

# Table Ronde

## Prise en charge thérapeutique

### ■ 1<sup>er</sup> thème : Doit-on adapter chez l'insuffisant rénal les règles d'utilisation des hypolipémiants dérivés des grands essais de cardiologie ?

Pr G. Vanzetto (Grenoble)

La démarche du cardiologue est la suivante si l'on veut répondre à cette question, il faut d'abord savoir : y a-t-il un intérêt en prévention secondaire dans la population générale ? Est-ce qu'il existe des particularités épidémiologiques dans l'insuffisance rénale chronique qui font que l'on soit conduit à se poser cette question ? Est-ce que ces mesures thérapeutiques sont faisables en toute sécurité chez ces patients ? Est-ce qu'on a des preuves de leur efficacité ? Existe-t-il, à défaut, des recommandations ?

Dans les études de prévention qui font référence en cardiologie, on distingue une prévention secondaire chez des patients dyslipidémiques ou à cholestérol peu élevé et une prévention primaire chez des patients à cholestérol élevé. Une réduction significative des événements cardiovasculaires majeurs est observée dans toutes ces études avec toutefois cette notion que l'efficacité thérapeutique en termes de vies sauvées est d'autant meilleure que l'on part d'un risque cardiovasculaire absolu élevé. On est plus efficace en traitant une dyslipidémie élevée en prévention secondaire que chez des patients avec un cholestérol peu élevé en prévention primaire.

Chez les insuffisants rénaux chroniques, donc chez des patients qui ont un risque cardiovasculaire absolu plus élevé que la population générale, ceci, quel que soit l'âge, quelle que soit la race et quel que soit le sexe, on se trouve devant une surmortalité manifeste.

Si l'on reprend le rapport de la Société américaine de néphrologie de 1998, on voit que chez les patients dialysés, ce risque de mortalité cardiovasculaire peut être multiplié jusqu'à trente, et je rappelle qu'il en a fallu moins que ces chiffres chez le diabétique pour conduire certains auteurs à considérer que, du fait de ce risque accru, on devait passer d'emblée chez le diabétique en prévention secondaire.

Ce traitement est-il faisable chez l'insuffisant rénal chronique ? Lorsqu'il veut traiter un patient dyslipidémique, le cardiologue néophyte, non néphrologue, ouvre son Vidal et lit qu'il n'y a pas de problème avec la pravastatine et la simvastatine, avec les statines en général, avec toutefois, une précaution d'emploi en cas d'insuffisance rénale sévère où la posologie conseillée est divisée par deux, de 10 mg par rapport aux 20 mg habituels. Des études prouvent maintenant la sécurité d'utilisation de ces statines.

En ce qui concerne les fibrates, à l'heure actuelle, le cardiologue en a de moins en moins l'expérience du fait de l'impact des études de prévention avec les statines, mais s'il ouvre encore son Vidal, il se rend compte que la plupart de ces produits sont contre-indiqués dans les mentions légales, à l'exception du bézafibrate que l'on peut utiliser en adaptant la posologie à la clairance de la créatinine. Il a été précédemment développé que le problème de tolérance avec les fibrates se posait plus particulièrement chez l'insuffisant rénal en matière d'hépatotoxicité et de tolérance musculaire.

Peut-on utiliser ces traitements de manière fiable et en toute sécurité chez l'insuffisant rénal ? La sécurité, nous l'avons démontrée et, là encore, le rapport de la Société américaine de néphrologie conclut que oui, si l'on se place sur le terrain du traitement médical de la dyslipidémie au sein des autres facteurs de risque. L'action sur le facteur de risque, heureusement, chez l'insuffisant rénal hypercholestérolémique le régime ou les substances hypolipémiantes restent efficaces sur le profil biologique. La grande question pour laquelle il n'existe pas encore de réponse en termes « d'Evidence-based medicine », c'est sur l'efficacité en terme de réduction d'événements cardiovasculaires.

A défaut d'études démontrant l'efficacité dans ce sous-groupe particulier, dispose-t-on de recommandations des sociétés savantes ? Bien évidemment, on repose sur des recommandations qui sont françaises et non pas anglo-saxonnes, les recommandations de l'ANDEM, sur le traitement des dyslipidémies dans la population en général, avec des objectifs qui sont parfaitement établis : prévention secondaire et prévention primaire chez des patients présentant des facteurs de risque reconnus. On traite à partir de 1,30 g de LDL-cholestérol avec des seuils tolérables plus élevés lorsqu'il existe peu ou pas de facteurs de risque, la tendance étant de réunir ces deux derniers groupes.

La question essentielle peut se poser, c'est : Où mettre l'insuffisant rénal chronique sans facteur de risque ? N'est-il pas d'emblée dans un groupe à risque élevé, l'insuffisance rénale constituant en elle-même un facteur de risque ?

En conclusion, il est raisonnable, à l'heure actuelle, d'utiliser les recommandations de la population générale pour la classification initiale, l'initiation du traitement et les objectifs de taux de cholestérol à atteindre en ce qui concerne le régime et le traitement médical chez l'insuffisant rénal chronique.

Pour répondre à la question : « Doit-on adapter chez l'insuffisant rénal les règles d'utilisation des hypolipémiants dérivés des grands essais de cardiologie ? » Il ne faut pas les adapter, il faut les adopter pour ce qui concerne leurs indications sur les chiffres de lipidémie et le profil de facteurs de risque du patient, il faut également les adopter pour ce qui concerne les objectifs à atteindre et là, mais la réponse est dans le camp des néphrologues, probablement faut-il adapter ces recommandations en termes de classes et de posologies utilisées.

## ■ 2<sup>e</sup> thème: L'efficacité des hypolipémiants chez l'insuffisant rénal en termes de risque cardiovasculaire et de risque rénal est-elle prouvée?

Pr D. Fouque (Lyon)

Malheureusement, il n'y a actuellement aucune étude spécifique des effets des hypolipémiants sur la morbi-mortalité au cours de l'insuffisance rénale. Que peut-on observer actuellement? Il existe des essais cliniques randomisés, contrôlés, dans les situations d'insuffisance rénale; les plus nombreux sont actuellement en transplantation parce que les transplantateurs ont été habitués beaucoup plus tôt à la bonne méthodologie clinique, et on trouve peu de mauvais essais en transplantation par rapport au design de très mauvaises études en insuffisance rénale pré-dialyse, voire en dialyse.

Le problème actuellement, c'est que là encore on travaille surtout sur des critères intermédiaires, c'est-à-dire protéinurie, index biochimique, créatinine et dosage des lipides sanguins, sans être certain de la relation de ces critères intermédiaires avec la morbi-mortalité. Très souvent, ce sont des études-pilotes et on a peu d'études avec des effectifs suffisants et de durée suffisante pour avoir des critères analysables sur la morbi-mortalité. Donc, on travaille par interférence à partir d'études dans d'autres populations à risque comparable.

