

## Résumé • Summary

Le problème des modifications péritonéales observées chez certains patients traités au long cours par dialyse péritonéale (DP) est illustré dans ce travail par l'observation d'un homme traité tout d'abord pendant sept mois par dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) avant transplantation rénale, puis après rejet pendant quatre-vingt-six mois successivement par DPCA et par dialyse péritonéale automatisée (DPA). Deux épisodes de péritonite sont survenus au cours de ce traitement. Les symptômes (ascite, troubles digestifs, altération de l'état général, syndrome inflammatoire) sont apparus quatre mois après le début de la prise en charge en hémodialyse, un mois après l'ablation du cathéter de DP. Les autres étiologies potentiellement responsables de ce tableau (causes infectieuses, néoplasiques, hépatiques, etc.) ont été éliminées après un bilan étiologique exhaustif. Le diagnostic de péritonite sclérosante a été retenu et une corticothérapie instituée.

Les altérations tant morphologiques que fonctionnelles de la membrane péritonéale provoquées par un traitement prolongé par DP, leur détection en pratique courante sont revues ainsi que les facteurs étiologiques incriminés dans leur survenue et les mesures thérapeutiques proposées dans la littérature. Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathogéniques qui sont responsables de ces altérations permet d'espérer, à l'avenir, la prévention de leur apparition, en particulier par le développement de dialysats ayant une meilleure biocompatibilité.

Mots clés : Péritonite sclérosante – Dialyse péritonéale – Perte d'ultrafiltration – Produits avancés de la glycosylation.

The case presented in this study illustrates the peritoneal changes observed in long-term peritoneal dialysis (PD) patients. This male patient was on peritoneal dialysis (CAPD) for seven months before and 86 months after renal transplantation. Two episodes of peritonitis occurred during that time. The patient developed symptoms (ascites, gastro-intestinal disturbances, deteriorating general condition, inflammatory syndrome) four months after starting hemodialysis, one month after ablation of the PD catheter. Other potential causes (infection, malignancy, hepatitis, etc.) of these symptoms were ruled out following an exhaustive etiological work-up. A final diagnosis of sclerosing peritonitis was made, and the patient was started on corticosteroid therapy.

Both morphological and functional alterations of the peritoneal membrane associated with long term PD and the detection of such alterations in everyday practice are reviewed here, along with possible etiological factors and therapeutic measures discussed in the literature. A better understanding of the pathophysiological mechanisms underlying these alterations would make it possible to develop preventive measures, such as more biocompatible dialysates.

Key words: Sclerosing peritonitis – Peritoneal dialysis – Ultrafiltration failure – Advanced glycosylation end-products.

## ■ Cas clinique

M. B., âgé de 35 ans, est hospitalisé dans le service en avril 2000 pour l'exploration d'une ascite associée à un syndrome inflammatoire.

Ce patient a une insuffisance rénale chronique (IRC) connue depuis l'enfance, secondaire à une uropathie malformative (méga-uretères avec reflux vésico-urétéral bilatéral). Cette IRC étant arrivée au stade terminal en septembre 1988, un traitement par dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) a été débuté et poursuivi pendant sept mois jusqu'en avril 1989, date à laquelle le patient a été transplanté. Du fait d'un rejet chronique, la DP a été reprise en octobre 1992 en attente d'une deuxième greffe (groupe O +, anticorps anti-HLA positifs à 60%).

La clairance totale de la créatinine et le KT/V de l'urée hebdomadaires ont été évalués semestriellement et le protocole de dia-

lyse péritonéale (tableau I) a été modifié, lorsque cela était nécessaire, de manière à maintenir des critères d'épuration satisfaisants ( $KT/V \geq 2$ ; clairance de la créatinine hebdomadaire  $\geq 70$  l/sem/ $1,73$  m<sup>2</sup>). Le patient a été traité d'abord en DPCA, puis en dialyse péritonéale automatisée (DPA) à partir d'avril 1996. Les caractéristiques de la membrane péritonéale (tableau II) ont été suivies semestriellement (test de perméabilité péritonéale avec deux litres de dialysat à 3,86% de glucose; mesure des concentrations de l'urée, de la créatinine, du sodium et du glucose dans le plasma (P) et dans le dialysat (D) après 0, 60, 120, 180 et 240 minutes de stase; calcul du rapport (D/P) de l'urée, de la créatinine, du sodium et du rapport D/Do du glucose aux différents temps de stase; mesure de l'ultrafiltration obtenue après une stase de 4 heures). Les solutions de DP utilisées ont toujours été des solutions à 1,36% et 3,86% de glucose avec pour tampon le lactate (Dianeal®, Laboratoires Baxter), associées à partir de

Tableau I : Modalités du traitement par dialyse péritonéale de 1992 à 1999.

	10/92	03/93	12/93	12/94	12/95		04/96	12/96	12/97	12/98	10/99
	DPCA 4 échanges	DPCA 5 échanges	DPCA 4 échanges	DPCA 4 échanges	DPCA 4 échanges		DPCO DPA 10 heures + 2 échanges/jour	DPCO DPA 10 heures + 2 échanges/jour	DPCO DPA 10 heures + 2 échanges/jour	DPCO DPA 10 heures + 2 échanges/jour	DPCO DPA 10 heures + 2 échanges/jour
G 1,36%	4 x 2 l	5 x 2 l	4 x 2 l	3 x 2,5 l	3 x 2,5 l	nuit	15 l	15 l	15 l		
G 3,86%			1 x 2 l	1 x 2 l	1 x 2 l			3 l	0 à 5 l	3 à 5 l	
Nutrineal						jour			2,5 l		
G 1,36%							2 + 2,5 l	2,5 l			
G 3,86%								2 l	2 l		

DPCA : dialyse péritonéale continue ambulatoire ; DPCO : dialyse péritonéale continue optimisée ; DPA : dialyse péritonéale automatisée.

février 1998 à un échange de 2,5 litres de dialysat à 1,1% d'acides aminés (Nutrineal®, Laboratoires Baxter), sans utilisation de spray pour stériliser les connexions.

L'évolution a été émaillée de deux infections péritonéales rapidement résolutes, la première en août 1997 à *Escherichia coli*, la seconde à *Pasteurella multocida* (probable contamination des lignes de DPA par griffure de chat) en mars 1998, avec un total de six jours d'hypercellularité (> 100 leucocytes /mm<sup>3</sup>) de l'effluent péritonéal.

Tableau II : Caractéristiques de la membrane péritonéale.

