

Surveillance des anomalies lipidiques chez le transplanté rénal

G. Mourad, C. Vela et J.-P. Cristol¹

Département de néphrologie, dialyse et transplantation et¹ Laboratoire des lipides et du stress oxydant, Hôpital Lapeyronie, Montpellier

■ Introduction

Les anomalies lipidiques sont fréquentes et bien connues chez le transplanté rénal.¹ Du fait de la corrélation bien établie entre les anomalies lipidiques et l'athérosclérose dans la population générale, il est logique de penser que les dyslipidémies augmentent le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaire chez les transplantés. Récemment, il a été suggéré que les dyslipidémies pouvaient participer au développement et/ou à la progression de l'artériopathie fibro-proliférative, lésion caractéristique du rejet chronique des allogreffes, en particulier rénales et cardiaques.² La connaissance et le traitement de ces anomalies lipidiques pourraient donc avoir un impact très important en transplantation, non seulement sur la survie des greffons mais également sur celle des patients.

Dans ce travail, nous avons étudié les anomalies lipidiques présentes chez les transplantés rénaux traités par ciclosporine (CsA), et cherché à savoir si ces anomalies étaient différentes entre les patients ayant une fonction rénale normale et ceux atteints de rejet chronique histologiquement prouvé.

■ Patients et méthodes

● Patients

Un bilan lipidique a été réalisé chez 77 patients transplantés depuis plus d'un an, traités par CsA et stéroïdes à faibles doses. Les patients avec cancer, infection active, rejet aigu depuis moins de six mois et diabète sucré étaient exclus. Aucun des patients ne recevait une supplémentation vitaminique ou un traitement hypolipémiant. Les échantillons sanguins étaient prélevés à jeun, lors d'une consultation régulière. Les résultats obtenus ont été comparés à un groupe contrôle (38 volontaires sains, 51 ± 9 ans) ainsi qu'à un groupe de patients hémodialysés ($n = 26$; $55,6 \pm 21$ ans).

La population de patients transplantés a été ultérieurement divisée en deux groupes, selon l'existence ou non de stigmates de rejet chronique défini comme une augmentation de la créatininémie avec protéinurie et/ou hypertension artérielle, et confirmé par une biopsie rénale montrant une artériopathie fibro-proliférative.

● Etude du métabolisme lipidique

Le cholestérol total (CT) et les triglycérides (TG) ont été mesurés par méthode enzymatique (Boehringer Mannheim, Meylan,

France). Le cholestérol des lipoprotéines (Lp) de haute densité (HDL-cholestérol) a été mesuré après précipitation des Lp contenant l'apolipoprotéine B (VLDL, IDL, LDL) par le phosphotungstate de magnésium. Le cholestérol-LDL a été estimé selon la formule de Friedewald. Les apolipoprotéines plasmatiques A1 (Apo A), B (ApoB), et la Lp(a) ont été analysées par méthode immunonéphélimétrique (Behring Diagnostic SA, Rueil-Malmaison, France).

■ Résultats

● Anomalies lipidiques chez les transplantés

Le CT, les TG, le LDL-cholestérol et les apoB étaient significativement plus élevés chez les transplantés par rapport au groupe contrôle, alors qu'on n'observait pas de différence significative concernant le cholestérol-HDL, les Apo A et la Lp(a). Le CT, le cholestérol-HDL et les Apo A étaient significativement plus élevés chez les transplantés par rapport aux hémodialysés. (tableau I).

● Anomalies lipidiques chez les patients avec ou sans rejet chronique

Nous n'avons observé aucune différence significative dans les paramètres lipidiques en fonction de l'absence ou de la présence de stigmates de rejet chronique (tableau II).

■ Discussion

Les anomalies lipidiques sont fréquentes et précoces au cours de l'insuffisance rénale chronique. Chez les dialysés, on observe en général une hypertriglycéridémie alors que le CT est dans les limites de la normale et le cholestérol-HDL et l'apo A significativement abaissés. Après transplantation rénale, on constate un changement du profil lipidique, avec persistance de l'hypertriglycéridémie, et apparition d'une augmentation du CT et des ApoB. Il est bien connu que ce profil lipidique est très athérogène; il pourrait être responsable de l'augmentation de la fréquence des maladies et de la mortalité cardiovasculaires observées chez les transplantés à long terme.

La cause de cette dyslipidémie est probablement multifactorielle. La fonction rénale médiocre du greffon ou une protéinurie massive peuvent, comme dans les néphropathies primitives, jouer un rôle. Cependant, comme ces anomalies sont observées

Tableau I : Anomalies lipidiques chez les transplantés, les dialysés et le groupe contrôlé.