Est-ce que nos patients insuffisants rénaux rentrent dans ces patients à risque? Cette diapositive illustre celle montrée par Bruno Moulin, mais avec une numérisation des risques; elle est tirée d'un article récent de B. Kasiske dans l'AJKD qui montre qu'à tous les degrés d'insuffisance rénale, que les patients soient néphrotiques, non néphrotiques, hémodialysés, en DP ou greffés, on a des anomalies du profil lipidique plasmatique. Si l'on prend les sujets avec un LDL est supérieur à 1,3 g, on voit que les trois quarts de ces populations présentent un risque important avec une fréquence non négligeable de ces anomalies. Les seuls dont le risque cardiovasculaire est peut-être moins important sont les insuffisants rénaux modérés non néphrotiques. Les hémodialysés restent aussi relativement intermédiaires, avec pourtant une augmentation des triglycérides. Mais, on l'a vu, le consensus actuel sur le traitement de l'hypertriglycéridémie isolée n'est pas très clair, même en dehors de l'insuffisance rénale, et il n'est pas nécessaire de rappeler l'importance des déséquilibres lipidiques au cours de la transplantation.

Il est important de noter que l'on a traité en prévention secondaire des patients qui n'avaient pas d'anomalies importantes des lipides, alors que nos patients insuffisants rénaux présentent souvent des anomalies lipidiques avant même l'apparition d'accidents cardiovasculaires. Dans une analyse datant de 1997, il était également intéressant de noter que chez des patients coronariens, les statines diminuaient le nombre d'AVC. Il y a donc une pathologie cardiovasculaire globale et des patients qui n'ont jamais eu de problèmes neurologiques peuvent être protégés contre ce risque – qui n'est pas rare chez nos patients – par un traitement adapté en prévention secondaire.

La prévention primaire a été largement montrée, les fibrates et les statines. Lorsqu'on regarde précisément la dose de fibrates, on est un peu ennuyé parce qu'on a de la peine à prescrire des doses aussi importantes chez nos patients insuffisants

rénaux; c'est deux à trois fois par jour un comprimé de 450 mg. Finalement, on ne sait pas si cette prévention primaire est tout à fait acceptable chez nos patients.

Une chose importante, c'est la notion de risque relatif et de risque absolu. Le marketing est très friand de nous donner des réductions de risque relatif tout à fait colossales (- 40%), mais qu'est-ce que cela veut dire réellement? Je crois qu'il faut être prudent et toujours revenir au risque absolu. On a défini le nombre de patients à traiter pour sauver des vies des patients, et vous voyez qu'en prévention secondaire l'on est beaucoup plus efficace qu'en prévention primaire; il suffit de traiter 30 patients pour sauver une vie dans l'étude 4S, alors qu'il en faut quatre fois plus dans une étude de prévention primaire. Chez nos patients, l'on hésitera toujours, l'on est très enclin à traiter des patients qui ont présenté un problème cardiovasculaire; est-ce qu'il faut traiter tous les patients qui ont un risque cardiovasculaire sans incident? On est réellement dans une zone mouvante. Ce qui est intéressant, c'est de voir le nombre de comprimés qu'il faut donner puisque, ici, il faut donner 200 000 comprimés de pravastatine pour sauver une vie; je crois que, là encore, c'est un chiffre intéressant.

Y a-t-il d'autres mesures, en insuffisance rénale, qui peuvent améliorer le profil lipidique? Le Pr Aparicio a rappelé l'importance de diminuer l'apport protéique. On a effectivement un certain nombre d'études qui montrent que l'on peut ainsi améliorer le profil lipidique et le risque cardiovasculaire de l'insuffisant rénal comme cela avait été bien montré dans l'étude pilote du MDRD. En fonction du degré de restriction, l'on peut avoir une diminution du cholestérol total jusqu'à 14% et l'on a une amélioration du profil lipidique. Sophie Bernard, à Lyon, avait observé après un mois seulement de restriction protéique modérée – on passait de 1,1 g à 0,7 g de protéines par kg et par jour – que le profil lipidique s'améliorait de façon assez rapide.

L'effet de l'exercice physique a également été bien montré. Il s'agit d'une excellente étude dont le design était celui d'une étude randomisée pendant un an, et l'on voit que lorsque le patient est sédentaire, ses triglycérides montent et le HDL baisse, alors que lorsqu'il fait un effort régulier, on obtient une inversion du risque cardiovasculaire.

En dialyse, il y avait d'autres possibilités dont la revue de la littérature est intéressante. Nous sommes en train de faire une méta-analyse sur l'apport en carnitine et il n'y a pas d'effet, c'est zéro. La carnitine n'améliore pas le profil lipidique en dialyse; il y a quinze études qui montrent que ça monte, quinze études qui montrent que ça baisse et dix études qui montrent que ça ne fait rien. Actuellement, il ne semble pas que la carnitine soit indiquée pour traiter la dyslipidémie du dialysé. Il y avait une étude intéressante sur l'érythropoïétine. Elle n'était pas randomisée, donnant lieu à d'autres études qui montraient que les patients qui recevaient de l'érythropoïétine baissaient leurs triglycérides et également leur cholestérol total.

Les IEC sont encore une autre possibilité d'intervention. Dans la revue de Kasiske, je crois que le phénomène d'amélioration du profil lipidique est à mettre sur le compte de la baisse de la protéinurie, comme dans les syndromes néphrotiques, mais on n'a pas d'études suffisantes actuellement.

Récemment, apparaît un résultat intéressant avec l'étude préliminaire du Renagel®, mais elle n'est pas encore publiée. Le Renagel® agirait au niveau du tube digestif sur l'absorption lipidique digestive. Sur une étude de près de 200 patients qui a duré

44 semaines, tous les patients baissent de façon intéressante leur LDL-cholestérol et montent leur HDL-cholestérol, l'effet étant plus important si la dyslipidémie est plus importante au départ. Donc, on a une possibilité d'intervention complémentaire qui n'est pas encore totalement prouvée, il faudra attendre encore un peu, mais qui permet d'intervenir en amont le profil lipidique des patients de la sphère rénale.

Est-ce qu'on peut utiliser la recommandation cardiovasculaire qui consiste à freiner le risque cardiovasculaire? Il faut un bon système de freinage, c'est l'ABS : Aspirine, bêta-bloqueurs et statines. Est-ce qu'on peut proposer ce type de traitement en prévention secondaire? Très probablement. On n'a pas beaucoup d'inconvénients à prescrire des petites doses d'aspirine chez nos patients insuffisants rénaux; on pourra peut-être discuter de la prescription systématique des bêta-bloqueurs et des statines en prévention primaire.

Enfin, quelques sources bibliographiques intéressantes, notamment la revue *Prescrire* d'avril avec un très gros dossier sur la prévention cardiovasculaire et le risque thérapeutique et quelques sites internet actuellement libres qui permettent d'avoir accès à l'Evidence-based medicine en français: en effet, il y a toujours des problèmes d'accessibilité à l'information qui est souvent en anglais.

### ■ 3<sup>e</sup> thème : Quand et comment traiter l'hyperlipémie du syndrome néphrotique chronique ?

Pr B. Moulin (Strasbourg)

Je vais revenir à des choses plus pratiques et plus modestes dans la mesure où l'intervention, en terme de traitement de l'hyperlipidémie, sur la progression de l'insuffisance rénale, ne comporte pas de preuves cliniques actuellement. Nous allons nous intéresser essentiellement aux problèmes cardiovasculaires du syndrome néphrotique chronique.

Le profil lipidique chez le patient néphrotique a déjà été évoqué mais je voudrais quand même souligner à quel point il est hautement athérogène, et ceci est un point important car ce profil lipidique a été longtemps négligé par les néphrologues et les lipidologues. On considérait qu'il s'agissait d'une hyperlipidémie secondaire qui ne nécessitait pas de traitement et c'était vraiment l'idée qui avait prévalu jusqu'au début des années 80. Je rappellerais que le cholestérol est très élevé dans 90% des cas, avec également une élévation du taux d'apoprotéine B, et surtout, les taux de HDL-cholestérol ne sont pas modifiés, ce qui rend le rapport HDL/LDL-cholestérol particulièrement athérogène.