	03/93	12/93	12/94	12/95	01/97	09/98	03/99	10/99
UF (ml) à 4 heures	700	1100	800	700	800	850	500	300
D/P créat à 4 heures	0,88	0,75	0,75	0,73	0,77	0,96	0,97	0,97
D/D0 glucose à 4 heures	0,15	0,3	0,26	0,28	0,28	0,23	0,23	0,22
Type de perméabilité	H	MH	MH	MH	MH	H	H	H
CA 125 (UI/ml) NI : 24 ± 10								14

MH : perméabilité moyennement élevée ; H : perméabilité élevée.

Une hyperperméabilité franche (tableau II) et une altération du transport péritonéal transcellulaire de l'eau (Fig. 1) ont été constatées à partir de septembre 1998. En raison d'une diminution des capacités d'ultrafiltration péritonéale, des difficultés à maintenir un état hydrosodé correct (œdèmes intermittents des membres inférieurs, pression artérielle insuffisamment contrôlée malgré une plurithérapie anti-hypertensive) sont apparues en juin 1999. Une fistule artério-veineuse huméro-céphalique droite a été constituée et l'hémodialyse a été débutée le 8 décembre 1999. Le patient pesait alors 85 kg, était apyrétique, en bon état général, l'hémoglobine était à 11g/100 ml sous 50 UI/kg/semaine d'Eprex®, l'albuminémie à 37 g/l. Afin d'éviter un arrêt

brutal de la DP, une séance hebdomadaire de dialyse péritonéale automatisée nocturne a été poursuivie pendant trois mois et demi jusqu'au 24 février 2000, date à laquelle l'ablation du cathéter de DP a été réalisée. Un scanner abdominal effectué auparavant (cavité péritonéale remplie de dialysat après opacification du tube digestif) avait montré une distribution harmonieuse des anses digestives, sans anomalie de leurs parois.

Un mois plus tard, fin mars 2000, sont apparues une altération de l'état général avec fièvre oscillante entre 37°5 et 39°C, une diarrhée intermittente, des nausées et parfois des vomissements, des douleurs abdominales ainsi qu'une volumineuse ascite exsudative (protides: 41 g/l; 690 éléments dont 90% de polynucléaires neutrophiles non altérés; les cultures sont restées négatives). Le trajet de la fistule artério-veineuse était propre et non inflammatoire. L'auscultation cardiaque notait un souffle holosystolique endapexien. Il existait un syndrome inflammatoire (C-réactive protéine à 200 mg/l) sans hyperleucocytose, une anémie importante (hémoglobine: 7 g/100 ml) malgré l'augmentation des doses de r-HuEPO (150 UI /kg/semaine d'Eprex®). Le bilan hépatique (SGOT, SGPT, phosphatases alcalines) ainsi que l'amylasémie et la lipasémie étaient normaux. Le fibrinogène plasmatique était à 12 g/l, l'albuminémie à 25 g/l. L'intra-dermo-réaction à la tuberculine était négative ainsi que les sérologies virales de l'hépatite C et du VIH, le patient avait un taux protecteur d'anticorps anti-Hbs. Toutes les hémocultures sont restées négatives ainsi que les recherches de Bacille de Koch dans les crachats et le liquide d'ascite. L'échographie cardiaque trans-

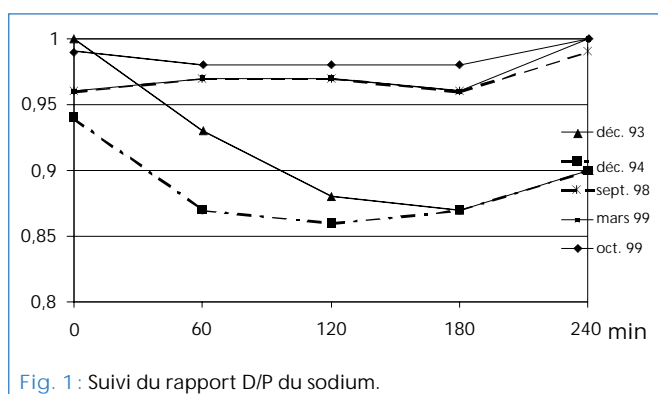


Fig. 1 : Suivi du rapport D/P du sodium.

thoracique retrouvait une cardiopathie hypertrophique, il n'existait pas de valvulopathie significative, en particulier aucune végétation valvulaire à l'échocardiographie transœsophagienne. Le scanner abdomino-thoracique ne montrait aucune adénopathie, le foie et le pancréas étaient normaux. L'existence d'une ascite abondante non cloisonnée était confirmée. Il était noté un épaississement de la paroi du jéjunum et des premières anses iléales à l'origine d'un aspect subocclusif du grêle. La coelioscopie, pratiquée le 27 avril 2000, montrait des adhérences entre les anses grêles et l'épiploon ainsi qu'avec le péritoine pariétal. Les biopsies péritonéales (péritoine pariétal et épiploon) ont montré une disparition de la bordure mésothéliale et un épaississement fibreux du tissu sous-mésothélial. Le parenchyme hépatique (biopsie transjugulaire) était de structure normale, sans granulome épithélioïde. La coloration de Ziehl était négative au niveau des biopsies hépatiques et péritonéales.

Au terme de ce bilan, le diagnostic de péritonite sclérosante a été retenu. En l'absence d'amélioration de la symptomatologie avec même majoration de l'épanchement péritonéal qui paraissait cloisonné au scanner du 15 mai 2000, une corticothérapie (0,5 mg/kg/jour) a été débutée. L'apyrexie a été obtenue en quelques jours avec amélioration progressive de l'état général, disparition de l'ascite, des troubles digestifs, du syndrome inflammatoire (C-réactive protéine à 65 mg/l le 30 mai 2000, 4 mg/l le 13 juillet 2000) et de la résistance à la r-HuEPO (Hb: 13,8 g/100 ml sous 50 UI /kg/semaine d'Eporex®). Le scanner abdominal du 13 juillet 2000, a montré la disparition de l'ascite avec persistance néanmoins d'un épaississement de la paroi des anses jéjunales sans syndrome occlusif. La corticothérapie a alors été diminuée progressivement, puis arrêtée fin novembre 2000.

