

Bulletin de la Dialyse à Domicile

EVALUATION NON INVASIVE DES ALTERATIONS DE LA MEMBRANE PERITONEALE

NON-INVASIVE ASSESSMENT OF PERITONEAL MEMBRANE ALTERATIONS

Alena Parikova¹ et Raymond T Krediet²

¹Department of Nephrology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

²Department of Nephrology, Amsterdam University Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands

Note : this publication et bi-lingual. English original text available same url : <https://doi.org/10.25796/bdd.v3i4.55893>

Résumé

La membrane de dialyse péritonéale est sujette à un remodelage au cours de la dialyse péritonéale. En l'absence d'études morphologiques longitudinales, ce processus est essentiellement étudié de manière indirecte par l'investigation des modifications du transport péritonéal. Une évaluation non invasive du péritoine est également possible en évaluant les substances qui proviennent des tissus péritonéaux et peuvent être déterminées par leur expression antigénique dans les cellules de l'effluent péritonéal et / ou par les protéines de l'effluent péritonéal. Trois de ces biomarqueurs sont discutés, car des données longitudinales sont disponibles.

L'antigène cancéreux 125 (CA 125) est présent sur le mésothélium, tandis que son gène (MUC 16) est exprimé dans les cellules d'effluent péritonéal et est lié à la protéine CA 125 du dialysat. La production constitutive et la faible variabilité intra-individuelle de 15% indiquent son utilité comme marqueur de suivi de la masse cellulaire mésothéliale. Le taux d'apparition du dialysat est plus élevé avec les solutions biocompatibles que avec les solutions conventionnelles, mais les deux diminuent au cours du suivi à long terme.

L'interleukine-6 (IL-6) est présente dans l'effluent péritonéal en raison à la fois du transport à partir de la circulation et de la production intrapéritonéale locale. Son taux d'apparition n'est pas lié à son expression génique dans les cellules péritonéales. La variation intra-individuelle de l'effluent IL-6 est en moyenne de 28%, gênant l'interprétation des valeurs transversales. Les relations entre l'effluent IL-6 et le transport péritonéal ont été interprétées comme une micro-inflammation, mais sont difficiles à interpréter en raison du couplage mathématique.

L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1) est codé par le gène SERPINE 1. Une relation existe entre la concentration de l'effluent et l'expression génique. La production de PAI-1 est stimulée par le glucose. Le taux d'apparition du PAI-1 augmente avec la durée de la DP. La sensibilité du PAI-1 de l'effluent pour le diagnostic de la sclérose péritonéale encapsulante était de 100% un an avant le diagnostic et la spécificité de 56%.

On peut conclure que les biomarqueurs discutés sont des compléments de l'étude des transports utiles dans l'évaluation du péritoine en dialyse

Mots clés : dialyse péritonéale, cellules péritonéales, effluent péritonéal, expression génique, antigène cancéreux 125, interleukine-6, inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1.

Correspondence to: Prof. Dr.R.T. Krediet, Nephrology secretariat, room D3-227, Academic Medical Centre Meibergdreef 9, 1105 AZ, Amsterdam, The Netherlands e-mail: r.t.krediet@amsterdamumc.nl

Summary

The peritoneal dialysis membrane is subject to remodelling in the course of peritoneal dialysis. In the absence of longitudinal morphological studies, this process is mainly studied indirectly by the investigation of changes in peritoneal transport. Non-invasive assessment of the peritoneum is also possible by assessment of substances that originate from peritoneal tissues and can be determined either as their gene expression in peritoneal effluent cells and/or as proteins in peritoneal effluent. Three of these biomarkers will be discussed, because longitudinal data are available.

Cancer antigen 125 (CA 125) is present on the mesothelium, while its gene (MUC 16) is expressed in peritoneal effluent cells and is related to dialysate CA 125 protein. The constitutive production and the small intra-individual variability of 15% indicate its usefulness as a follow-up marker of mesothelial cell mass. Dialysate appearance rate is higher on biocompatible than on conventional solutions, but both decrease during long-term follow-up.

Interleukin-6 (IL-6) is present in peritoneal effluent due to both transport from the circulation and local intraperitoneal production. Its appearance rate is unrelated to its gene expression in peritoneal cells. The intra-individual variation of effluent IL-6 averages 28%, hampering the interpretation of cross-sectional values. The relationships between effluent IL-6 and peritoneal transport have been interpreted as microinflammation, but are difficult to interpret due to mathematical coupling.

Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is encoded by the SERPINE 1 gene. A relationship is present between effluent concentration and gene expression. PAI-1 production is stimulated by glucose. PAI-1 appearance rate increases with PD duration. The sensitivity of effluent PAI-1 for the diagnosis of encapsulating peritoneal sclerosis was 100% one year prior to the diagnosis and the specificity 56%.

It can be concluded that the discussed biomarkers are useful extensions to transport in assessment of the peritoneum during dialysis.

Key words : peritoneal dialysis, peritoneal cells, peritoneal effluent, gene expression, cancer antigen 125, interleukin-6, plasminogen activator inhibitor-1.

INTRODUCTION

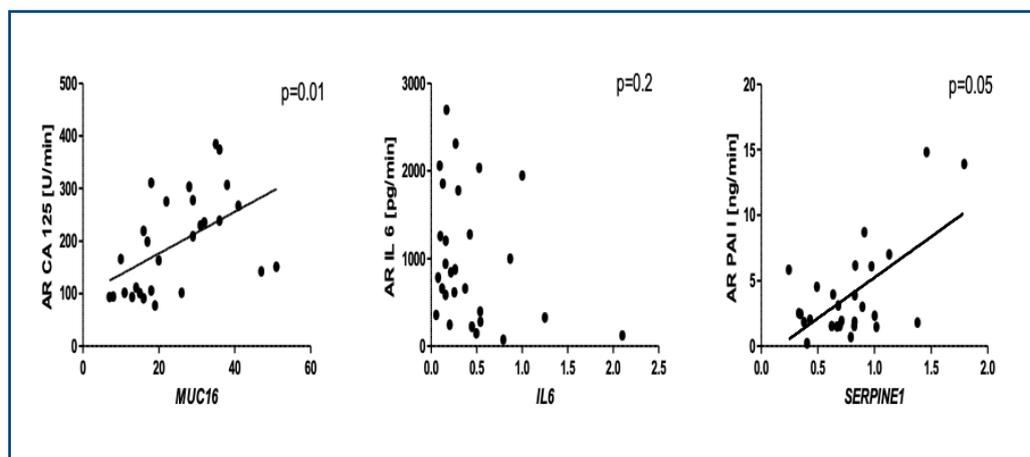
L'état des tissus péritonéaux n'est pas constant dans le temps et présente des altérations au cours de la dialyse péritonéale (DP), principalement en raison de l'exposition continue à des solutions de dialyse non physiologiques [1]. Ce remodelage entraîne des changements dans le transport des solutés et des fluides, dont la perte de l'ultrafiltration est le plus important [2]. Une augmentation de la dénudation péritonéale due à la perte de mésothélium, une augmentation de la fibrose péritonéale et une diminution de la lumière vasculaire sont les changements morphologiques les plus marquants qui peuvent se développer [3]. Le rétrécissement de la lumière est causé par un dépôt sous-endothélial de matériel hyalin [4] et est généralement considéré comme une vasculopathie [5]. Il n'existe pas d'accord sur le nombre de vaisseaux sanguins péritonéaux. Une augmentation a été rapportée [6], mais d'autres études n'ont pas pu le confirmer [5,7]. La transformation endothéliale-mésenchymateuse des cellules mésothéliales (MMT) survient chez certains patients au cours des deux premières années de traitement et se caractérise par la présence de matériel cyto-kératine positif dans la région sous-mésothéliale [8]. Il est associé à des vitesses de transport élevées des petits solutés. On a prétendu que le MMT représentait une phase précoce des altérations du transport péritonéal à long terme, mais il n'y a aucune preuve de la validité de cette hypothèse du fait de l'absence d'études longitudinales sur ce sujet. La sclérose péritonéale encapsulante (SPE) est la complication à long terme la plus importante qui peut se développer chez un petit nombre de patients, mais a une morbidité et une mortalité élevées.

