

Rôle des lipides dans le rejet chronique

M.N. Peraldi

Service de transplantation et de réanimation, Groupe hospitalier Necker – Enfants Malades, Paris

La dyslipidémie est une anomalie fréquente et durable après transplantation rénale. Elle joue un rôle important dans la genèse des maladies cardiovasculaires qui représentent la première cause de décès chez les patients transplantés, mais aussi dans la genèse de la néphropathie chronique du greffon, qui est la principale cause de perte de greffe aujourd'hui.¹ En effet, la durée de vie moyenne d'un greffon rénal ne dépasse pas dix ans, du fait de l'apparition et de la progression des lésions vasculaires et des lésions de fibrose caractéristiques de cette néphropathie chronique.² Des facteurs immunologiques (identités HLA, nombre d'épisodes de rejet aigu) et non immunologiques (HTA, réduction néphronique, traitements immuno-suppresseurs, etc.) jouent un rôle dans la physiopathologie de cette néphropathie. Parmi les facteurs métaboliques impliqués, la dyslipidémie, présente chez 45 à 70% des patients transplantés, est un facteur délétère indiscutable.

■ Le profil lipidique après transplantation rénale

Les anomalies lipidiques suivantes sont retrouvées chez plus de la moitié des patients transplantés un an après la greffe :

- augmentation du taux plasmatique du cholestérol total;^{1,3}
- augmentation du taux plasmatique des triglycérides;^{1,4}
- augmentation des LDL plasmatiques;⁵
- augmentation des taux de Lp(a);⁶
- diminution des HDL;⁷
- et enfin une augmentation des taux plasmatiques de certains marqueurs de la peroxydation des lipides.⁸ Cette susceptibilité accrue à l'oxydation des LDL pourrait jouer un rôle important dans la genèse des lésions vasculaires.

Certaines de ces modifications semblent directement induites par les traitements immunosuppresseurs (par exemple, les taux plasmatiques de Lp(a) ne sont élevés que chez les patients traités par ciclosporine),⁶ mais d'une façon générale, la dyslipidémie est présente le plus souvent avant la greffe et se majore après la greffe, avec une corrélation entre les valeurs pré- et post-greffe.

■ L'hyperlipidémie, facteur de risque de la survenue d'une néphropathie chronique du greffon

Plusieurs études cliniques ont montré l'existence d'une association entre les taux de lipides et différents marqueurs du rejet

chronique.^{9,10} L'augmentation du taux de cholestérol, mais surtout l'augmentation des triglycérides semble corrélée précocement aux lésions de néphropathie chronique du greffon. Cette corrélation est retrouvée après transplantation cardiaque : l'athérosclérose accélérée du greffon cardiaque (dont les lésions ressemblent à celles du rejet chronique rénal) est associée à une hypertriglycéridémie.¹¹ Après greffe cardiaque, l'utilisation précoce d'inhibiteurs de l'hydroxy-méthyl-glutaryl Coenzyme A (HMG-CoA) réduit la fréquence du rejet chronique.¹² Des études sont en cours après transplantation rénale, mais il est trop tôt pour juger d'un effet bénéfique des traitements hypolipémiants sur la survie à long terme des greffons.

■ Le syndrome X ou «metabolic risk factor syndrome»

Ce syndrome associe obésité, HTA, insulino-résistance et dyslipidémie. Les trois dernières composantes du syndrome sont très fréquemment présentes chez les patients transplantés rénaux. Comme l'HTA et la dyslipidémie, l'insulino-résistance et l'hyperinsulinémie sont présentes chez les patients insuffisants rénaux chroniques avant la greffe, et sont aggravées après transplantation rénale.¹³ En effet, les corticoïdes et les molécules calcineurine-dépendantes favorisent l'intolérance au glucose. L'incidence du diabète est évaluée entre 12 et 15% après transplantation rénale. Une étude suédoise récente¹³ montre l'aggravation des différents composants du syndrome X après deux ans de greffe rénale, l'intolérance au glucose touchant 24% des patients, et venant aggraver les autres anomalies métaboliques.

■ Données expérimentales : existe-t-il un lien entre dyslipidémie, intolérance au glucose et progression des lésions de rejet chronique ?

Dans la physiopathologie des lésions induites par la dyslipidémie, l'oxydation des LDL semble jouer un rôle important.¹⁴ En effet, les LDL oxydées (dont la génération est favorisée par les médicaments immunosuppresseurs tels que la ciclosporine, mais aussi par l'existence d'une hyperglycémie) ont des effets bien caractérisés :

- prolifération des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire;
- augmentation de l'expression endothéliale des molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1);

- augmentation de la synthèse du PDGF-AA (puissant facteur de croissance des cellules musculaires lisses) et de son récepteur ;
- diminution de la production de NO.

Tous ces effets favorisent la prolifération de la paroi vasculaire. La constitution des lésions de fibrose caractéristiques du rejet chronique peut être alors la conséquence des lésions vasculaires ainsi constituées.