## ■ Discussion

Depuis 1978, l'expérience acquise ainsi que les améliorations techniques (systèmes déconnectables, cycleurs de DP automatisée de 2<sup>e</sup> génération, utilisation d'agents osmotiques autres que le glucose) ont contribué à un large essor de la DP dans le monde. La survie technique de ce traitement s'est parallèlement allongée et atteint 55 à 70% à cinq ans dans les séries les plus récentes colligées par Davies.<sup>1</sup> Le devenir à long terme de la membrane péritonéale, utilisée quotidiennement comme surface d'échange entre le sang et le dialysat, pendant des périodes de plus en plus longues, chez un nombre de patients de plus en plus important, reste une source de préoccupation pour les néphrologues, en raison de l'augmentation de la prévalence des péritonites sclérosantes (PS) dans certaines séries récemment

publiées<sup>2-6</sup> et du pronostic particulièrement péjoratif de leur forme la plus sévère, la péritonite sclérosante encapsulante (PSE).<sup>7</sup> Les altérations fonctionnelles et morphologiques de la membrane péritonéale observées chez certains patients traités au long cours par DP, font l'objet de ce travail.

La prévalence de la PS varie de 0,3 à 4% dans la littérature récente (tableau III). Elle dépend notamment des critères diagnostiques retenus, de la population étudiée en terme de durée du traitement par DP et d'exhaustivité du suivi après arrêt de la DP et passage en hémodialyse ou transplantation. La plupart des cas rapportés de PS surviennent après deux à cinq ans de traitement par DP. La PS semble en fait exceptionnelle lorsque la durée de traitement est inférieure à deux ans. L'augmentation du pourcentage des patients traités par DP pendant plus de quatre ans, conséquence des améliorations technologiques, explique vraisemblablement l'augmentation de l'incidence des PS dans les séries les plus récentes. Ainsi dans l'étude australienne,<sup>3</sup> l'incidence annuelle des PS a augmenté au cours de la période 1990-1994 par rapport à la période 1980-1989 (4,2 versus 1,9 pour 1000 années-patient), parallèlement le pourcentage de patients traités par DP pendant plus de quatre ans avait augmenté de 6% en 1984 à 12% en 1994. La prévalence de la PS était, dans cette série, de 1,9% chez les patients traités par DP depuis plus de deux ans et de 6,4, 10,8 et 19,4% chez les patients traités par DP depuis, respectivement, cinq, six et huit ans.

### ● Tableau clinique

Les signes cliniques d'atteinte péritonéale sont en règle tardifs. Leur installation est habituellement insidieuse, souvent dans les suites d'une péritonite grave. Le tableau peut associer des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements, une perte de poids et parfois la présence de sang dans le dialysat effluent (8% des cas dans la série australienne).<sup>3</sup> Ces signes peuvent également apparaître alors que la DP a été arrêtée, dans un délai variant de deux à dix-huit mois dans l'étude de Nomoto,<sup>2</sup> de cinq à cinquante mois dans celle de Hendriks.<sup>8</sup> La survenue d'une ascite est alors fréquente, comme dans notre observation et dans cinq des six cas survenant après arrêt de la DP dans le travail de Hendriks.<sup>8</sup> L'apparition de signes d'occlusion du grêle traduit habituellement une atteinte sévère qui peut progresser vers une occlusion complète avec risque de malabsorption et de dénutrition. Le délai entre l'apparition des premiers signes cliniques et la confirmation du diagnostic varie de quelques semaines à cinq à quinze mois selon les cas rapportés.

Tableau III: Incidence et prévalence des péritonites sclérosantes dans la littérature.

	Nombre de patients	Période	Critères Δg	Prévalence	Incidence annuelle	Incidence péritonite chez les patients avec PS
Rigby <sup>3</sup>	7374	1978-1994	PSE	0,7%	0,9-5/1000	1 épisode/12 mois/patient
Nomoto <sup>2</sup>	6923	1980-1994	PSE	0,9%	0-4,3/1000	1 épisode/20 mois/patient
Hendriks <sup>8</sup>	407	1979-1995	PS		3,5/1000	1 épisode / 9 mois/patient*
Afthentopoulos <sup>4</sup>	1288	1977-1997	PS	0,54%	0,37/1000	1 épisode / 15 mois patient*
Selgas <sup>5</sup>	325	1980-1997	PS	3%		

\* Incidence non différente de celle observée chez les patients n'ayant pas développé de PS.

Les signes radiologiques sont inconstants, leur absence ne permet en aucun cas de récuser le diagnostic de PS.<sup>9</sup> Des calcifications péritonéales, dont la signification pathologique demeure incertaine, peuvent être mises en évidence sur l'abdomen sans préparation et/ou au scanner abdominal, de même que la présence de niveaux hydro-aériques en cas d'occlusion. A l'échographie, une image en cocarde tri-lamellaire (couche anéchogène en sandwich entre deux images échogènes), traduisant l'épaississement de la membrane péritonéale ou l'existence d'une membrane recouvrant la paroi digestive, serait un signe relativement précoce. Elle a été notée dans cinq des onze cas de PS rapportés par Campbell.<sup>9</sup> Cet aspect pourrait être plus facile à mettre en évidence lorsqu'il existe une ascite. Des adhérences des anses digestives à la paroi abdominale antérieure avec dilatation peuvent également être visualisées. Outre de petits foyers de calcifications, le scanner abdominal peut montrer des travées fibreuses cloisonnant la cavité péritonéale et lui donnant un aspect lobulé, un épaississement de la membrane péritonéale et, dans les formes de PSE, des anses digestives accolées au centre de la cavité abdominale enserrées par une gangue les recouvrant avec attraction postérieure sur un mésentère rétracté ainsi qu'un rétrécissement de la lumière digestive.<sup>9,11</sup> Dans notre observation, aucune anomalie n'a été retrouvée sur le scanner réalisé six semaines après le début de l'hémodialyse, bien qu'il ait été réalisé selon la technique recommandée par Krediet avec opacification digestive et cavité péritonéale remplie de dialysat.<sup>12</sup> Seul un épaississement de la paroi du jéjunum et des premières anses iléales à l'origine d'un aspect subocclusif du grêle a été constaté sur les scanners ultérieurs, ainsi que l'existence d'une ascite libre, puis cloisonnée.

