutrineal présente un pH de 6,7, valeur significativement supérieure à celle des solutions glucosées sans bicarbonate.

### EXTRANEAL

Voici les réponses à la question : pour vous, le plus important dans une solution de Dialyse Péritonéale, c'est ?

### Pour vous, le plus important dans une solution de DP, c'est ?

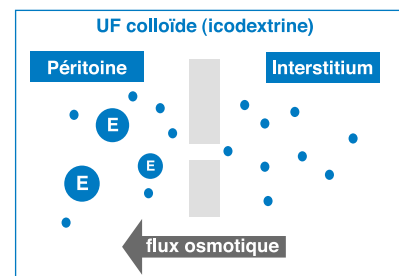
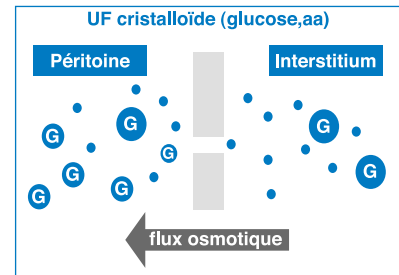


L'ultrafiltration est mentionnée par 25 % des infirmières interrogées comme étant le critère important.

Depuis 1997 est disponible Extraneal, la solution de stase longue.

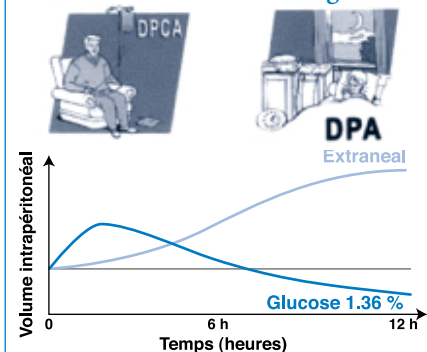
### Extraneal : mécanisme d'ultrafiltration

- Agent osmotique alternatif au glucose
- Réponse aux pertes d'UF péritonéale
- Obtention d'une UF après 6 heures de stase
- Pas d'hyperinsulinémie
- Diminution de la charge glucosée
- Premier agent osmotique colloïde
- Solution de DP iso-osmolaire
- Ultrafiltration prolongée
- Bonne tolérance clinique et péritonéale



Extraneal permet d'obtenir des ultrafiltrations positives au-delà de 6 heures de stase, en DPCA (stase de nuit) comme en DPA (stase de jour) :

### Extraneal : profils d'ultrafiltration La solution de stase longue



Par l'absence de glucose dans sa composition et une formulation à 7,5 % d'Icodextrine, Extraneal est une solution parfaitement iso-osmolaire avec le plasma. Cette iso-osmolarité garantit une moindre agressivité envers le mésothélium péritonéal.

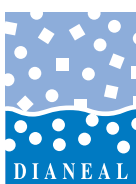
Enfin, l'utilisation d'Icodextrine comme agent osmotique alternatif au glucose permet de diminuer la charge en glucose de la solution et la formation de produits de dégradation du glucose.

### DIANEAL PD4

La solution Dianeal PD4 a été formulée pour les raisons suivantes :

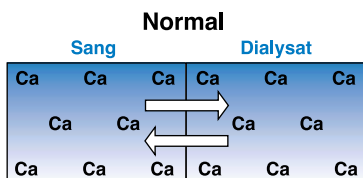
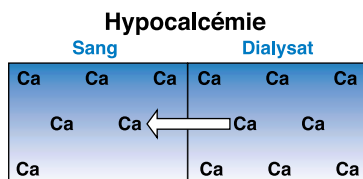
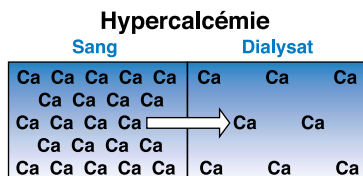
#### Dianeal PD4 : la solution logique

- Plus grande flexibilité pour la prescription de CaCO<sub>3</sub> (carbonate de calcium) et Vitamine D.
- Meilleur contrôle du phosphore.
- Diminution du risque d'hypercalcémie
- Correction de l'acidose



La concentration en calcium de la solution Dianeal PD4 est de 1,25 mmol/l : cette concentration est équivalente à la calcémie physiologique.

