

# ENQUETE SUR UNE PERITONITE ASEPTIQUE : ROLE DE L'ICODEXTRINE

R. MONTAGNAC<sup>1</sup>, A. SLINGENEYER<sup>2</sup>, F. SCHILLINGER<sup>1</sup>

1 Service de Néphrologie - Centre Hospitalier - 10003 Troyes

2 A.I.D.E.R. - 34000 Montpellier

**Il nous a paru intéressant de rapporter l'observation d'un patient traité par dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) et qui, quelques mois après l'introduction de l'icodextrine, a présenté un tableau atypique de péritonite, persistant jusqu'à l'arrêt total de ce soluté.**

**L'hypothèse étiopathogénique d'une intolérance (allergique ou toxique) à l'icodextrine a d'abord été évoquée pour être ensuite rediscutée en fonction des éléments évolutifs ultérieurs.**

## I - HISTOIRE CLINIQUE

Arrivé à 56 ans au stade terminal de son insuffisance rénale chronique sur néphropathie glomérulaire à dépôts mésangiaux d'IgA, Mr B.V. est traité par DPCA à partir du 23 mai 1995. Le cathéter, de type Tenckhoff en col de cygne avec 2 manchons de dacron, a été implanté sous coelioscopie en paramédiogauche avec une bourse aponévrotique sur le dacron proximal.

Les événements émaillant son cursus évolutif, et dont le rôle sera important dans la discussion étiopathogénique, sont les suivants :

- 13.02.96 : sigmoïdectomie pour sigmoïdite diverticulaire sévère (avec cholécystectomie concomitante pour lithiases multiples), au décours de laquelle il est temporairement traité par hémodialyse. En per-opératoire, la cavité péritonéale est sans particularité et le cathéter est laissé en place, fixé par un fil dans le cul de sac de Douglas, pour une reprise ultérieure de la DPCA car le patient refuse d'abandonner cette technique.

- 26.03.96 : échec de reprise de la DP pour mauvais drainage. Sous coelioscopie, le cathéter apparaît bloqué dans de nombreux cloisonnements au niveau du Douglas et il est repositionné dans la gouttière pariéto-colique droite. Il existe de multiples adhérences de l'iléon et de l'épiploon au péritoine pariétal antérieur, surtout dans l'hémi-abdomen gauche, nécessitant une adhésiolyse épiploo-pariétale.

- du 10.05 au 17.11.96 : traitement antituberculeux en vue d'une transplantation rénale, du fait d'une adénite tuberculeuse dans l'adolescence.

- 04.03.97 : sur un cliché d'abdomen sans préparation, l'extrémité du cathéter est retrouvée en position sous-splénique.

## Rôle de l'Icodextrine

- 29.07.97 : pour parfaire l'épuration et l'ultrafiltration chez cet homme corpulent (91 kg, 181 cm), transfert en DP automatisée (DPA) sur HomeChoice avec un programme de 15 litres à 1,36% de glucose par nuit sur 9 heures (volumes de 1,5 litre par cycle) et recours diurne parfois à une poche de 2 litres à 3,86% de glucose.

- 01.10.97: addition d'une poche diurne quotidienne de 2 litres d' icodextrine pendant 13 heures, permettant d'assurer, en remplacement du glucosé hypertonique, une ultrafiltration de 400 à 600 ml.

- 15.10.97 : temps APEX normal à 46 mn.

- 21.01.98 : traitement local d'une infection de l'orifice d'émergence à staphylocoque épidermidis.

- 07.04.98 : bourgeon charnu à l'émergence , traité localement par acide fusidique

- 27.04.98 : hospitalisation pour suspicion de péritonite: douleurs abdominales depuis 3 semaines, nettement intensifiées depuis 48 heures, prédominant dans le flanc gauche avec fébricule à 37°8 et effluent louche et fibrineux, avec 410 leucocytes/mm<sup>3</sup> dont 78% de polynucléaires neutrophiles mais dont les cultures resteront négatives, y compris pour le BK .

L'hyperleucocytose est modérée, entre 9000 et 10500 /mm<sup>3</sup> dont 75% de neutrophiles. Le patient reste en DPA.

Une antibiothérapie par Vancomycine et Ceftriaxone (relayée par Cefixime près de 3 semaines) ne corrigera ni la symptomatologie ni l'hypercellularité du dialysat tant lors de ce premier épisode que lors des récidives

- 01.05.98 : retour à la DPCA avec 4 échanges de 2 litres à 1,36% par jour et 2 litres d'icodextrine la nuit : les poches restent troubles, toujours sous antibiotiques.