L'apparition de modifications fonctionnelles péritonéales est probablement le signe le plus précoce et le plus constant d'altérations de la membrane péritonéale. La perte d'ultrafiltration (UF), dont la définition la plus communément admise est l'obtention d'une ultrafiltration nette inférieure à 400 ml après une stase intra-péritonéale pendant quatre heures de deux litres de dialysat à 3,86% de glucose,<sup>12,13</sup> est l'anomalie fonctionnelle la plus fréquemment observée chez les patients traités en DP au long cours. Dans une étude multicentrique réalisée chez des patients traités par DP depuis quatre ans et plus, la prévalence de la perte d'UF était de 38%.<sup>6</sup> Dans le travail de Heimbürger,<sup>14</sup> la prévalence était respectivement de 3% après un an et de 31% après six ans de traitement par DP. Dans une étude transversale, le groupe de Krediet<sup>15</sup> a retrouvé une prévalence de 23% de perte d'UF, la durée médiane du traitement par DP était plus importante dans le groupe avec que dans le groupe sans perte d'UF (37 versus 4 mois). La perte d'UF était la première cause de sortie de la technique dans l'étude japonaise de Kawaguchi<sup>16</sup> (23,5% des causes d'arrêt de traitement par DP pour l'ensemble des patients, 51% chez les patients traités par cette méthode de dialyse pendant six ans et plus).

Cette perte d'UF n'a été observée, au cours du suivi de notre patient, qu'après six ans de traitement par DP, en octobre 1999. Elle avait été précédée, un an plus tôt, par une augmentation de la perméabilité péritonéale (tableau II) et une altération du transport transcellulaire de l'eau (Fig. 1).

Des résultats contradictoires sur l'évolution longitudinale du transport des solutés chez les patients traités au long cours<sup>17</sup> ont été rapportés, certaines études faisant état d'une stabilité de la perméabilité péritonéale, d'autres d'une augmentation de la perméabilité suggérant une augmentation de la surface effective

d'échange.<sup>18</sup> Dans une étude de quatre-vingt-dix patients traités en DP, dont quarante-neuf pendant une période supérieure à cinq ans, Selgas<sup>5</sup> a montré une augmentation progressive, au cours du temps, du transfert de masse de la créatinine associée à une diminution de la capacité d'ultrafiltration quotidienne (de  $10,2 \pm 5,3$  au début de la DP à  $13 \pm 2,75$  ml/min après huit ans,  $p < 0,05$ ;  $1532 \pm 599$  à  $994 \pm 612$  ml/jour,  $p < 0,01$ ). Ces anomalies étaient cependant loin d'être constantes, puisque soixante et onze de ces quatre-vingt-dix patients, dont certains traités pendant plus de dix ans, n'avaient aucune modification de leur perméabilité péritonéale.

Une altération du transport transcellulaire de l'eau, mise en évidence par l'absence de diminution du rapport D/P du  $\text{Na}^+$  observée chez notre patient à partir de septembre 1998, a également été mise en évidence dans plusieurs observations de perte d'UF de la littérature.<sup>15,19,21</sup> Ce transport d'eau sans transport de sodium est lié au système des ultra-petits pores aquaporine dépendants de diamètre  $< 5 \text{ \AA}$  et explique la diminution de la concentration du  $\text{Na}^+$  dans le dialysat qui survient à la phase initiale d'un échange avec un dialysat à 3,86% de glucose. Les altérations de leur fonctionnement peuvent également être mises en évidence par l'absence de différence entre l'ultrafiltration obtenue après un échange de quatre heures à 1,36% de glucose (ne sollicitant que les pores intercellulaires) et un échange de quatre heures à 3,86% de glucose (sollicitant normalement à la fois les pores intercellulaires et transcellulaires).

Outre ces tests permettant d'évaluer la composante vasculaire de la membrane péritonéale, le suivi de la concentration du CA 125 dans le dialysat effluent a été proposé comme élément de surveillance du mésothélium chez les patients traités par DP.<sup>22</sup> Compte tenu du poids moléculaire de cette glycoprotéine de 220 000 daltons, le CA 125 présent dans l'effluent péritonéal semble en fait provenir essentiellement des cellules mésothéliales bordant la cavité péritonéale et non de son passage dans la cavité péritonéale à partir du sang circulant. Sa concentration dans l'effluent péritonéal est fonction du temps de stase, mais n'est influencée ni par la concentration en glucose ni par l'osmolarité du dialysat. Le taux de CA 125, mesuré dans des conditions standardisées, en dehors d'un épisode de péritonite, serait un bon reflet de la masse mésothéliale ou de son turn-over chez les patients traités par DP. Néanmoins, compte tenu de la variabilité importante inter-patients, l'interprétation d'un dosage isolé du CA 125 dans l'effluent péritonéal reste difficile; une baisse de ce taux chez un même patient au cours du suivi longitudinal serait par contre hautement évocatrice d'une diminution de la masse mésothéliale. Dans une étude longitudinale de trente et un patients traités par DP, suivis pendant plusieurs années, Ho-dac Pannekeet<sup>15</sup> a montré une diminution de la concentration péritonéale du CA 125 d'environ 2,2% par an. Ceci plaide en faveur d'une diminution de la masse cellulaire mésothéliale au cours du traitement par DP. Des concentrations extrêmement basses de CA 125 dans l'effluent péritonéal des patients ayant une PS ont été rapportées et concordent avec l'absence de mésothélium retrouvée au niveau des biopsies péritonéales chez ces patients.<sup>15,23,24</sup> L'utilisation d'autres marqueurs tels que les taux des phospholipides et de l'acide hyaluronique dans l'effluent péritonéal semble plus aléatoire, ceci étant probablement lié au fait que, à l'inverse du CA 125, ils ne sont pas sécrétés exclusivement par les cellules mésothéliales.

Lorsqu'il existe des anomalies cliniques et radiologiques importantes, associées à des anomalies de transport péritonéal, le diagnostic de PS est hautement vraisemblable et ne nécessite pas le recours à la chirurgie pour confirmation anatomique. Dans notre observation, où le tableau clinique était principalement dominé par une ascite inflammatoire et les signes radiologiques peu marqués, la cœlioscopie nous a permis d'exclure les autres causes d'ascite du dialysé, en particulier infectieuses et néoplasiques. Elle a retrouvé des adhérences intimes entre les anses grêles, l'épiploon et la paroi antérieure.

### ● Modifications morphologiques

Un large spectre de modifications morphologiques a été décrit chez les patients traités au long cours par DP.<sup>23,24</sup> Le remplacement du mésothélium par une bande acellulaire de collagène hyalinisé est l'anomalie morphologique la plus souvent rapportée. Cette anomalie peut ou non être associée à une fibrose interstitielle avec présence de fibroblastes activés, pouvant évoluer vers un processus de sclérose. Le processus de sclérose peut dans certains cas envahir la paroi intestinale et conduire à une fibrose murale. Dans sa forme extrême, le processus fibrosant évolue vers une péritonite encapsulante avec formation d'un cocon enserrant les anses digestives et entraînant un syndrome occlusif.