Les études de suivi longitudinal avec biopsies péritonéales n'ont pas été publiées, sauf une chez des enfants traités avec une solution biocompatible et avec un suivi médian de 13 mois [9]. Aucune information n'est présente sur leur reproductibilité. L'utilisation de biomarqueurs du tissu péritonéal, c'est-à-dire des peptides et des protéines qui sont produits localement par les cellules péritonéales, et qui peuvent être mesurés dans l'effluent péritonéal, soit dans le fluide drainé, soit dans les cellules drainées, fournit une évaluation non invasive de l'état de la membrane péritonéale. Un grand nombre de biomarqueurs potentiels a été retrouvé dans les effluents, mais seuls ceux qui ont une relation avec la durée de la DP sont pertinents. L'objectif de la présente revue est de faire le point sur trois biomarqueurs qui peuvent être utiles dans le suivi des patients atteints de DP. Il s'agit de l'antigène cancéreux 125 (CA 125), de l'interleukine-6 (Il-6) et de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1). Les données sur l'expression des gènes dans les cellules d'effluents péritonéaux et le suivi longitudinal des taux d'apparition de ces protéines / peptides, dans les effluents, seront discutés. A l'exception de la très grosse molécule CA 125, tous les autres biomarqueurs couramment utilisés ont un poids moléculaire quelque peu supérieur ou inférieur à celui de l'albumine, ce qui signifie que leur concentration dans l'effluent péritonéal est déterminée à la fois par le transport péritonéal et par la production locale. La détermination des relations avec les paramètres du transport péritonéal de soluté est donc inutile, car les résultats ne peuvent pas être interprétés correctement en raison des corrélations implicites.

ANTIGENE CANCEREUX 125

L'OC 125 est un anticorps, généré chez la souris, qui réagit avec les cellules tumorales ovariennes humaines et l'antigène humain qu'il reconnaît, nommé CA 125. Sa concentration plasmatique chez l'homme est un marqueur tumoral bien connu, utilisé dans le suivi des patientes atteintes de carcinome ovarien. Cependant, la glycoprotéine CA 125 est également exprimée dans les cellules mésothéliales des membranes séreuses comme le péritoine qui évite les frottements entre divers

organes [10]. Environ 90% des cellules mésothéliales péritonéales humaines expriment le CA 125 de manière constitutive, indépendamment de la durée de la DP [11,12]. La concentration de CA 125 dans l'effluent péritonéal augmente linéairement avec la durée de la stase [13] et s'exprime donc au mieux par son taux d'apparition (TApp), c'est-à-dire la concentration dans le volume drainé divisé par le temps de stase (unités / min). En raison de son poids moléculaire très élevé, tout transport de cette glycoprotéine de la circulation vers le dialysat péritonéal peut être négligé, faisant de la production intrapéritonéale locale le seul déterminant de son TApp. La variabilité interindividuelle du TApp de CA 125 dans l'effluent péritonéal est de 57% [14] et est liée à son expression génique (gène MUC 16) dans les cellules d'effluent péritonéal, comme le montre la figure 1, panneau de gauche [15]. La variabilité intra-individuelle du TApp de CA 125 chez les patients stables n'est que de 15% [14], alors que sa concentration dans l'effluent pendant une péritonite n'est que modérément élevée pendant la première semaine d'un épisode de péritonite [16].



↑ Fig. 1 : Corrélations entre l'expression du RNA des marqueurs de l'effluent dans le dialysat péritonéal et le taux d'apparition de leur protéine après un temps de contact de 4 heures.
AR : taux d'apparition.

La production constitutive de CA 125 dans l'effluent, la relation avec son expression génique par les cellules péritonéales, la coloration positive des cellules mésothéliales de l'effluent et sa faible variabilité au jour le jour appuient son utilisation comme marqueur de la masse cellulaire mésothéliale chez les patients de DP stables, en particulier lorsqu'ils sont utilisés à des fins de suivi individuels. Son évolution dans le temps montre une tendance à la baisse pendant le traitement avec des solutions de dialyse conventionnelles [13]. Cette découverte est en ligne avec les résultats des études morphologiques où une dénudation mésothéliale a été rapportée chez des patients sous DP à long terme et en particulier chez ceux avec une SPE.

Le traitement avec des solutions «biocompatibles» (pH normal, moins de produits de dégradation du glucose) est associé à un TApp plus élevé de CA 125 dans l'effluent, comme le montrent toutes les études transversales et celles avec un bref suivi [17-20]. L'explication est inconnue, mais un suivi à long terme non publié suggère également une tendance à la baisse.