- 03.05.98 : reprise de la DPA à domicile avec de l'icodextrine diurne. Un drainage est noté trouble le lendemain soir.

- les divers examens alors réalisés en raison de ses antécédents digestifs et tuberculeux sont sans particularité.

- 09.05.98 : au cours d'une nouvelle hospitalisation, il est traité sur un programme de DPCA par 3 échanges de 2,5 litres à 1.36% et 1 échange de 2 l d'icodextrine. L'effluent est encore trouble.

- 14.05.98 : l'icodextrine est arrêtée et le liquide de drainage s'éclaircit sans nette amélioration de sa cytologie, évaluée jusqu'au 18 mai et où prédominent les polynucléaires neutrophiles mais les cultures restent stériles.

- 21.05.98 : il reprend la DPA à domicile mais sans icodextrine sauf les 05 et 19.06.98 , où il en utilise une poche qui donne une UF de 600 ml sans turbidité de l'effluent. Il est en permanence sub-fébrile (en moyenne 37.8°-38°1) le matin et soir.

L'hypothèse d'une réaction péritonéale à l'icodextrine ou l'un des lots utilisés est évoquée :

- soit de type "allergique" comme les réactions cutanées depuis peu rapportées dans la littérature
- soit de type toxique.

L'utilisation de ce soluté est alors interrompue et une plainte est formulée le 03.06.98, mais l'évolution ultérieure va amener à discuter cette hypothèse.

A partir du 20.06, le patient n'utilise plus d' icodextrine, poursuivant le traitement par DPA avec, ponctuellement, une poche de 2 litres de glucosé 3.86 % pour se maintenir à son poids de référence.

- le 24.06, il signale que les douleurs abdominales n'existent plus la nuit mais persistent dans le flanc gauche, aux changements de position, débutant en fin de matinée pour augmenter jusqu'au soir, moins intenses cependant qu'auparavant. Un compte cellulaire sur l' effluent du même jour ne dénombre plus que 110 leucocytes par mm<sup>3</sup>, mais comporte 97 % de lymphocytes à la différence de la répartition antérieure.

- 23.08.98 : alors que tout est rentré dans l'ordre, une perte d'ultrafiltration, non corrigée par le recours à des poches hypertoniques, amène à une reprise en hémodialyse sans qu'ait pu être testée la perméabilité péritonéale. Le cathéter va rapidement se boucher et ne plus pouvoir être utilisé.

L'intervention par laparotomie médiane sous ombilicale pour ablation du cathéter, le 29.10.98, permet les constatations ou gestes suivants :

- il est impossible de pénétrer dans la cavité péritonéale en raison de très nombreuses adhérences iléo-pariétales et iléo-iléales qui ne peuvent être libérées que très partiellement

- une biopsie du péritoine pariétal antérieur est réalisée

- l'essai de dissection mène au dôme vésical où se rompt un abcès contenant 5 ml de pus franc et épais, prélevé pour examen bactériologique. Une biopsie de la coque de cet abcès est aussi effectuée

- le cathéter est repéré dès sa pénétration dans l' espace péritonéal après sa traversée du muscle grand droit à gauche. Il s'avère libre à la traction depuis sa portion intratunnellaire jusqu'au segment intrapéritonéal mais fixé au sein des adhérences : autrement dit, le tunnel sous-cutané est en communication directe avec ce qui reste de la cavité péritonéale

- le dacron proximal est retrouvé à 3 cm environ en dedans de la paroi, au sein des anses iléales auxquelles il adhère. Sa libération permet l' évacuation d' un abcès d'environ 50 ml dont l'aspect est identique à celui du dôme vésical

- toutes les cultures bactériologiques y compris pour le BK (direct, amplification génique et culture) restent négatives

- les biopsies (M. Topley , Cardiff) concluent à une péritonite chronique avec des lésions vasculaires hyalines et une desquamation mésothéliale complète.

## II -DISCUSSION

**A - La présente observation** évoque t'elle une réaction allergique aux polymères du glucose ?

Il ne le semble pas car :

- la symptomatologie n'est apparue qu'après 7 mois d'utilisation de l'icodextrine

- les cytologies initiales indiquent une nette prédominance de polynucléaires neutrophiles et non d'éosinophiles ou de lymphocytes

- certains échanges avec l'icodextrine n'ont pas donné lieu à une turbidité de l'effluent alors que douleurs et fébricule ont persisté après l'arrêt de son utilisation
- nous n'avons pas noté de réaction cutanée ou autres, de façon concomitante.