Cette fibrose peut aussi être la conséquence d'effets directs des anomalies métaboliques sur la synthèse de protéines profibrosantes. Dans ce sens, l'inhibiteur de type I des activateurs du plasminogène (PAI-1) semble être un médiateur important, qui fait le lien entre anomalies métaboliques et fibrose.

En effet, le rôle du PAI-1 dans la genèse des lésions vasculaires et fibreuses a été bien documenté :

- chez l'animal : les souris invalidées pour le gène du PAI-1 ne développent pas de fibrose pulmonaire après injection de bléomycine ;¹⁵
- chez l'homme : il existe un polymorphisme du gène du PAI-1, les sujets 4G/4G ayant des taux circulants plus élevés. Ces sujets développent plus souvent un infarctus du myocarde avant 45 ans.¹⁶ De plus plusieurs études chez l'homme ont montré l'existence d'une corrélation entre taux de PAI-1 circulant et obésité,¹⁷ taux de PAI-1 circulant et intolérance au glucose,¹⁸ taux de PAI-1 circulant et triglycéridémie.¹⁹

Des données expérimentales supportent ces données cliniques. En effet, l'insuline et les LDL (oxydées ou non oxydées) stimulent la synthèse hépatique de PAI-1.²⁰ De même, sur des cultures de cellules endothéliales, les LDL oxydées augmentent de façon dose-dépendante la synthèse de PAI-1.²¹

Cette protéine induite par les anomalies métaboliques aggravées après greffe pourrait donc jouer un rôle central dans la physiopathologie de la néphropathie chronique du greffon.

Adresse de correspondance :

Pr M.N. Peraldi
Service de néphrologie et transplantation
Hôpital Necker
149, rue de Sèvres
F-75674 Paris Cedex 15



Références

1. Druke TB, Abdulmassih Z, Lacour B, et al. Atherosclerotic and lipid disorders after renal transplantation. *Kidney Int* 1991 ; 39 (Suppl. 31): S24-S8.
2. Tilney NL, Whitley WD, Diamond JR, et al. Chronic rejection – an undefined conundrum. *Transplantation* 1991 ; 52: 389-93.
3. Vathsala A, Weinberg RB, Schoenberg L, et al. Lipid abnormalities in ciclosporine-prednisone-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1989; 48: 37-43.
4. Irish AB, Simons LA, Savdie E, et al. Metabolic changes in renal transplant patients managed with and without cyclosporin. *Clin Transplantation* 1994; 6: 1195-8.
5. Jung K, Scheffler A, Blank W, et al. Changed composition of high-density lipoproteins subclasses after renal transplantation. *Transplantation* 1988; 46: 407-9.
6. Brown JH, Anwar N, Short CD, et al. Serum lipoprotein(a) in renal transplant recipients receiving cyclosporin monotherapy. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 863-7.
7. Cassader M, Ruiu G, Gambino R, et al. Lipoprotein-apolipoprotein changes in renal transplant recipients: A 2-year follow-up. *Metabolism* 1991; 40: 922-5.
8. Sutherland WHF, Walker RJ, Ball MJ, et al. Oxidation of LDL from patients with renal failure or renal transplants. *Kidney Int* 1995; 48: 227-36.
9. Dimény E, Tufveson G, Lithell H, et al. The influence of pretransplant lipoprotein abnormalities on the early results of renal transplantation. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 572-9.
10. Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, et al. Chronic renal allograft rejection: Immunologic and non-immunologic risk factors. *Kidney Int* 1996; 49: 518-24.
11. Goa SZ, Schroeder JS, Alderman EL, et al. Clinical and laboratory correlates of accelerated coronary artery disease in the cardiac transplant patient. *Circulation* 1987; 5: 56-61.
12. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effects of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995; 333: 621-7.
13. Dimény E, Fellström B. Metabolic abnormalities in renal transplant recipients. Risk factors and predictors of chronic graft rejection. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 21-4.
14. Dasgupta A, Powell D, Saldana S, et al. Elevated lipid peroxidation products in the plasma of kidney transplant recipients. *Life Sci* 1990; 46: 67-72.
15. Eitzman DT, Mc Coy RD, Zheng X, et al. Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in transgenic mice that either lack or overexpressed the murine plasminogen-activator inhibitor-1 gene. *J Clin Invest* 1996; 97: 232-7.
16. Eriksson P, Kallin B, van Hooft FM, et al. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92: 1851-5.
17. Vague P, Juhan-Vague, Aillaud MF, et al. Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level, plasma insulin level and relative body weight in normal and obese subjects. *Metabolism* 1996; 35: 250-3.
18. Vague P, Juhan-Vague, Alessi M, et al. Increased plasminogen activator inhibitor activity in non insulin-dependant diabetic patients. Relationship with plasma insulin. *Thromb Haemostas* 1989; 61: 370-3.
19. Hamsten A, Defaire U, Waldius G, et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: Risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 2: 3-9.
20. Kooistra T, Bosma P, Tons H, et al. Plasminogen activator inhibitor 1: biosynthesis and mRNA levels are increased by insulin in cultured human hepatocytes. *Thromb Haemostas* 1989; 62: 723-8.
21. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991; 88:1785-92.