Le passage de l'un à l'autre des différents aspects pathologiques observés n'a été que rarement documenté histologiquement, mais semble probable.<sup>25</sup> Mateijsen et coll.<sup>26</sup> ont comparé les anomalies péritonéales observées chez onze patients ayant une PS (PS+) avec les données histologiques observées chez les patients non diabétiques de trois groupes contrôles chez lesquels une biopsie péritonéale avait été réalisée à la pose du cathéter de DP (n = 15), 2 à 25 mois (n = 7) ou 25 à 83 mois (n = 7) après le début du traitement par DP. La présence de lésions de fibrose, les dépôts de collagène de type IV et le nombre de myofibroblastes au niveau de l'interstitium étaient significativement plus marqués chez les patients PS+, les lésions augmentant en sévérité avec la durée de traitement par DP, la sclérose interstitielle n'étant, quant à elle, retrouvée que dans le groupe PS+. Le nombre des vaisseaux par champ, l'épaississement de la paroi vasculaire des petites artères et la dilatation des capillaires étaient plus importants dans le groupe PS+. Ces constatations plaident en faveur de l'hypothèse selon laquelle la PS serait le stade terminal d'un processus pathologique plus général se développant au niveau de la membrane péritonéale chez les patients traités au long cours par DP.<sup>25,26</sup> Les anomalies morphologiques, notamment les anomalies vasculaires avec néo-angiogenèse et dilatation des capillaires, pourraient expliquer les modifications fonctionnelles de transport péritonéal observées.

### ● Traitement

Il n'existe pas de consensus dans la littérature en ce qui concerne le traitement de la péritonite sclérosante.<sup>2,8,27-31</sup> L'arrêt précoce de la DP en cas de perte d'UF non réversible et l'ablation du cathéter de DP sont nécessaires. Néanmoins, le seul arrêt de la DP ne permet pas toujours de stopper la progression de la fibrose péritonéale. L'absence de liquide entre les anses digestives peut au contraire favoriser l'accolement des surfaces des anses digestives enflammées, ainsi que la formation d'adhérences

et l'installation d'une occlusion digestive. C'est la raison pour laquelle nous avons maintenu la réalisation d'une séance de DPA hebdomadaire à titre prophylactique durant les premiers mois de traitement en hémodialyse. L'utilisation d'héparine ou d'agents fibrinolytiques par voie intra-péritonéale, dans toutes les situations qui favorisent la formation intra-péritonéale de fibrine et dans les deux mois qui suivent l'arrêt de la DP, a été proposée par Selgas, de même que l'administration de corticoïdes non absorbables pendant quatre semaines pour prévenir ce phénomène.<sup>5,25</sup> Il n'y a pas d'éléments de surveillance permettant de fixer la durée optimale de ces traitements avant l'ablation du cathéter.

Le traitement chirurgical ne se discute qu'en cas de syndrome occlusif. Il est souvent difficile, et parfois dangereux, car il expose au risque de perforation digestive avec fistulisation, formation d'abcès intra-péritonéaux et sepsis à répétition.<sup>6,8</sup> Une libération des anses digestives, si elle est tentée, semble ne devoir être pratiquée que dans les zones où un plan de clivage est trouvé facilement. En cas de nécrose intestinale, la continuité ne doit jamais être rétablie immédiatement. La simple mise au repos du tube digestif, avec alimentation parentérale totale prolongée dans les formes occlusives, est préconisée par la plupart des équipes<sup>5,6,8</sup> afin d'éviter les complications opératoires dont la mortalité est supérieure à 50% dans les séries de Rottembourg<sup>28</sup> et de Rigby.<sup>3</sup> Seuls trois des quatorze patients présentant un syndrome occlusif ont été opérés dans la série de Hendriks<sup>8</sup> avec un seul décès lié à la PS. Sur les soixante-deux patients étudiés par Nomoto, seuls neuf ont été opérés avec une mortalité de 38,7%.<sup>2</sup>

Les indications et les modalités du traitement corticoïde et/ou immunosuppresseur au cours de la PS restent débattues. L'intérêt de leur utilisation a été souligné pour la première fois par Junor en 1993,<sup>29</sup> qui avait constaté que, parmi ses patients atteints de PSE, seuls avaient survécu ceux qui avaient bénéficié d'un traitement immunosuppresseur. Des doses de prednisone de l'ordre de 30 à 50 mg/jour associées ou non à 100 à 125 mg/jour d'azathioprine sont habituellement préconisées.<sup>30,31</sup> Ce traitement peut éventuellement être complété par une libération chirurgicale des anses digestives dans un deuxième temps.<sup>32</sup> Dans la série australienne,<sup>3</sup> aucun des cinq patients ayant reçu un traitement immunosuppresseur n'est décédé, alors que les douze patients qui n'avaient pas été traités sont tous décédés d'occlusions récidivantes en l'espace d'une année. En l'absence d'études contrôlées, l'interprétation des résultats reste néanmoins difficile, d'autant que l'efficacité du traitement dépend probablement du stade auquel il est institué (lésions inflammatoires ou déjà scléreuses). Dans notre observation, l'installation sur un mode aigu de la symptomatologie, l'importance du syndrome inflammatoire et de l'ascite exsudative nous ont semblé justifier l'emploi des corticoïdes, après avoir éliminé une pathologie infectieuse, notamment tuberculeuse.

En l'absence d'efficacité de ces traitements, le tamoxifène à la dose de 20 mg deux fois par jour, agent utilisé dans les fibroses rétropéritonéales, a été proposé pendant une durée de six à douze mois, sans qu'aucune donnée sur ses éventuels résultats ne soit rapportée.<sup>5</sup>

### ● Facteurs étiologiques

L'étiologie des altérations de la membrane péritonéale au cours d'un traitement prolongé par DP est vraisemblablement multifactorielle.<sup>30-35</sup> Les premières études avaient incriminé

comme facteurs responsables des PS, l'acétate utilisé comme tampon, la chlorhexidine présente dans certains sprays pulvérisés sur les connexions et/ou les endotoxines libérées par les filtres antibactériens placés sur les lignes.<sup>30,31</sup> La suppression de ces différents facteurs n'a malheureusement pas permis de faire disparaître les altérations morphologiques et fonctionnelles du péritoine chez les patients traités au long cours par DP.