Si l'on veut faire simple et savoir s'il faut vraiment prendre en compte ou non cette hyperlipidémie, il n'y a qu'à revenir à l'étude de Framingham et comparer deux hommes de 35 ans en termes de risque coronarien: l'un ne fumant pas, ayant une pression artérielle à 120/80, un cholestérol normal, et l'autre ayant juste un cholestérol à 8 mmol/litre. Le risque coronarien de ce sujet est multiplié par 5. Si l'on adopte cela pour nos patients néphrotiques qui ont souvent des hypercholestérolémies largement supérieures à 8 mmol/litre, on se rend compte à quel point il faut prendre en compte ces hypercholestérolémies.

C'est vrai que dans la littérature, il existe peu d'éléments permettant de supporter cette intuition strictement intellectuelle. Cette diapositive rassemble les données de la littérature en faveur d'un risque cardiovasculaire accru chez les patients néphrotiques et celles qui contredisent cette assertion. En fait, une seule étude peut être prise en compte de façon sérieuse, c'est celle d'Ordenez en 1993 qui comportait 142 patients néphrotiques et qui est une étude cas-témoin. C'est la seule étude qui a été réalisée en ce sens et qui montrait que chez les patients néphrotiques, le risque relatif d'infarctus du myocarde était multiplié par 5,5 et le risque relatif de décès coronarien était multiplié par 2,5 par rapport à des sujets ayant les mêmes facteurs de risque mais qui n'étaient pas néphrotiques.

Comment intervenir? Je ne vais pas revenir sur les différents domaines qui ont déjà été abordés. Le régime hypolipémiant chez le patient néphrotique joue sur à peu près 5 à 10% de la cholestérolémie et lorsqu'on part de 10 à 12 mmol de cholestérol, ceci est relativement peu efficace. Les acides gras polyinsaturés jouent essentiellement sur les triglycérides et ne sont plus remboursés actuellement. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, j'en ai parlé hier, ainsi que la combinaison LDL/aphérese/statines.

Quelles vont être les possibilités et quel est le profil lipoprotéique qui va édicter notre attitude thérapeutique ?

Actuellement, on peut retenir en consensus que lorsque seul le LDL-cholestérol est élevé – ce qui est souvent le profil des patients néphrotiques – on doit s'adresser aux statines. De même lorsque le LDL est élevé avec un taux de HDL plus bas, ce qui est encore le profil lipidique des patients néphrotiques. Les choses se compliquent quand, dans 30% à 40% des cas, on se trouve devant une très forte hypertriglycéridémie associée qui fausse le calcul de la formule de Friedwald qui est souvent utilisée pour obtenir le taux de LDL. On voit souvent dans la littérature qu'il faut faire des dosages de LDL vrai, et, dans ce cas-là, on peut éventuellement invoquer l'utilisation des nouvelles statines qui ont un effet un peu plus puissant sur la baisse des triglycérides.

Les choses se compliquent quand on a une élévation prédominante des triglycérides – ce qui est rarement le cas dans le syndrome néphrotique – dans ce cas, l'utilisation exclusive des fibrates peut se rediscuter.

Chez nos malades néphrotiques, les différentes possibilités en termes de baisse du cholestérol et d'hypolipémiants disponibles concernent les chélateurs des acides biliaires qui sont souvent mal tolérés, n'ont pas un effet important sur la baisse du cholestérol et sont hypertriglycéridémiantes. Le probucol est surtout intéressant par ses effets anti-oxydants, mais il abaisse le HDL-cholestérol.

En fait, la discussion se porte actuellement sur fibrates versus statines, en rappelant que les fibrates ont essentiellement un intérêt pour la baisse des triglycérides et probablement pour la normalisation de la distribution des LDL, en normalisant notamment la concentration de LDL denses.

Il faut bien reconnaître que les médicaments actuellement les plus efficaces sur la baisse du cholestérol chez les malades néphrotiques, dans tous les essais qui ont été menés depuis dix ans, ce sont les statines, avec une baisse du taux de LDL-cholestérol de 30 à 50%. On peut estimer que c'est beaucoup. En fait, c'est vrai que ça reste peu, compte tenu du niveau initial. De plus, l'utilisation des statines dans le syndrome néphrotique, de même que pour les fibrates, est une situation à risque de rhabdomyolyse, et je vous rappelle également sa potentialisation

avec l'utilisation des chélateurs des acides biliaires. Le Renagel® est également un chélateur des acides biliaires, et l'association Renagel®/statines sera probablement efficace chez nos malades insuffisants rénaux.

Les cibles du traitement : il faut considérer que nous sommes dans une situation de prévention primaire avec au moins deux facteurs de risques chez nos patients néphrotiques qui ont déjà un passé vasculaire – souvent d'hypertension artérielle – et la cible de 1,3 g/litre qui doit être visée est souvent une cible illusoire compte tenu des niveaux de départ de l'hypercholestérolémie.

Deuxièmement, il est naturellement hors de question d'utiliser ces traitements hypolipémiants chez des patients néphrotiques qui sont en situation d'espérer une rémission par un traitement, notamment immunosuppresseur ou corticoïde. Ceci doit s'adresser au traitement des patients néphrotiques au long cours, comme les néphropathies segmentaires et focales cortico-résistantes, les GEM qui ne se sont pas mises en rémission au bout de six mois ou un an. Mais il ne faut naturellement pas débiter d'emblée, parallèlement au traitement immunosuppresseur – et c'est une faute que l'on voit souvent – un traitement par statine qui va risquer de fausser le problème du suivi et de l'efficacité thérapeutique et donner des complications.

En conclusion, j'aimerais insister sur un autre point. Quand on parle de patients néphrotiques, c'est une définition souvent française qui s'adresse à des patients qui ont une hypoalbuminémie importante, en tout cas inférieure à 30 g/litre. On voit apparaître de plus en plus d'études concernant des patients ayant une protéinurie de grands néphrotiques avec une albuminémie entre 30 et 40 g/litre. Ces patients qui ont une protéinurie supérieure à 3 g-3,50 g/24 h, ont une clairance de l'albumine élevée et ils ont des désordres lipidiques qui ne sont pas une hyperlipidémie primaire mais bien une hyperlipidémie secondaire liée à la protéinurie. Ces patients ont souvent des hyperlipidémies hautement athérogènes, notamment du fait d'une concentration élevée de LDL denses et doivent être traités tout autant de façon active sur le plan des perturbations du métabolisme lipidique que les hyperlipidémies en dehors de la sphère rénale.

## ■ 4<sup>e</sup> thème : Existe-t-il une spécificité des hyperlipémies des états diabétiques et apparentés (syndrome X) ?

Pr S. Halimi (Grenoble)

Après avoir eu quelques entretiens avec les néphrologues récemment, je me suis aperçu que ce fameux syndrome d'insulino-résistance n'était peut-être pas suffisamment connu et pas suffisamment exploré en général, et en particulier entre néphrologues et spécialistes du métabolisme en France.