**B - L'utilisation d'icodextrine** a-t-elle détérioré la membrane péritonéale par un mécanisme toxique direct ?

**1) Arguments en faveur :**

- les manifestations ont commencé 7 mois après le début de l'utilisation de l'icodextrine
- les douleurs ne se sont nettement amendées qu'après son arrêt, mais le patient reste sub-fébrile à distance
- le temps APEX mesuré à 46 mn le 15.10.97, dès les premiers jours d'icodextrine laisse à penser que la surface péritonéale initialement fonctionnelle était suffisante et normale alors que l'évolution clinique ultérieure avec perte d'ultrafiltration témoigne d'une dégradation de cette membrane.

**2) Arguments contre :**

- les 5 lots utilisés par le patient ont pu être identifiés. Ils ont aussi été livrés à d'autres patients sans donner lieu à plainte. Une poche intacte de 3 de ces lots a été confiée au Dr TOPLEY pour rechercher une cytotoxicité *in vitro*, sans résultat, mais les 2 lots restants n'étaient plus disponibles pour de tels tests.
- l'efficacité de l'icodextrine sur l'ultrafiltration ne s'est pas démentie au cours de son utilisation et la perte finale d'ultrafiltration s'est produite après son arrêt, l'utilisation de soluté hypertonique ayant pu précipiter les altérations histologiques sous-jacentes
- les multiples adhérences peuvent être secondaires à la sigmoïdectomie et cholécystectomie antérieures, comme le signale déjà la coelioscopie du 26.03.96.

**C - Une autre tentative d'explication** nous a paru en fait plus séduisante du fait, essentiellement, des données de la dernière laparotomie.

La lourde intervention chirurgicale réalisée en Juin 1996 est probablement responsable du développement des multiples adhérences entre l'épiploon, les anses iléales et le péritoine pariétal antérieur, ainsi que dans le cul de sac de Douglas, site du rétablissement de la continuité digestive effectué dans le même temps opératoire après abaissement de l'angle colique gauche.

Il n'est pas non plus exclu qu'une infection péritonéale décapitée par l'antibiothérapie antituberculeuse n'ait pas contribué au développement de ces adhérences : l'abcès retrouvé près du dôme vésical, dans une zone totalement accolée et exclue de la cavité péritonéale résiduelle, pourrait en être une séquelle.

Ce cloisonnement du pelvis emprisonne l'extrémité du cathéter et rend ce dernier moins efficace pour les drainages : la tentative de son remplacement dans la gouttière pariéto-colique droite se solde par sa migration, dès mars 1997, dans la région sous-splénique, vraisemblablement modifiée par l'abaissement de l'angle colique gauche .

Quoi qu'il en soit, les remaniements de la cavité péritonéale avec des zones exclues du fait des multiples adhérences, ainsi que le mauvais positionnement du cathéter,

peu compatible avec un drainage complet de la cavité, sont responsables d' un accroissement de "l' espace mort péritonéal".

Par ailleurs, le manchon en dacron profond étant retrouvé au sein des anses iléales et n'assurant plus l'occlusion du tunnel sous-cutané, on peut admettre que toute infection de l'orifice a pu facilement contaminer l'espace péritonéal, ce que confirme la présence de pus le long du cathéter.

Or on note, en janvier 98, une infection d'orifice à staphylocoque epidermidis puis, en avril 98, une infection chronique du site d' émergence très probable puisqu'il existe un bourgeon charnu.

Ainsi, les drainages troubles observés sous icodextrine pourraient être dûs à l'UF importante qu'elle induit et qui, en distendant la cavité péritonéale résiduelle, permet le lavage de zones plus ou moins cloisonnées et purulentes, séquellaires d'infections stérilisées par les antibiotiques.

Cette hypothèse se trouve confortée par les douleurs diurnes qui augmentent l'après midi sous icodextrine pour s'amenuiser la nuit sur machine, avec des volumes inférieurs à 2 litres par cycle, et par la disparition des douleurs après arrêt de l'icodextrine.

### **CONCLUSION**

Si aucune conclusion ne peut être formellement établie, l'évolution et les données per-opératoires indiquent que l'icodextrine a pu favoriser l'apparition de douleurs abdominales et d'effluents troubles par un effet mécanique de distension sur une cavité péritonéale remaniée.

Il nous paraît utile de rappeler, à cette occasion, que l'utilisation d'un nouveau soluté en dialyse péritonéale nécessite une extrême vigilance face à toute manifestation inattendue ou difficilement explicable et que, pour aider à une meilleure compréhension et à une pharmacovigilance fiable, il faut pouvoir s'appuyer sur un suivi historique, clinique et bactériologique précis et sur des documents d'autosurveillance soigneusement établis par les équipes médicales et remplis par les patients.