Le rôle des infections péritonéales a également été incriminé. Compte tenu des matériels de DP utilisés dans les années 1980-1990, l'incidence de leur survenue dans les différentes cohortes de patients parmi lesquelles sont actuellement rapportés les cas de PS (Tableau III) est relativement élevée par rapport aux chiffres observés avec les systèmes de connexion actuels. Elle ne semble toutefois pas supérieure chez les patients qui ont développé une PS que chez ceux qui en sont restés indemnes.<sup>4,8</sup> Plus que le nombre des épisodes de péritonite, il semble plutôt que le type des germes responsables des infections péritonéales et/ou le nombre de jours cumulés d'hypercellularité péritonéale, et l'ancienneté du traitement par DP au moment de leur survenue soient les facteurs plus importants. Il est vraisemblable que des germes particulièrement virulents, tels que certains *S. aureus* sécrétant des exotoxines, les *Pseudomonas* et les levures, exposent plus à une telle évolution et puissent conduire à l'installation précoce de PS. Dans la série australienne, 40% des cas de PS étaient associés à une péritonite réfractaire au traitement au moment du diagnostic, le pourcentage d'infections à *Pseudomonas* et à levures (respectivement 11 et 13% de péritonites) chez les patients avec PS étant nettement supérieur à celui habituellement rapporté en DP.<sup>3</sup> Les quatre patients chez lesquels la PS était survenue dans les dix-huit premiers mois de traitement en DP avaient eu des péritonites sévères et/ou répétées. Un épisode de péritonite sévère était également survenu en moyenne 2,1 mois avant la PS chez tous les patients de la série canadienne.<sup>4</sup> Dans l'expérience de Hendriks,<sup>8</sup> 81% des patients avaient eu une péritonite sévère et/ou récidivante avant l'arrêt de la DP.

L'arrêt de la DP en phase inflammatoire, particulièrement fréquent en cas de péritonite réfractaire au traitement, joue très probablement un rôle important. Le maintien d'un équilibre entre facteurs de coagulation et agents fibrinolytiques au niveau de la cavité péritonéale est capital pour la prévention de la formation d'adhérences. En cas d'inflammation péritonéale, un déséquilibre au profit des facteurs pro-coagulants se produit et serait aggravé en cas d'altérations des cellules mésothéliales dont la sécrétion de composants, tels que l'activateur du plasminogène, le surfactant, la prostacycline, serait alors compromise. Un état d'hypercoagulabilité peut se développer, favorisant les dépôts de fibrine, qui ne sont plus drainés avec l'effluent péritonéal, lorsque la DP est arrêtée. Cette couche de fibrine pourrait s'organiser et recouvrir les anses digestives. Plusieurs études<sup>5,34,35</sup> ont souligné le caractère particulièrement délétère de la survenue d'une péritonite après un traitement prolongé par DP, probablement en raison des altérations de la membrane péritonéale antérieures à la péritonite. Notre patient n'a eu que deux épisodes de péritonite a priori peu sévères. La péritonite à *Pasteurella multocida*, germe rarement identifié en DP, ne semble pas avoir joué de rôle particulier.<sup>36</sup>

Plusieurs cas de PS ont été décrits chez des patients qui n'avaient jamais eu de péritonite et dont la cavité péritonéale n'avait jamais été exposée à un désinfectant. La durée du traitement par DP augmente la prévalence des PS et des pertes d'UF.

Ceci laisse supposer que la seule exposition au long cours du péritoine aux dialysats jusqu'ici disponibles pourrait être en cause. Un faisceau d'arguments expérimentaux et cliniques plaide en faveur d'un rôle délétère du glucose et surtout de produits de dégradation du glucose (notamment du 3-désoxyglucose, du glyoxal, du méthylglyoxal, etc.) dans le développement des altérations de la membrane péritonéale. L'hyperosmolarité et le pH acide des solutions actuellement disponibles, de même que les plastifiants, seraient également des facteurs délétères. Le glucose par lui-même est toxique par la glycosylation passive des protéines des tissus sous-mésothéliaux qu'il peut entraîner lorsque la barrière mésothéliale a été rompue. Dans la série de Hendriks,<sup>8</sup> l'exposition cumulée au glucose était significativement plus importante dans le groupe des patients atteints de PS par rapport au groupe contrôle ayant la même durée de traitement par DP (3000 mmol versus 1960 mmol;  $p = 0,01$ ). Cette différence était observée dès la première année de traitement par DP chez huit des dix patients, chez les deux autres une péritonite à *Pseudomonas* avait précédé le diagnostic de PS. La stérilisation des liquides de dialyse par la chaleur entraîne la libération de produits de dégradation du glucose (PDG) qui sont un facteur majeur de cytotoxicité des solutions in vitro et favorisent la formation de produits avancés de la glycosylation (Advanced Glycation End-Products, AGE). Ces AGE, qui ont été rendus au moins partiellement responsables des altérations endothéliales chez les patients diabétiques, pourraient jouer un rôle important dans la survenue des altérations vasculaires et interstitielles de la membrane péritonéale observées chez les patients traités au long cours en DP.<sup>37-39</sup> Une accumulation des AGE a été démontrée au niveau des biopsies péritonéales des patients traités au long cours par DP.<sup>37,38</sup> L'étendue de la fibrose interstitielle observée au niveau des biopsies péritonéales des quatorze patients traités par DP étudiées par Honda et coll.<sup>38</sup> était corrélée à l'accumulation d'AGE au niveau de l'interstitium, de même que l'étendue de la sclérose vasculaire avec celle des AGE au niveau des vaisseaux. Les capacités d'ultrafiltration étaient corrélées négativement avec la fibrose interstitielle, la sclérose vasculaire et l'accumulation des AGE au niveau des micro-vaisseaux. Les AGE pourraient agir par différents mécanismes, notamment en induisant une réaction inflammatoire locale avec libération de TNF $\alpha$ , d'interleukine 1 et de PDGF, activateurs de la synthèse de composants de la matrice extracellulaire, ainsi qu'en entraînant des modifications structurales et fonctionnelles des composants de la membrane basale tels que le collagène IV. Ils agiraient également en favorisant la libération du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Le rôle du VEGF dans le développement de la néo-angiogenèse péritonéale est suggéré en particulier par les travaux de R. Krediet<sup>39</sup> qui a montré une corrélation de la concentration de ce facteur dans l'effluent péritonéal avec le transfert de masse de la créatinine et l'ultrafiltration transcapillaire. L'augmentation de l'expression du VEGF, associée à une augmentation de la libération d'oxyde nitrique (NO) dont on connaît le rôle-clé au niveau de l'angiogenèse et de la perméabilité vasculaire, a été montrée par S. Combet<sup>40</sup> chez les patients traités au long cours par DP.