Par conséquent, je reviens sur ce sujet pour donner quelques éclairages. Par ailleurs, on parle beaucoup de cholestérol et, pour ma part, je ne situe pas le problème uniquement au niveau de l'insuffisance rénale terminale, ni de l'insuffisance rénale avancée. Il faut s'intéresser aux risques vasculaires des patients néphropathes bien en amont qu'ils soient diabétiques ou non diabétiques.

En effet, le lien du RCV avec le taux de cholestérol est beaucoup plus spectaculaire chez le diabétique que chez le non diabétique. Dans l'étude de Framingham, ce fait a été bien noté puisque l'impact de l'augmentation du cholestérol chez des sujets qui n'avaient pas d'autres facteurs de risques est inférieur à celui observé chez des sujets qui en avaient et chez lesquels on retrouve souvent associées une hypertension et/ou une intolérance au glucose.

L'hypercholestérolémie ou l'hypertriglycéridémie notée par les médecins généralistes est très souvent sous-estimée par rapport aux études épidémiologiques actuelles ; en particulier, les diabétiques de type 2 ne sont souvent pas repérés comme hyperlipidémiques et donc pas traités suffisamment tôt.

Pour moi et pour beaucoup d'auteurs davantage lipidologues que moi qui suis surtout diabétologue, l'excès de production hépatique des VLDL, et donc l'excès de triglycérides, joue un rôle très déterminant dans ces formes particulières d'hyperlipémies, avec surtout l'effet que cela entraîne sur la voie de retour. J'insiste beaucoup là-dessus parce que, apparemment, c'est une notion relativement mal connue du public néphrologique qui a pour conséquence des effets sur le profil des LDL et c'est là encore un travail qu'il faut faire probablement très tôt dans l'histoire de la maladie néphrologique, dès le stade de la microalbuminurie, chez le diabétique comme chez le non diabétique.

On m'a souvent demandé ce qu'était la répartition centrale des graisses. C'est une caricature de la photo initiale prise par le Pr Vague, en 1947, qui a décrit en premier, ce fameux morphotype de répartition centrale des graisses chez une femme sans taille en opposition avec la répartition gynéoïde conventionnelle des graisses. Je pense qu'il faut qu'aujourd'hui les néphrologues commencent à explorer très tôt, dans les néphropathies, cette répartition des graisses, en s'intéressant à un certain nombre de microalbuminuries, de néphropathies débutantes pour voir si elles ne s'inscrivent pas dans ce cadre-là pour commencer à décrypter, à déchiffrer ce phénotype clinico-biologique sûrement très intéressant d'un point de vue néphrologique.

En fait, ce syndrome X, ou cette rosace des risques, associe un rapport taille/hanche – c'est-à-dire des circonférences de ces tailles/hanches – qui est en général élevé, avec des chiffres qui sont différents chez l'homme et chez la femme, des glycémies à jeun qui sont généralement modérément pathologiques, surtout pathologiques en post-prandial, un hyperinsulinisme, des triglycérides élevées, un cholestérol total qui peut être normal ou élevé, des HDL qui sont basses et une hypertension artérielle modérée, avec un indice de masse corporelle – et c'est un fait important – qui est variable et qui peut être strictement normal.

Il n'est pas nécessaire d'être obèse, même en surpoids, pour avoir un morphotype androïde. C'est pour cela qu'il ne faut pas seulement s'intéresser aux néphropathes ronds. Il faut individualiser en fait ce qu'on a appelé le syndrome d'insulino-résistance et d'hyperinsulinisme avec un morphotype particulier et où l'on voit émerger sur le plan phénotypique, clinique ou biologique, un certain nombre de particularités : hyperglycémie, hyperlipidémie, hypertension, microalbuminurie, et surtout, ce qui nous intéresse à Grenoble, le stress oxydant qui s'exprime dans ces états, et comment on peut intervenir là-dessus.

Il faut rappeler également que, par l'étude des femmes diabétiques, mais pas seulement chez les diabétiques – chez les intolérantes au glucose – on observe un risque vasculaire de ces femmes qui est très élevé dans ces populations – plus augmenté

que celui des hommes – et le fait d'être une femme avec répartition des graisses androïdes peut limiter, au moins en partie, l'avantage d'être une femme sur le plan cardiovasculaire du moins.

## ■ 5<sup>e</sup> thème : A profil lipidique similaire, quelles spécificités de traitement aux différents stades de l'insuffisance rénale chronique ?

Pr M. Kessler (Nancy)

La question est très concise et la réponse le sera aussi.

Finalement, plutôt que de répondre à la question, je vais faire quelques remarques qui sont tout d'abord de rappeler que nos malades sont, pendant longtemps, presque tous insulino-résistants – donc tout ce qu'a dit le Pr Halimi s'applique à nos patients – qu'un tiers d'entre eux est diabétique de type 2, donc on peut extrapoler ce qui a été dit pour les diabétiques et qu'il n'y a pas de raison que nos patients n'aient pas également les traits dyslipémiques de la population générale. Ils doivent donc également bénéficier des mesures qui sont appliquées au reste de la population.

Si l'on se focalise sur le rôle propre de l'insuffisance rénale chronique, on ne doit pas être très bavard puisque nous ne disposons aujourd'hui d'aucun essai thérapeutique contrôlé qui permettrait de savoir si, lorsqu'on corrige les troubles lipidiques chez un patient qui est en insuffisance rénale chronique, cela modifie quelque chose à sa morbi-mortalité cardiovasculaire.

Quoi qu'on en dise, l'anomalie majeure de l'insuffisance rénale chronique, avant la transplantation rénale, reste une hypertriglycéridémie. Or, on a bien vu, en particulier à travers la revue des grands essais à notre disposition pour décider comment il faut traiter un sujet dyslipémique, que l'hypertriglycéridémie n'est pas considérée comme un facteur de risque indépendant, donc elle n'est pratiquement la cible primaire d'aucune étude. Il y a seulement une ou deux études dont la cible primaire est la correction de l'hypertriglycéridémie et l'évolution après ce traitement.

En insuffisance rénale chronique, finalement, on a un profil à peu près homogène. Le cholestérol, et en particulier sa fraction LDL, pour ce qui est du malade non encore dialysé comme du malade hémodialysé, est rarement augmenté. Je pense que lorsqu'on observe une augmentation du LDL-cholestérol chez ces malades, on voit, en terme de fréquence, qu'on retrouve à peu près la fréquence des augmentations du cholestérol observée dans la population générale, et ce qui nous préoccupe, c'est naturellement l'élévation des triglycérides.

Finalement, sur le plan thérapeutique, si l'on veut rester très simple et pragmatique, il faut dire que l'anomalie majeure de nos patients insuffisants rénaux chroniques traités par dialyse, et quel que soit le type de dialyse, c'est l'hypertriglycéridémie et qu'il est vraisemblable – c'est ce qui apparaît à travers la méta-analyse de Massy – que vous pouvez essayer de traiter ces anomalies par fibrates, que certains d'entre eux ont une élévation du cholestérol, en particulier du LDL, et à ce moment-là, si l'on est dans les zones qui ont été définies précédemment, il n'y a aucune raison de ne pas faire profiter ces malades d'un traitement par statines.

Quant aux autres traitements, qu'il s'agisse du régime, des huiles de poissons ou des différents traitements que l'on a vus, soit ils ont une action très faible, soit ils n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

## ■ 6<sup>e</sup> thème : Faut-il traiter les anomalies lipidiques des transplantés rénaux ?

Dr F. Bayle (Grenoble)

Pour clore ce tour d'horizon, je vous invite à une méditation sur cette curieuse question: Faut-il traiter les anomalies lipidiques des transplantés rénaux ?