INTERLEUKINE-6

Ce peptide a un poids moléculaire de 26 kD, qui est nettement inférieur à celui de l'albumine (69 kD). Par conséquent, sa concentration dans l'effluent péritonéal est en partie déterminée par le

transport péritonéal de la circulation au dialysat. Comme la concentration du dialysat est souvent supérieure au taux sérique, une production locale supplémentaire est présente. De nombreux types de cellules peuvent produire Il-6, parmi lesquels diverses cellules T, monocytes / macrophages, fibroblastes et également des cellules endothéliales [21]. La production par les cellules mésothéliales a été montrée in vitro, ce qui peut être pertinent en dialyse péritonéale [22]. Un certain nombre de polymorphismes génétiques de l'Il-6 ont été identifiés. En particulier, le polymorphisme -174G / C est intéressant, en raison de son association avec le transport péritonéal rapide des solutés chez les patients en DP au cours des 6 premiers mois de dialyse [23]. Les patients avec le -174G / C avaient également des concentrations d'Il-6 plus élevées dans le plasma et le dialysat. L'étude ne fournit aucune information sur les relations possibles entre les concentrations et le transport péritonéal. L'expression péritonéale du génotype de l'ARNm Il-6 était plus élevée dans le tissu péritonéal pariétal de 4 patients avec le génotype -174CC que chez 4 autres avec le génotype 174 GG. Cette relation n'a pas été retrouvée pour les patients traités plus longtemps et pendant un suivi allant jusqu'à 3 ans [24]. Cependant, la variante -174G / C a été associée à la mortalité et à l'échec de la technique dans une grande cohorte de patients en DP, qui ont été suivis jusqu'à 5 ans [25]. Compte tenu de la relation entre le variant -174G / C et l'Il-6 plasmatique, ces résultats confirment l'association entre l'Il-6 sérique et la mortalité, qui a été trouvée chez les patients traités par DP[26].

L'Il-6 de l'effluent n'est pas lié à son expression d'ARNm dans les cellules péritonéales comme le montre la figure 1 (panneau du milieu). L'expression ne dépend pas non plus de la durée de la DP [15]. Des rôles différents de la production locale et du transport péritonéal peuvent en être l'explication. En conséquence, la variabilité intra-individuelle est probablement en moyenne de 28% et la variabilité interindividuelle de 142% [14]. L'utilisation de l'Il-6 de l'effluent comme mesure de la micro-inflammation péritonéale locale a été suggérée dans des études transversales, basées sur les relations entre le marqueur et le transport de petits solutés [26], mais ces résultats sont ininterprétables, en raison du couplage mathématique [27], car l'IL-6 de l'effluent n'est pas seulement déterminé par la production locale, mais aussi par le transport à partir de la circulation. La correction du transport n'a pas été appliquée dans cette analyse transversale. Des études longitudinales ont montré une tendance à la hausse pour l'Il-6 de l'effluent uniquement pendant les deux premières années de suivi [14,28,29] La situation peut être différente chez le nombre limité de patients qui développent des SPE. Une augmentation non significative de l'Il-6 du dialysat a été trouvée dans une petite étude cas-témoins [30]. Une analyse plus approfondie a montré que la sensibilité du taux d'apparition de l'Il-6 au développement d'une SPE était de 70% et la spécificité de 64% [31]. Pris ensemble En résumé, la valeur de l'Il-6 dans l'effluent comme marqueur de l'état de la membrane péritonéale est limitée.

PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1

Cette glycoprotéine à chaîne unique (PAI-1) est codée par le gène SERPINE 1 situé sur le chromosome 6 et fonctionne comme inhibiteur de sérine protéase. Elle a un poids moléculaire de 55 kD et est principalement produite par les cellules endothéliales, mais aussi par les cellules musculaires lisses, les fibroblastes [32] et les adipocytes [33]. En raison de son activité antiprotéolytique, le PAI-1 diminue la fibrinolyse par inhibition de la thrombine. Les concentrations plasmatiques de PAI-1 ont même été utilisées comme indicateurs de l'activité fibrinolytique chez des patients individuels [34]. L'expression de PAI-1 dans les cellules endothéliales vasculaires est induite par l'angiotensine-2 et également par l'hypoxie [32,35]. Cela peut être pertinent pour