## ● Prévention

Réduire l'exposition de la membrane péritonéale au glucose et à ses produits de dégradation semble être actuellement l'élément

capital de la prévention de la fibrose péritonéale. L'utilisation des solutions contenant d'autres agents osmotiques que le glucose (polymères du glucose, acides aminés) est à ce titre particulièrement intéressante. Le développement de nouveaux procédés de fabrication (poches bi-compartmentales) limite la production de produits de dégradation du glucose lors de la stérilisation par la chaleur et permet d'obtenir un dialysat à pH physiologique, avec ou sans l'utilisation du bicarbonate comme tampon. Holmes<sup>41</sup> a montré qu'en remplaçant le protocole de DPCA classique au cours des années 90 (trois échanges de deux litres à 1,36% de glucose, un échange de deux litres à 3,86% de glucose) par un protocole utilisant deux échanges de deux litres de dialysat à 1,36% de glucose en poches bi-compartmentales avec tampon bicarbonate/lactate, un échange de deux litres d'un soluté à 7,5% d'icodextrine et un échange de deux litres d'un soluté à 1,1% d'acides aminés, on pourrait diminuer l'absorption journalière de glucose par voie intra-péritonéale de 42%, de même que l'exposition de la membrane péritonéale aux PDG (- 69% pour le méthylglyoxal, - 75% pour le 3-désoxyglucosone). Expérimentalement, une formation moindre d'AGE, une meilleure fonction des cellules mésothéliales et l'absence de survenue des altérations péritonéales constatées avec les solutions au glucose actuelles ont été constatées lors de l'utilisation de ces nouvelles solutions, de même qu'une augmentation de la concentration de CA 125 dans l'effluent péritonéal dans les premiers essais cliniques. Seuls les résultats de leur utilisation à long terme permettront de confirmer ces données encourageantes quant à la prévention des altérations péritonéales chez les patients traités au long cours en DP.

En attendant, il semble important, d'ores et déjà, de limiter l'utilisation des solutions hypertoniques à 3,86% de glucose et en particulier d'éviter leur utilisation en phase de péritonite, en privilégiant l'emploi d'autres agents osmotiques que le glucose, au moins pendant la phase d'inflammation péritonéale.

Un suivi régulier de la membrane péritonéale (test d'équilibre péritonéale avec un dialysat à 3,86% de glucose permettant la mesure de l'ultrafiltration et l'étude du transport des molécules de petit poids moléculaire et du fonctionnement des canaux transcellulaires, dosage du CA 125) est également indispensable pour détecter précocement les altérations fonctionnelles péritonéales. Un arrêt de la DP pendant au minimum quatre, voire douze semaines, est préconisé en cas de perte d'ultrafiltration avec hyperperméabilité péritonéale<sup>5,25</sup> et permet dans un certain nombre de cas<sup>42</sup> une récupération des capacités d'UF et une diminution du coefficient de transfert de masse de la créatinine. Le devenir à long terme de la membrane péritonéale utilisée à nouveau dans de telles conditions n'est toutefois pas clairement documenté, pas plus que les possibilités de récupération des fonctions des canaux transcellulaires.

La surveillance des patients chez lesquels la DP a été arrêtée, surtout s'ils ont été exposés au cours de leur traitement par DP à un ou plusieurs des facteurs de risque de PS connus à l'heure actuelle (traitement par DP pendant quatre ans et plus, perte d'UF et/ou utilisation importante de dialysat à 3,86% de glucose, hypercellularité péritonéale prolongée et/ou retrait du cathéter en phase d'inflammation péritonéale), est également importante après leur passage en hémodialyse ou la transplantation. Leur prise en charge, dès les premiers signes évocateurs, par une équipe pluridisciplinaire (néphrologues, radiologues, chirurgiens, nutritionnistes), ayant l'expérience des éventuelles complications de la DP au long cours, permet de réduire la morbidité et la mor-

talité de cette complication, en évitant notamment le retard diagnostique et les complications liées à une chirurgie souvent inutile et dangereuse.

#### Adresse de correspondance :

Dr Catherine Michel  
Service de néphrologie  
Hôpital Bichat  
46, rue Henri Huchard  
F-75877 Paris Cedex 18  
Email : catherine.michel@bch.ap-hop-paris.fr



### Références

1. Davies SJ, Phillips L, Griffiths AM, Russel LH, Naish PF, Russell GI. What really happens to people on long-term peritoneal dialysis? *Kidney Int* 1998; 54: 2207-17.
2. Nomoto Y, Kawaguchi Y, Kubo H, Hirano H, Sakai S, Kurokawa K. Sclerosing encapsulating peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis: A report of the Japanese sclerosing encapsulating peritonitis study group. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 420-7.
3. Rigby RJ, Hawley CM. Sclerosing peritonitis: The experience in Australia. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 154-9.
4. Afthentopoulos IE, Passadakis P, Oreopoulos DG. Sclerosing peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: One center's experience and review of the literature. *Adv Ren Replace Ther* 1998; 5: 157-67.
5. Selgas R, Bajo MA, Paiva A, Del Peso G, Diaz C, Aguilera A, Hevia C. Stability of the peritoneal membrane in long-term peritoneal dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther* 1998; 5: 168-78.
6. Krediet RT. The peritoneal membrane in chronic peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1999; 55: 341-56.
7. Slingener A, Mion C, Mourad G, Canaud B, Faller B, Beraud JJ. Progressive sclerosing peritonitis: A late and severe complication of maintenance peritoneal dialysis. *ASAIO Trans* 1983; 29: 633-8.
8. Hendriks PMEM, Ho-dac-Pannekeet MM, van Gulik TM, Struijk DG, Phoa SSKS, Sie L, Kox C, Krediet RT. Peritoneal sclerosis in peritoneal dialysis patients: Analysis of clinical presentation, risk factors and peritoneal transport kinetics. *Perit Dial Int* 1997; 17: 136-43.
9. Campbell S, Clarke P, Hawley C, Wigan M, Kerlin P, Butler J, Wall D. Sclerosing peritonitis: Identification of diagnostic, clinical, and radiological features. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 819-25.
10. Hollman AS, McMillan MA, Briggs JD, Junor BJR, Morley P. Ultrasound changes in sclerosing peritonitis following continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Radiol* 1991; 43: 176-9.
11. Korzets A, Korzets Z, Peer G, Papo J, Stern D, Bernheim J, Blum M. Sclerosing peritonitis: Possible early diagnosis by computerized tomography of the abdomen. *Am J Nephrol* 1988; 8: 143-6.
12. Krediet RT. Prevention and treatment of peritoneal dialysis membrane failure. *Adv Ren Replace Ther* 1998; 5: 212-7.
13. Korbet SM. Evaluation of ultrafiltration failure. *Adv Ren Replace Ther* 1998; 5: 194-204.
14. Heimbürger O, Waniewski J, Werynski A, Tranaeus A, Lindholm B. Peritoneal transport in CAPD patients with permanent loss of ultrafiltration capacity. *Kidney Int* 1990; 38: 495-506.