Que savons-nous après ces deux journées? Certes, que les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès chez les greffés, que la dyslipidémie joue un rôle dans la néphropathie d'allogreffes, que la moitié des greffés au moins, sinon les trois quarts, sont dyslipidémiques, et que les immunosuppresseurs utilisés au long cours – ciclosporine, tacrolimus et sirolimus – sont des facteurs de dyslipidémie. Comment ne pas traiter lorsque l'on sait ça? Pourtant, quelques questions restent posées. Il va falloir, parmi toute cette avalanche de facteurs de risque vasculaire qui tombe sur la transplantation rénale, faire un jour une hiérarchie. Pour cela, les scores des cardiologues sont intéressants et la hiérarchie des risques biologiques est à faire. Il faudra trouver des critères simples et remboursés par la sécurité sociale si on veut les appliquer à une large population de greffés.

Deux attitudes sont possibles: d'abord, respecter les algorithmes proposés dans la population générale, ce qui est le plus banal. On traite le cholestérol ou le LDL par un régime inévitable, puis des statines parce que le régime ne suffit jamais, on traite les triglycérides par des fibrates, avec un régime. Bien sûr, il faut bien manger, faire du sport, ne pas fumer et être greffé, bien prendre son traitement et l'on peut même associer les deux types d'hypolipémiants en sachant que les marques modernes sont peut-être associables plus facilement. Cette attitude-là est l'attitude raisonnable: appliquer aux transplantés ce qui se passe ailleurs.

Et l'attitude maximaliste, pourquoi ne pas traiter tout le monde par des statines, comme cela se fait dans d'autres transplantations, notamment en transplantation cardiaque. Puisque les statines, par leurs effets collatéraux, sont intéressantes dans la prévention de la dysfonction chronique des greffons, en tout cas cardiaques, et peut-être rénaux. Alors, si l'on a cette attitude, il faut prendre en compte l'avis d'un greffé qui doit prendre un traitement immunosuppresseur comportant cinq à douze comprimés par jour selon le type d'association. Une inévitable prévention de l'ostéoporose qui va comprendre au moins un, sinon trois médicaments si l'on associe un diphosphonate, un traitement anti-hypertenseur inévitable car on n'est jamais dyslipidémique tout seul, on est toujours dyslipidémique et hypertendu, l'hypolipémiant qui peut aller de un à huit comprimés par jour pour les fanatiques des huiles de poissons. Au total, huit à vingt-sept comprimés par jour chez un greffé, plus la protection gastrique, des anti-angoreux parfois, des anti-infectieux souvent, des psychotropes, etc.

Il faudra donc beaucoup d'imagination pour les fabricants de médicaments pour faire des pilules attrayantes, beaucoup de

conviction de la part des médecins pour que les malades prennent leurs médicaments, et beaucoup de soumission de la part des malades pour éviter que nous ayons, dans quelques années, à faire une autre méditation: Faut-il envisager un traitement médicamenteux de la non-compliance?

## ■ Discussion

### ● Pr A. Fournier

Je voudrais revenir sur le problème des LDL denses. Si j'ai bien compris, ceci est lié au niveau des triglycérides et je voudrais savoir si l'on a des données confirmant que les statines de deuxième génération sont aussi efficaces que le gemfibrozil dans la diminution des LDL denses, et inversement, si les complexants des sels biliaires, comme le Renagel®, devant augmenter les triglycérides, ne diminuent pas les LDL denses malgré la baisse du LDL total.

### ● Pr B. Moulin

Pour la première partie de la question, en ce qui concerne les LDL denses, il y a un papier récent paru dans NDT qui montre qu'il y a une augmentation du taux des LDL denses chez les patients porteurs d'une protéinurie de rang néphrotique. Ceci est particulièrement important à mon avis parce que, effectivement, les notions que j'ai sur l'efficacité du traitement par statines ne permettent pas d'affirmer que les statines modifient cette répartition entre LDL denses et LDL plus larges.

Ça nous pose un problème parce qu'on réfléchit toujours en termes quantitatifs et pas en termes qualitatifs. Il faut reconnaître que, par contre, les fibrates améliorent la répartition entre LDL denses et LDL larges.

### Question

Le problème, c'est qu'on n'a pas de données en ce qui concerne les statines anciennes, mais en ce qui concerne les nouvelles statines qui ont une certaine efficacité sur les triglycérides, on n'a pas non plus de données précises.

### ● Pr B. Moulin

Je n'en ai pas personnellement. Je connais la littérature chez les patients néphrotiques qui ont souvent une hypertriglycéridémie dont l'augmentation des VLDL et des IDL – c'est ce qu'on a montré hier – favorise la formation de ces LDL denses. C'est vrai qu'avec les statines de dernière génération qui améliorent l'épuration de ces lipoprotéines intermédiaires, on devrait éventuellement s'attendre à la diminution des LDL. Je n'ai pas personnellement de data pour confirmer cette intuition.

### ● Pr S. Halimi

On part du principe qu'il est acquis qu'il existe de nouvelles statines. Est-ce qu'elles sont nouvelles? Première question. Est-ce que, véritablement, tout est dans la nouveauté d'un mode d'action de la molécule ou est-ce qu'il ne s'agit pas finalement de relation dose/efficacité?

Je crois qu'il faut regarder d'assez près la réalité de l'abaissement des triglycérides d'une part, l'ampleur de cet abaissement d'autre part, et troisièmement, le type de patients qui ont été traités pour ces dyslipidémies.

Je crois qu'en fait, ce n'est pas un effet d'épuration à proprement parler, c'est surtout un effet de moindre production des

VLDL, probablement par difficulté d'avoir un emballage possible vers la voie des triglycérides au niveau hépatique. Je me pose toujours la question, que deviennent ces triglycérides? Est-ce qu'on n'aggrave pas la stéatose hépatique? Est-ce qu'on n'aggrave pas des phénomènes en amont?

Aujourd'hui, surtout en matière de lipides plus que dans n'importe quel autre domaine de la pharmacothérapie, je crois que c'est un devoir d'être extrêmement vigilant sur ce qu'on nous présente comme données. Il y a de tels enjeux économiques qu'on a très vite fait d'avoir adopté l'idée que ce sont de nouvelles statines. Je n'ai rien contre, je les utilise aussi, je me fais une opinion pour l'instant, et on verra ce qui va se passer dans la littérature.

### ● Pr A. Fournier

Donc, on n'a aucune donnée avec la serivastatine ou l'atorvastatine en ce qui concerne l'effet sur les LDL denses?

### ● Pr S. Halimi

Les travaux publiés n'ont pas modifié la densité des LDL et seuls, pour l'instant, les hypolipémiants de la famille des fibrates ou d'autres approches ont modifié cet aspect qualitatif sur lequel j'ai essayé d'insister très longuement.

### ● Pr A. Fournier

Donc, on est devant une impossibilité thérapeutique chez l'insuffisant rénal puisque, dans le Vidal, il est interdit d'utiliser le gemfibrozil qui est le seul à avoir montré son efficacité sur les LDL denses.