la DP, car une pseudo-hypoxie induite par le glucose est probablement présente en DP [36] et stimule la production de facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) [37]. Contrairement à la situation dans les reins normaux, PAI-1 est régulé à la hausse dans les maladies fibrosantes rénales comme la néphropathie diabétique [38]. En général, PAI-1 est un régulateur en aval de la voie TGF- β [39]. Les cultures de cellules mésothéliales humaines montrent un dépôt de matrice accru accompagné d'une production de PAI-1 après stimulation avec TGF- β [39]. De même, une production accrue de PAI-1 dans des cultures de cellules mésothéliales a été établie après stimulation avec de la thrombine exogène [40], du glucose [41] et de l'albumine glyquée [42], mais pas après l'icodextrine [41] ou des produits finaux de glycosylation avancée, les AGES [42]. Ces études *in vitro* rendent probable la production péritonéale locale de PAI-1 en DP. La source de production la plus importante est encore spéculative. Il peut s'agir de cellules mésothéliales, de cellules graisseuses, de cellules endothéliales, de fibroblastes ou de la matrice extracellulaire elle-même.

Les concentrations de la protéine PAI-1 dans l'effluent péritonéal des patients en DP dépassent celles qui seraient attendues si un transport à partir de la circulation était la seule source [43]. Environ 74% de la concentration dans l'effluent est due à la production locale chez les patients stables et seulement 26% au transport transpéritonéal [4]. La péritonite aiguë provoque une nouvelle augmentation du PAI-1 produit localement [45]. Bien que l'expression du gène PAI-1 par les cellules péritonéales ne soit pas régulée à la hausse en DP à long terme [15], une relation est présente entre le gène SERPINE 1 et le taux d'apparition de la protéine PAI-1, comme le montre la figure 1 (panneau de droite). Les concentrations de PAI-1 de l'effluent étaient liées au transport d'eau libre, mais pas au transport des fluides à travers les petits pores [44]. Cela confirme la tendance à une expression réduite de SERPINE 1 chez les patients avec perte d'ultrafiltration [15]. L'intérêt récent pour le PAI-1 dans l'effluent peut expliquer la rareté actuelle des données longitudinales. Par rapport aux patients en DP au cours des premières années de traitement, ceux dont la durée de la DP était supérieure à deux ans présentaient une teneur significativement plus élevée dans l'effluent [15]. En accord avec cela, le taux d'apparition de PAI-1 augmentait avec la durée de la DP [44]. Une application spéciale du PAI-1 de l'effluent est le diagnostic précoce d'une SPE imminente chez les patients en DP à long terme. Déjà un an avant le diagnostic clinique de SPE, l'aire sous la courbe ROC du PAI-1 était de 0,78, une valeur très élevée [46]. La sensibilité ultérieure du taux d'apparition du PAI-1 était de 100% pour les SPE en un an et la spécificité de 56% [31]. Ces données soutiennent fortement l'utilisation de PAI-1 de l'effluent comme marqueur pour l'EPS chez les patients atteints en DP à long terme.

CONCLUSIONS

Depuis le début de la DP chronique, l'évaluation du transport péritonéal a été le seul moyen d'obtenir des informations sur l'état du péritoine en tant que membrane de dialyse. Il est maintenant devenu évident que certains marqueurs tissulaires sont régulés à la hausse dans les cellules d'effluent péritonéal et que leurs concentrations en protéines peuvent être utilisées en plus comme représentation non invasive de l'état de la membrane péritonéale. L'antigène cancéreux 125, un marqueur de la masse cellulaire mésothéliale, et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1, représentant la fibrose, sont probablement les plus utiles et méritent d'être étudiés à grande échelle.