15. Ho-dac Pannekeet MM, Atasever B, Struijk DG, Krediet RT. Analysis of ultrafiltration failure in peritoneal dialysis patients by means of standard peritoneal permeability analysis. *Perit Dial Int* 1997; 17: 144-50.
16. Kawaguchi Y, Hasegawa T, Nakayama M, Kubo H, Shigematu T. Issues affecting the longevity of the continuous peritoneal dialysis therapy. *Kidney Int* 1997; 52: S105-S7.
17. Rippe B, Krediet R. Peritoneal physiology transport of solutes. In: Gokal R, Nolph KD, eds. *The textbook of peritoneal dialysis*. Dordrecht: Kluwer Academic, 1994; 69-113.
18. Krediet RT, Zemel M, Imholz ALT, Struijk DG. Impact of surface area and permeability in solute clearances. *Perit Dial Int* 1994; 14 (Suppl. 3): S70-S7.
19. Monquil MCJ, Imholz ALT, Struijk DG, Krediet RT. Does impaired transcellular water transport contribute to net ultrafiltration failure during CAPD? *Perit Dial Int* 1995; 15: 42-8.
20. Dobbie JW, Krediet RT, Twardowski ZJ, Nichols WK. A 39-year old man with loss of ultrafiltration. *Perit Dial Int* 1994; 14: 384-94.
21. Goffin E, Combet S, Jamar F, Cosyns JP, Devuyt O. Expression of aquaporin-1 in a long-term peritoneal dialysis patient with impaired transcellular water transport. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 383-8.
22. Ho-dac-Pannekeet MM. Peritoneal fluid markers of mesothelial cells and function. *Adv Ren Replace Ther* 1998; 5: 205-11.
23. Dobbie JW. Pathogenesis of peritoneal fibrosing syndromes (sclerosing peritonitis) in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1992; 12: 14-27.
24. Di Paolo, Secchi N. Atlas of peritoneal histology: Peritonitis. *Perit Dial Int* 2000; 20 (Suppl. 3): S64-S86.
25. Selgas R, Bajo MA, Del Peso G, Jimenez C. Preserving the peritoneal dialysis membrane in long-term peritoneal dialysis patients. *Seminars in Dialysis* 1995; 8: 326-32.
26. Mateijsen MAM, van der Wal AC, Hendriks PMEM, Zweers MM, Mulder J, Struijk DG, Krediet RT. Vascular and interstitial changes in the peritoneum of CAPD patients with peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 1999; 19: 517-25.
27. Smith L, Collins JF, Morris M, Teele RL. Sclerosing encapsulating peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis: Surgical management. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 456-60.
28. Rottembourg J, Issad B, Langlois P, Tranbaloc P, Amadou A, de Groc F, Legrain M. Loss of ultrafiltration and sclerosing encapsulating peritonitis during CAPD. Evaluation of the potential risk factors. *Adv Perit Dial* 1985; 1: 109-17.
29. Junor BJ, McMillan MA. Immunosuppression in sclerosing peritonitis. *Adv Perit Dial* 1993; 9: 187-9.
30. Mori Y, Matsuo S, Sutoh H, Toriyama T, Kawahara H, Hotta N. A case of a dialysis patient with sclerosing peritonitis successfully treated by corticosteroid therapy alone. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 275-8.
31. Martins, Rodrigues AS, Cabrita AN, Guimaraes S. Sclerosing encapsulating peritonitis: A case successfully treated with immunosuppression. *Perit Dial Int* 1999; 19: 478-90.
32. Bandhari S, Wilkinson A, Sellars L. Sclerosing peritonitis: Value of immunosuppression prior to surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 9: 436-7.
33. Shaldon S, Koch KM, Quellhorst E, Dinarello CA. Pathogenesis of sclerosing peritonitis in CAPD. *Trans Am Soc Artif Organs* 1984; 30: 193-4.
34. Park MS. Factors increasing severity of peritonitis in long-term peritoneal dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther* 1998; 5: 185-93.
35. Topley N. Membrane longevity in peritoneal dialysis: Impact of infection and bio-incompatible solutions. *Adv Ren Replace Ther* 1998; 5: 179-84.
36. Musio F, Tiu A. *Pasteurella multocida* peritonitis in peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1998; 49: 258-61.
37. Nakayama M, Kawaguchi Y, Yamada K, Hasegawa T, Takazoe K, Katoh N, Hayakawa H, Osaka N, Yamamoto H, Ogawa A, Kubo H, Shigematsu T, Sakai O, Horiuchi S. Immunohistochemical detection of advanced glycosylation end products in the peritoneum and its possible pathophysiological role in CAPD. *Kidney Int* 1997; 51: 182-6.
38. Honda K, Nitta K, Horita S, Yumura W, Nihei H, Nagai R, Ikeda K, Horiuchi S. 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.
39. Krediet RT, Zweers MM, van der Wal AC, Struijk DG. Neovascularization in the peritoneal membrane. *Perit Dial Int* 2000; 20 (Suppl. 2): S11-S25.
40. Combet S, Miyata T, Moulin P, Pouthier D, Goffin E, Duvuyt O, with the technical assistance of Cnops Y. Vascular proliferation and enhanced expression of endothelial nitric oxide synthase in human peritoneum exposed to long-term peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 717-28.
41. Holmes CJ, Shockley TR. Strategies to reduce glucose exposure in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2000; 20 (Suppl. 2): S35-S41.
42. De Alvaro F, Castro MJ, Dapena F. Peritoneal resting is beneficial in peritoneal hyperpermeability and ultrafiltration failure. *Adv Perit Dial* 1993; 9: 56-61.