### ● Pr S. Halimi

Le Vidal est là, les recommandations sont là et on ne peut pas les enfreindre. Je pense qu'il y a peut-être des études intéressantes à faire pour savoir quelle est la véritable toxicité de ces molécules et il n'y a pas que le gemfibrozil. C'est pour cela que j'ai dit tout à l'heure en préalable que je ne me situais pas dans l'insuffisance chronique rénale avancée ou terminale en dialyse, parce qu'il y a d'autres étapes qui sont très importantes, plus nombreuses finalement en amont puisque ces gens vont plutôt mourir de problèmes cardiaques que rénaux. Mais, toujours est-il que je pense que lorsque l'on traite quantitativement par des statines, il est quand même très probable qu'on a déjà un effet notable.

### ● Dr R. Boizel

Je souhaiterais apporter un complément de réponse à votre question, qu'on peut tirer des études descriptives des dyslipidémies.

La concentration en lipoprotéines riches en triglycérides est le principal déterminant de la taille des LDL, de même qu'il influence le taux de HDL, c'est-à-dire sa chute. Il y a un élément qui apparaît très clairement, c'est que la taille des LDL est en relation avec la concentration de lipoprotéines riches en triglycérides, et on a des LDL petites et denses si les triglycérides sont supérieurs à 1,3 g/litre. Donc, si on veut vraiment modifier le profil des LDL, il faut obtenir un abaissement des triglycérides en dessous de 1,3 ou 1,5 g/litre et réduire des triglycérides de 3,5 à 2,3 g/litre n'améliorera pas le profil de la taille des LDL. De même ça n'entraînera pas une augmentation importante de l'HDL-cholestérol.

Il n'y a pas une espèce d'effet-dose, il y a une espèce d'effet-seuil où il faut descendre les triglycérides en dessous de 1,5 g/l pour vraiment espérer améliorer le HDL et corriger les LDL petites et denses.

#### Question

Pour les traitements des hypercholestérolémies dans les syndromes néphrotiques, si l'on n'arrive pas à avoir le seuil de cholestérol et de triglycérides, est-ce qu'il faut continuer le traitement ? Dans la majorité des cas, c'est ce qui se passe.

#### Réponse

Je pense qu'en terme de risque cardiovasculaire, il n'y a pas de problème d'effet-seuil. Chaque réduction d'un gramme par litre de cholestérol est accompagnée d'une réduction du risque cardiovasculaire.

Dans ces discussions, on a beaucoup d'états d'âme avec l'hypercholestérolémie des syndromes néphrotiques. Je ne sais pas quel lipidologue accepterait de suivre un patient qui resterait avec une hypercholestérolémie supérieure à 7 mmol/litre – et souvent ils ont beaucoup plus ! – et qui ne le traiterait pas, en lui disant « je vous vois tous les ans avec un bilan lipidique ». Je crois qu'il n'y a pas beaucoup de lipidologues qui feraient ça !

On est très pointilleux sur le contrôle de la pression artérielle et les millimètres de mercure, mais en ce qui concerne le cholestérol, je trouve qu'on a beaucoup d'états d'âme, alors que les choses sont relativement claires en ce qui concerne la population générale.

En tout cas, quand on n'obtient pas une réduction appropriée de l'hypercholestérolémie, on a la possibilité d'augmenter les doses, il y a discussion éventuellement avec la puissance des nouvelles statines.

J'ai l'impression, mais c'est purement subjectif sur quelques patients, qu'on a malgré tout une efficacité un peu plus importante chez des patients qui étaient jusqu'alors traités par simvastatine ou pravastatine et que l'on a passé aux « nouvelles statines ». J'ai l'impression qu'on a une réponse plus importante, mais qui n'est pas forcément suffisante. Ensuite, se pose la discussion des LDL-aphéreses qui est quand même une technique agressive ou éventuellement de se dire qu'on a déjà diminué largement le risque cardiovasculaire en ayant diminué de 30% à 40% les LDL-cholestérol.

#### Question

Est-ce qu'il faut traiter les enfants qui ont un syndrome néphrotique, sous corticoïdes, avec une cholestérolémie élevée à cause soit des corticoïdes, soit du syndrome néphrotique lui-même, c'est-à-dire corticodépendants ?

#### Réponse

S'il s'agit d'une situation chronique, j'aurais tendance à dire que oui. Dans une situation où on est en phase d'attente d'une rémission, je crois qu'il faut surseoir.

#### Question

Ils sont corticodépendants...

#### Réponse

Oui, à long terme, en général se pose la question de l'utilisation des traitements immunosuppresseurs associés ; si vraiment on est dans une situation chronique, stabilisée, je crois qu'il faut effectivement prendre en compte le risque cardiovasculaire de l'hyperlipidémie au long cours.

#### ● Dr T. Skurdens

Je voulais faire une remarque au vu de la question précédente parce qu'un article de revue est tout récemment paru sur : « Faut-il traiter les troubles lipidiques dans les maladies rénales chez l'enfant ? ». Il faut savoir qu'il n'y a quasiment aucune expérience sur les statines chez l'enfant et, dans cet article, ils suggéraient que si l'on devait utiliser un hypolipémiant, peut-être devrait-on utiliser les fibrates pour lesquelles on a une expérience. Donc, les statines chez l'enfant, c'est quand même encore un grand mystère. Il s'agit d'un article paru dans *Pediatric Nephrology*, ce n'est pas nécessairement mon opinion.

Chez les hémodialysés, il a été montré que le taux de cholestérol qui correspond à la mortalité globale la plus basse est plus élevé que dans une population normale. Est-ce qu'il ne faut pas revoir un peu les valeurs de cholestérolémie à viser chez les hémodialysés un peu vers le haut, étant donné que c'est quand même aussi un marqueur nutritionnel ?

#### Réponse

Effectivement, il n'y a pas beaucoup d'études sur les statines chez l'enfant parce que les pédiatres n'ont pas eu une attitude agressive sur les hypercholestérolémies des syndromes néphrotiques chez l'enfant qui, d'ailleurs, dans la plupart des cas sont mis en rémission. Il y a quand même un papier de Coleman, je crois, qui montre une efficacité intéressante et importante du traitement par simvastatine chez des patients néphrotiques corticorésistants et qui va à l'appui de ce qu'on disait tout à l'heure. Je ne pense pas qu'il y ait de raison d'utiliser les fibrates chez les patients qui ont des taux de LDL-cholestérol très élevés.

#### ● Pr M. Kessler

Pour ce qui est de la dialyse, dans ces travaux montrant les fameuses courbes en U, il faut bien interpréter les deux bouts du U. Il est bien clair que chez les patients dialysés, il y a deux types de populations. Il y a une population qui est hors du sujet d'aujourd'hui, mais qui est de plus en plus fréquente, c'est la population des dénutris. Chez les sujets sévèrement dénutris, on observe une baisse progressive du cholestérol qui est parfaitement corrélée avec la baisse de l'albuminémie. Lorsqu'on met le cholestérol avec l'albumine dans un facteur de régression logistique, il devient un facteur prédictif de mortalité quand il est bas. Les études ne donnent jamais la corrélation avec le traitement. Les malades n'ont pas un cholestérol bas parce qu'ils sont traités, ils ont un cholestérol bas parce qu'ils sont sévèrement dénutris.

Je crois que chez un sujet ayant un apport nutritionnel correct, il n'y a sûrement aucun danger à abaisser le LDL-cholestérol. On a vu tout à l'heure qu'il n'y avait vraisemblablement pas intérêt à le baisser en dessous d'un certain seuil parce que ça ne sert à rien d'aller au-delà, mais on ne peut pas dire que c'est dangereux. La baisse du cholestérol observée chez le dialysé est liée à la dénutrition.