	Sujets témoins (N = 38)	Hémodialysés (N = 26)	Transplantés (N = 77)
Cholestérol	5,16 ± 0,14	5,41 ± 1,5	5,96 ± 1,3**,§
Triglycérides	1,04 ± 0,2	1,58 ± 0,49**	1,87 ± 0,47**
HDL-cholestérol	1,56 ± 0,32	1,01 ± 0,29**	1,36 ± 0,47 §
LDL-cholestérol	3,13 ± 1,19	3,69 ± 1,28**	3,66 ± 1,01**
ApoA	1,6 ± 0,3	1,32 ± 0,24**	1,58 ± 0,34 §
ApoB	0,99 ± 0,28	1,07 ± 0,31	1,13 ± 0,34**
Lp(a)	9/38 (23%)	8/26 (31%)	20/77 (26%)

** p < 0,01 vs témoins; § p < 0,05 vs dialysés.

même lorsque la fonction du greffon est subnormale, le rôle délétère des médicaments immunosuppresseurs, en particulier les stéroïdes et la CsA, a été souligné. En effet, l'interruption des stéroïdes après transplantation s'accompagne d'une diminution significative des concentrations de CT et de TG. La CsA participe également aux anomalies lipidiques (hypertriglycéridémie et baisse du cholestérol-HDL), mais l'effet sur le profil lipidique de l'arrêt de la CsA (et du traitement des patients par azathioprine ou mycophénolate mofétil et prednisolone) n'a pas été totalement évalué. Cependant, des données récentes suggèrent que l'incidence de l'hyperlipidémie et de l'hypercholestérolémie est significativement réduite chez les patients traités par tacrolimus à la place de la CsA.

De nombreuses études suggèrent que l'hyperlipidémie participe à la progression des maladies rénales primitives et certains auteurs ont suggéré que les dyslipidémies observées chez les transplantés pouvaient participer à la pathogénie ou à la progression du rejet chronique. Plusieurs études ont montré que l'artériolopathie du transplant était associée avec des taux de CT et de TG significativement élevés, observés soit avant soit après la transplantation. Notre étude montre une différence significative du profil lipidique entre les transplantés, les dialysés et le groupe contrôle, mais elle ne montre aucune différence parmi les transplantés avec ou sans rejet chronique. Dans une étude précédente, nous avons suggéré que la présence d'anomalies lipidiques n'était pas suffisante pour initier le rejet chronique, et que la présence simultanée d'un stress oxydant était probablement essentielle pour induire un rejet chronique.³ Les modifications oxydatives des LDL potentialiseraient les modifications quantitatives de ces lipoprotéines athérogènes.

Dans la population générale, la correction des dyslipidémies et la diminution du taux de CT et du LDL-cholestérol s'accompagnent d'une réduction proportionnelle de la mortalité cardiovasculaire. Il est probable qu'un tel bénéfice peut être obtenu chez les transplantés rénaux, mais à notre connaissance, ceci n'a pas été démontré. Des études d'intervention thérapeutique prospectives et contrôlées doivent être mises en route pour répondre à cette question.

Tableau II : Anomalies lipidiques chez les transplantés avec et sans rejet chronique.

	Transplantés (N = 77)	Sans rejet chronique (N = 34)	Avec rejet chronique (N = 43)
Cholestérol	5,96 ± 1,3	5,89 ± 1,33	6,0 ± 1,28
Triglycérides	1,87 ± 0,47	1,96 ± 0,22	1,98 ± 0,6
HDL-cholestérol	1,36 ± 0,47	1,32 ± 0,38	1,40 ± 0,54
LDL-cholestérol	3,66 ± 1,01	3,68 ± 0,95	3,64 ± 1,07
ApoA	1,58 ± 0,34	1,59 ± 0,36	1,57 ± 0,33
ApoB	1,13 ± 0,34	1,12 ± 0,36	1,14 ± 0,31
Lp(a)	20/77 (26%)	7/34 (20%)	13/43 (30%)

Sur le plan thérapeutique, une surveillance régulière des paramètres lipidiques doit être instaurée chez les transplantés rénaux. La constatation d'une hypercholestérolémie doit motiver un traitement par les statines en veillant aux complications musculaires de ce type de traitement apparemment plus fréquentes sous CsA. L'existence d'une hypertriglycéridémie justifie la prescription de fibrates, en particulier lorsque cette hypertriglycéridémie est associée à une augmentation de l'Apo CIII. Enfin, une élévation de la Lp(a), qui est un facteur de risque indépendant doit inciter le clinicien à prêter une attention particulière à une correction plus stricte des anomalies lipidiques chez les patients concernés, qui sont à très haut risque cardiovasculaire.

Adresse de correspondance :

Dr G. Mourad
Département de néphrologie, dialyse et transplantation
et Laboratoire des lipides et du stress oxydant
Hôpital Lapeyronie
F-34295 Montpellier Cedex 05



Références

1. Kasiske BL, Umen AJ. Persistent hyperlipidemia in renal transplant patients. *Medicine* 1987; 66 : 309.
2. Dimeny E, Fellstrom B, Larsson E, Tufveson G. Chronic vascular rejection and hyperlipoproteinemia in renal transplant patients. *Clin Transplant* 1993; 25: 2024
3. Cristol JP, Vela C, Maggi MF, Descomps B, Mourad G. Oxidative stress and lipid abnormalities in renal transplant recipients with or without chronic rejection. *Transplantation* 1998; 65 : 1322.