CONFLITS D'INTERET

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

REFERENCES

1. Krediet RT, Struijk DG. Peritoneal changes in patients on long-term peritoneal dialysis. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:419-429.
2. Coester AM, Smit W, Struijk DG et al. Longitudinal analysis of fluid transport and their determinants in PD patients. *Perit Dial Int* 2014;34:195-203.
3. Taranu T, Florea L, Paduraru D et al. Morphological changes of the peritoneal membrane in patients with long-term dialysis. *Rom J Morphol Embryol* 2014;55:927-932.
4. Honda K, Nitta K, Horita S et al. Morphological changes in the peritoneal vasculature of patients on CAPD with ultrafiltration failure. *Nephron* 1996;72:171-176.
5. Williams JD, Craig KJ, Topley N et al. Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:470-479.
6. Mateijsen MAM, van der WAL AC, Hendriks PMEM et al. Vascular and interstitial changes in the peritoneum of CAPD patients with peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 1999;19:517-525.
7. Sherif AM, Nakayama M, Mauyama Y et al. Quantitative assessment of the peritoneal vessel density and vasculopathy in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1675-1681.
8. Del Peso G, Jimenez-Heffernan JA, Bajo MA et al. Epithelial- to -mesenchymal transition of mesothelial cells is an early event during peritoneal dialysis and is associated with high peritoneal transport. *Kidney Int* 2008; 73:S26-S33.
9. Schaefer B, Bartosova M, Macher-oeppinger S et al. Quantitative histomorphometry of the healthy peritoneum. *Scientific Reports* 2016;6:21344.
10. Kabawat SE, Bast RC Bhan AK et al. Tissue distribution of a coelomic -epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. *Int J Gynecol Pathol* 1983;2:275-285.
11. Visser CE, Brouwer-Steenbergen JJE, Betjes MGH et al. Cancer antigen 125: a bulk marker for the mesothelial mass in stable peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:64-69.
12. Sanussi AA, Zweers MM, Weening JJ et al. Expression of cancer antigen 125 by peritoneal mesothelial cells is not influenced by the duration of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2001;21:495-500.
13. Ho-dac-Pannekeet MM, Hiralall JK, Struijk DG et al. Longitudinal follow-up of CA 125 in peritoneal effluent. *Kidney Int* 1997;51:888-893.
14. Lopes Barreto D, Coester AM, Noordzij M et al. Variability of effluent cancer antigen 125 and interleukin-6 determination in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3739-3744.
15. Parikova A, Hrubra P, Krejcik Z et al. Peritoneal dialysis induces alterations in the transcriptome of peritoneal cells before detectable peritoneal functional changes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020;318:F229-F237.
16. Pannekeet MM, Zemel D, Koomen GCM et al. Dialysate markers of peritoneal tissue during peritonitis and in stable CAPD. *Perit Dial Int* 1995;15:217-225.
17. Rippe B, Simonsen O, Heimbürger O et al. Long-term clinical effects of a peritoneal dialysis fluid with less glucose degradation products. *Kidney Int* 2001;59:348-357.
18. Jones S, Holmes C, Krediet RT et al. Bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solution increases cancer antigen and decreases hyaluronic acid levels. *Kidney Int* 2001;59:1529-538.

19. Williams JD, Topley N, Craig KL et al. The Euro-balance trial: The effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2004;66:408-418.
20. Le Poole CY, Welten ASA, ter Wee PM et al. A peritoneal dialysis regimen low in glucose and glucose degradation products results in increased cancer antigen 125 and peritoneal activation. *Perit Dial Int* 2012;32:305-315.
21. Van Snick J. Interleukin-6; an overview. *Annu Rev Immunol* 1990;8:253-278.
22. Topley N, Jorres A, Luttmann W et al. Human peritoneal cells synthesize IL-6; induction by IL-1 β and TNF α . *Kidney Int* 1993;43:226-233.
23. Gillerot G, Goffin E, Michel C et al. Genetic and clinical factors influence the baseline permeability of the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2005;67:2477-2487.
24. Lee TY, Tsai, YC, Yang YK et al. Association between between interleukin-10 gene polymorphism-592 (A/C) and peritoneal transport in patients undergoing peritoneal dialysis. *Nephrology (Carlton)* 2011;16:663-671.
25. Verduijn M, Marechal C, Coester AM et al. The -174G/C variant of IL-6 as risk factor for mortality and technique failure in a large cohort of peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3516-3523.
26. Lambie M, Chess J, Donovan K et al. Independent effects of systemic and peritoneal inflammation on peritoneal dialysis survival. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:2071-2080.
27. Archie JP. Mathematic coupling of data. A common source of error. *Ann Surg* 1981;93:296-303
28. Rodrigues AS, Martins M, Korevaar JC et al. Evaluation of peritoneal transport and membrane status in peritoneal dialysis: focus on incident fast transporters. *Am J Nephrol* 2007;27:84-91.
29. Cho Y, Johnson DW, Vesey DA et al. Dialysate interleukin-6 predicts increasing peritoneal solute transport rate in incident peritoneal dialysis patients. *BMC Nephrol* 2014;15:8.
30. Sampimon DE, Korte MP, Lopes Barreto et al. Early diagnostic markers for encapsulating peritoneal sclerosis: a case-control study. *Perit Dial Int* 10;30:163-169.
31. Lopes Barreto D, Sampimon DE, Struijk DG et al. Early detection of imminent encapsulating peritoneal sclerosis. Free water transport, selected effluent proteins or both. *Perit Dial Int* 2019;39:83-89.
32. Lijnen HR. Pleiotropic functions of plasminogen activator-1. *J Thromb Haemost* 2005;3:35-45.
33. Sakamoto K, Sakamoto T, Ogawa H. Effects of metabolic risk factors on production of plasminogen activator inhibitor-1 and adiponectin by adipocytes. *Circ J* 2008;72:844-846.
34. Basurto L, Sanchez L, Diaz A et al. Differences between metabolically healthy and unhealthy obesity in PAI-1 level. *Thromb Res* 2019;180:110-114.
35. Uchiyama T, Kurabayshi M, Ohyama Y et al. Hypoxia induces transcription of the plasminogen activator-1 gene through genistein-sensitive tyrosine kinase pathways in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1155-1161.
36. Van Westrhenen R, Zweers MM, Kunne C et al. A pyruvate-buffered dialysis fluid induces less peritoneal angiogenesis and fibrosis than a conventional solution. *Perit Dial Int* 2008;28:487-496.
37. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular permeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995;146:1029-1039.
38. Rerolle JP, Hertig A, Nguyen G et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 is a potential target in renal fibrogenesis. *Kidney Int* 2000;58:1841-1850.