- Dr S. Pradines

Une petite mise au point : chez l'enfant, on n'a strictement aucun droit d'utiliser les statines avant l'âge de 15 ans, ou sur protocole. Pour l'instant, on n'a le droit d'utiliser que les résines, c'est-à-dire le Questran®, avant l'âge de 10 ans et on a le droit d'utiliser le Fénofibrate 67M® à partir de l'âge de 10 ans.

- Pr Hadjian

On imagine de façon trop réductionniste que les statines inhibent uniquement la synthèse du cholestérol et ce n'est pas vrai du tout. Les statines interviennent sur la production des anti-oxydants hydrophobes endogènes, tels que le biquinol ; sur les transporteurs des glucides qui sont indispensables pour leur métabolisme et pour l'anabolisme des protéines et de tas d'autres molécules. D'ailleurs, il y a un défaut de biosynthèse du cholestérol qui s'accompagne d'une maladie malformative avec encéphalopathie qui a été identifié il y a deux ou trois ans, donc c'est pour cela qu'on est extrêmement prudent en pédiatrie, parce qu'il y a des risques potentiels qui n'existent pas chez l'adulte.

Pour revenir sur ce qui a été dit précédemment. J'ai été très agréablement impressionné par ce qu'a dit M. Halimi, en ce sens qu'il faut poser les termes de façon plus générale. Est-ce que c'est vraiment un nouveau moyen d'action ? En quoi est-il radicalement différent ou radicalement avantageux ? Je voudrais apporter deux éléments d'information.

On parle de LDL-cholestérol, de HDL-cholestérol, des petites LDL, etc. il faut bien dire que l'idéal – et nous n'y sommes pas encore – ce serait d'avoir une exploration qui soit un véritable moyen de diagnostic de l'état du patient qui ait une valeur pronostique, voire un intérêt prédictif. Actuellement, l'exploration des métabolismes, et même des lipoprotéines, est purement descriptive, c'est-à-dire qu'avec les marqueurs que nous avons, nous ne pouvons pas quantifier leur signification réelle, et il est d'ailleurs vraisemblable qu'ils nous permettent d'appréhender la maladie à un état trop avancé.

Je précise mon idée. On dose le cholestérol. Le cholestérol n'existe pas en tant que tel dans la lipoprotéine. Il faudra trouver un marqueur indirect mais, en pratique, ce qu'il faudrait faire, c'est analyser une LDL, savoir ce qu'il y a dedans comme cholestérol libre, comme cholestérol estérifié, comme phospholipides, comme acides gras saturés, polyinsaturés, acides gras essentiels, vitamines et anti-oxydants non dénaturés par l'oxydation. Autrement dit, on n'est pas capable actuellement de faire un bilan de la situation redox du patient qui nous permettrait de savoir, au-delà de la diminution de la quantité des lipides nocifs, non seulement diminuer la quantité mais améliorer la qualité des lipides. Donc, le double jeu serait de diminuer la quantité des lipides et d'améliorer leur qualité, et c'est pour cela que des gens travaillent pour associer ces deux propriétés dans la même molécule.

Pour les stratégies thérapeutiques, j'avais pensé – et je m'étais trompé, comme beaucoup d'autres à une époque – qu'il n'était pas logique d'utiliser les statines lorsqu'il y avait des hyperlipidémies combinées. En fait, ça s'est avéré faux parce que, simplement, j'étais de ceux qui avaient oublié qu'il y a non seulement la voie de biosynthèse des acides gras et des triglycérides, mais il y a aussi une voie séparée qui est celle de la synthèse du cholestérol, et après, un assemblage de toutes ces particules et il suffit qu'un des éléments soit en excès ou en défaut pour que l'assemblage se fasse d'une façon différente. Donc, il faut que tout soit fabriqué à un moment précis, d'une façon coordonnée,

afin de faire une particule qui soit équilibrée. En bloquant ou en diminuant la voie de biosynthèse du cholestérol, on diminue la biosynthèse des VLDL et on diminue leur production.

Je voudrais ajouter aussi que, dans la théorie actuelle, on admet que les HDL assurent le retour du cholestérol, l'évacuation du cholestérol et nous sommes en pression positive dans toutes nos cellules pour ce qui est du cholestérol. Le cholestérol est tellement indispensable à nos cellules que nous sommes en pression positive, nous avons toujours un excédent de cholestérol dans nos cellules. Le cholestérol libre s'accumule dans la membrane et c'est là que les HDL le prennent en charge. On ne sait pas apprécier, on n'a pas de marqueur pour dire si cette HDL est bien capable de prendre en charge le cholestérol ou pas. On le dit parce que les taux plasmatiques sont bas, on dit qu'il existe un défaut de prise en charge des flux de cholestérol, mais là, il y a une voie de recherche très intéressante et on n'est pas encore au bout de nos peines.

### Question

On pourrait peut-être revenir sur la prise en charge de la sur-rénale chronique avant dialyse, et notamment les protéinuries qu'on va rencontrer fréquemment chez les diabétiques, chez les patients porteurs d'anomalies néphrétiques extra-membraneuses, par exemple, qui peuvent rester des années avec une protéinurie importante et des facteurs de risques cardiovasculaires.

Il y a un point sur la prise en charge de ces patients, on a vu le nombre colossal de médicaments qu'ils peuvent prendre tous les jours. Est-ce qu'il faut traiter systématiquement par antihypertenseurs ? Une approche peut être raisonnable avec des essais de type médicaments obligatoires – les IEC, par exemple – au cours de la néphropathie diabétique. Ces médicaments vont corriger de façon assez optimale l'hypertension artérielle, et peuvent également diminuer la protéinurie, on peut l'observer en clinique tous les jours, et on va donc limiter ainsi les facteurs de risques cardiovasculaires.

Y a-t-il des remarques sur ce type d'association de médicaments ? Faut-il immédiatement commencer par une statine ou est-ce qu'on peut avoir une période d'observation de quelques mois, en se disant que finalement la protéinurie peut diminuer, que le facteur de risque peut lui aussi être limité ?

- Pr A. Fournier

Une remarque concernant les IEC dans le syndrome néphrotique, ils n'ont de véritable effet antiprotéinurique que s'ils sont associés aux diurétiques, et je crois qu'il ne faut jamais l'oublier. L'arrêt d'un diurétique, un régime normalement salé à 180 mmol de sodium annulent l'effet antiprotéinurique des IEC.

- Dr Rieckelink

Certaines données, peut-être de marketing, semblent dire que les derniers antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II seraient peut-être plus protéinuriques que les premiers antagonistes ou que les IEC. Est-ce que c'est une réalité ? Est-ce que, par ce biais-là, en réduisant peut-être davantage la protéinurie, on aurait un effet indirect sur le profil lipidique ?

- Pr A. Fournier

J'ai une petite expérience mais, effectivement, on a un effet antiprotéinurique avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, on l'a observé dans les protéinuries néphrotiques

également, on a associé ces médicaments avec les IEC et l'on a un meilleur contrôle tensionnel lorsque l'Académie permet cette association. Ça marche bien, des études montrent une potentialisation de l'effet antiprotéinurique. En revanche, on n'a pas d'études d'intervention sur le risque cardiovasculaire et sur la progression de l'insuffisance rénale avec les anti-angio II, pour l'instant. Donc, on ne peut pas forcément remplacer l'IEC par l'anti-angio II en termes de protection rénale pour l'instant.