#### Dianeal PD4 : régulation de la calcémie

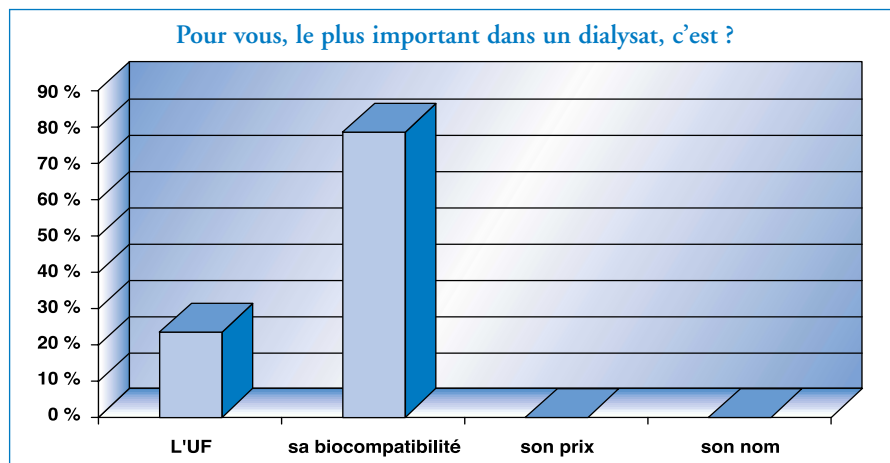


Dialysats à 1,25 mmol/l de Ca pour le contrôle de la balance phosphocalcique : Dianeal PD4 ou Pysionéal

A noter qu'une autre concentration formulée à 1,75 mmol/l est disponible pour les patients nécessitant une supplémentation en calcium : Dianeal PD1.

## CONCLUSION

Rappelons la réponse à la question posée lors des interviews : le plus important pour vous dans une solution de dialyse, c'est ?



Avec quasiment 90 % des voix exprimées en réponse à la question "pour vous le plus important dans une solution de DP, c'est ?", c'est la biocompatibilité de la solution de DP qui est importante pour les infirmières.

N'oublions pas que le patient reçoit environ 3000 litres de dialysat par an ! La biocompatibilité de la solution de DP, sous tous ses aspects, est un sujet important.

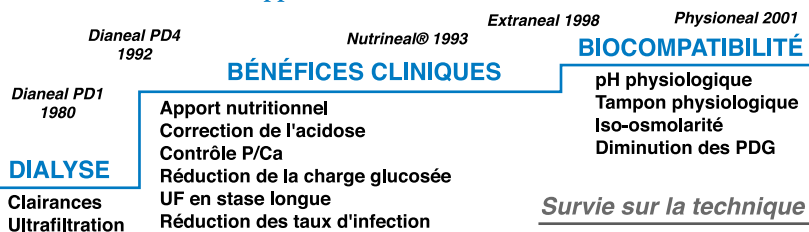
Voici en conclusion les différents paramètres de biocompatibilité de notre gamme de solutions :

#### Famille NEAL et Biocompatibilité

	Dianeal	Physionéal	Nutrineal	Extraneal
pH	5,5	7,4	6,7	5,5
Tampon (mmol/l)	Lac35 / 40	Bicarb. 25 Lactate 15	Lac 40	Lac 40
Agent osmotique	Glucose (1,36 - 2,27 - 3,86 %)	Glucose (1,36 - 2,27 - 3,86 %)	AA (1,1 %)	Icodextrine (7,5 %)
Osmolarité (Mosm/L)	340/390/480	340/390/480	365	284
PDG (Produits de dégradation du glucose)	+	↓	0	↓

La solution idéale n'existe pas encore, mais en quelques années d'énormes progrès ont été réalisés. Ces progrès visent avant tout à améliorer la survie sur la technique et le confort du patient en DP.

#### Le développement des solutions de DP Baxter



La gamme actuelle de solutions de DP Baxter permet d'individualiser la prescription pour répondre aux besoins des patients en terme d'objectifs thérapeutiques (dialyse et bénéfices cliniques). L'utilisation de ces solutions, seules ou combinées, permet également d'optimiser la biocompatibilité du traitement pour une meilleure qualité de vie et une meilleure survie du patient en dialyse péritonéale.