39. Rabieian R, Boshtam M, Zareei M et al. Plasminogen activator inhibitor type-1 as a regulator of fibrosis. *J Cell Biochem* 2018;119:17-27.
40. Mandl-Weber S, Haslinger B, Sitter T. Thrombin upregulates production of plasminogen activator inhibitor type 1 in human peritoneal mesothelial cells. *Perit Dial Int* 1999;19: 319-324.
41. Katsutani M, Ito T, Kohno N et al. N. Glucose-based PD solution, but not icodextrin-based PD solution, induces plasminogen activator inhibitor-1 and tissue-type plasminogen activator in human peritoneal mesothelial cells via ERK1/2. *Ther Apher Dial* 2007;11:94-100.
42. Mandl-Weber S, Haslinger B, Schalkwijk et al. Early glycated albumin, but not advanced glycated albumin, methylglyoxal, or 3-deoxyglucosone increases the expression of PAI-1 in human peritoneal mesothelial cells. *Perit Dial Int* 2001;21:487-494.
43. Goedde M, Sitter T, Schiffel H et al. Coagulation and fibrinolysis-related antigens in plasma and dialysate of CAPD patients. *Perit Dial Int* 1997;17:162-166.
44. Lopes Barreto D, Coester AM, Struijk DG et al. Can effluent matrix metalloproteinase-2 and plasminogen activator inhibitor-1 be used as biomarkers of peritoneal membrane alterations in peritoneal dialysis patients? *Perit Dial Int* 2013;33:529-537.
45. Boer AW, Levi M, Reddingius RE et al. Intraperitoneal hypercoagulation and hypofibrinolysis is present in childhood peritonitis. *Pediatr Nephrol* 199;13:284-287.
46. Lopes Barreto D, Struijk DG, Krediet RT. Peritoneal effluent MMP-2 and PAI-1 in encapsulating peritoneal sclerosis. *Am J Kidney Dis* 2015;65:748-75.

Reçu le 02/07/2020, accepté après révision le 25/07/2020, publié le 09/09/2020

Open Access : cet article est sous licence Creative commons CC BY 4.0 : <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr>

Vous êtes autorisé à :

Partager — copier, distribuer et communiquer le matériel par tous moyens et sous tous formats

Adapter — remixer, transformer et créer à partir du matériel pour toute utilisation, y compris commerciale.

Cette licence est acceptable pour des œuvres culturelles libres.

L'Offrant ne peut retirer les autorisations concédées par la licence tant que vous appliquez les termes de cette licence. selon les conditions suivantes :

Attribution — Vous devez créditer l'Œuvre, intégrer un lien vers la licence et indiquer si des modifications ont été effectuées à l'Œuvre. Vous devez indiquer ces informations par tous les moyens raisonnables, sans toutefois suggérer que l'Offrant vous soutient ou soutient la façon dont vous avez utilisé son Œuvre. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.