- Pr G. Mourad

Je voudrais appuyer ce que vient de dire M. Fournier sur l'association diurétiques – IEC qui est très importante.

Dans ces syndromes néphrotiques ou dans ces protéinuries qui entraînent, par exemple pour les extra-membraneuses, nous avons un peu tendance à réfléchir en termes de rémission globale ou de non-rémission.

En fait, je crois que le degré de protéinurie est très important et si avec un traitement symptomatique, par exemple de type IEC – diurétiques, on peut baisser la protéinurie de 1 g ou 1,5 g à 0,7 ou à 0,5, si l'on a une rémission partielle ou une réduction de la protéinurie, c'est en pratique quelque chose d'important parce que cela diminue probablement davantage l'évolutivité de la maladie, les protéines étant quand même un facteur de progression – l'intensité de la protéinurie est un facteur de progression qui apparaît beaucoup plus évident que les troubles lipidiques – et, d'autre part on diminue les troubles lipidiques eux-mêmes.

Un troisième point qui vient de cette démarche de prise en charge globale que l'on a chez les transplantés parce que l'on ne peut pas leur donner beaucoup de médicaments, c'est sur l'effet de l'exercice musculaire et du régime. Le fait d'avoir une activité physique, un régime et de mincir de quelques kilos, peut permettre de baisser la pression artérielle et de ramener des chiffres qui seraient acceptables à des chiffres qui seraient optimaux dans ce que l'on sait actuellement. Et là, également, il y a un effet sur la prévention de la progression qui est très important. A mon avis, il faut penser à ces petits facteurs avant de venir à la solution de facilité qui est de dire, « il a un cholestérol supérieur à 5 mmol, je lui donne un comprimé de statine et puis ça va mieux ». Ça, c'est un point important en pratique.

- Dr M. Foret

Je voudrais rebondir sur ce que vient de dire Georges Mourad. Je voulais simplement rappeler que tous les dialysés de ce pays ne bénéficient pas de l'arme thérapeutique principale chez nous qui est la diététicienne. Je crois que la part lipidique, au niveau calorique, est tellement importante pour nos patients sur le plan nutritionnel qu'il faut faire très attention. Je ne suis pas sûr que tous les patients qui sont actuellement dialysés aient suffisamment souvent des consultations avec un diététicien pour adapter le régime et éventuellement régler les problèmes, puisque moins de 1% des communications à la société de néphrologie concernent ce sujet.

Je voudrais d'ailleurs demander à Jacques Chanard si, en tant que vice-président de la Société francophone de dialyse et vice-président de la Société de néphrologie, il n'est pas prévu, à l'avenir, des études multicentriques pour pouvoir répondre à des questions comme celle posée par Michèle Kessler en disant que le sélénium n'a aucun intérêt, c'est parce qu'aucune étude n'est capable de le démontrer. A Grenoble, sur sommes très axés sur le stress oxydant, nous supplémentons nos patients depuis une dizaine d'années avec le sélénium, et l'on ne sait pas si on a rai-

son de le faire. On corrige le GPX, on corrige le sélénium, mais on n'a aucun résultat permettant de nous comparer avec les autres équipes. C'est pareil pour les lipides, ce sera pareil pour l'utilisation des statines. On sait que l'on a très peu d'expérience et l'on n'a pas un intérêt très important. Donc, ma question est la suivante: est-ce que les néphrologues vont s'intéresser aux lipides, ce qui n'a pas été le cas depuis 25 ans?

- Pr J. Ruiz

Pour compléter l'intervention de M. Mourad, je crois qu'il ne faut pas traiter le cholestérol seul, il faut reprendre le patient dans sa globalité, voir quel est son risque absolu de maladie coronarienne et, en fonction du risque absolu, il faut traiter ou ne pas traiter. Et, pour traiter, il faut avoir au moins trois mesures, la moyenne de trois mesures à différents temps avant d'envisager un traitement.

En ce qui concerne les statines, effectivement, les nouvelles statines sont vraisemblablement plus puissantes, ce ne sont pas de nouvelles statines. Si vous prenez par exemple l'Atorvastatine pour faire baisser les triglycérides, c'est à des taux de 80 mg/jour, c'est-à-dire 4 comprimés à 20 mg, donc ça représente beaucoup de comprimés.

Enfin, les HDL ont aussi un rôle anti-oxydant – il ne faut pas l'oublier – et anti-inflammatoire, donc on a peut-être aussi intérêt de faire remonter le HDL-cholestérol.

- Pr J. Chanard

Je voulais simplement dire, pour la Société de néphrologie, en ce qui concerne les dialysés et le bilan lipidique, il faudrait peut-être que tous les néphrologues fassent les mêmes bilans au même moment parce que, selon les centres de dialyse, on fait les bilans avant dialyse, c'est-à-dire en hémodilution, on fait le cholestérol total sans s'occuper du reste, on fait la lipoprotéine A et on ne fait pas le HDL, selon les laboratoires; donc, on pourrait peut-être faire une étude permettant de savoir quelles sont vraiment les dyslipidémies chez les dialysés.

D'autre part, pour les protéinuries que l'on traite maintenant très facilement avec des IEC, pourquoi considérer que le risque de dyslipidémie est moins important qu'un risque d'hypertension ou que le rôle néphroprotecteur des IEC? alors qu'en fait, pour les IEC, on ne savait pas non plus au départ quel était vraiment le rôle protecteur?

- Pr T. Hannedouche

Ce n'est pas vraiment une question mais simplement une remarque. On vient de montrer que les sujets dialysés ont un risque cardiovasculaire extrêmement important, et le paradoxe c'est que, bien que ce soit l'une des populations les plus à risques qui soit, on n'a strictement aucune donnée objective, et je crois qu'il faut que les néphrologues remontent maintenant les manches et s'attellent à ça et je pense que l'on ne pourra répondre à cette question que par des études multicentriques.

- Pr D. Fouque

Puisque les néphrologues ont débarqué dans le domaine des lipides, je leur demanderai de s'en désintéresser un peu. Est-ce qu'il est vraiment utile de s'intéresser aux lipides en relation avec les maladies rénales? Intéressez-vous en même temps à l'hypothèse actuelle, qui est une hypothèse intéressante, à savoir que la maladie athéromateuse et l'insuffisance rénale pourraient

avoir une origine commune, donc il vaudrait mieux traiter l'insuffisance rénale que dire que c'est l'athérome qui crée ou qui contribue à l'insuffisance rénale.

Je m'explique. Si on a un déséquilibre du statut de défense contre l'oxydation dans notre organisme, cela entraîne la souffrance de toutes les cellules de l'organisme. La différence, c'est que les cellules endothéliales et la paroi vasculaire l'expriment de façon visible sous la forme de plaques athéromateuses, mais qu'est-ce qui empêche les cellules de souffrir? Autrement dit, dans cette affaire-là, méfions-nous d'une chose: un train peut en cacher un autre.

- Pr S. Halimi

Je pense qu'aujourd'hui on est victime en médecine, comme en politique, comme en information, de la pensée unique et de l'intoxication.

Ce que j'ai dit, ce n'était pas qu'il ne fallait pas traiter. J'ai simplement dit, méfions-nous, soyons vigilants, donnons-nous des claques pour nous réveiller à chaque fois qu'on nous donne des informations, sachons ce qu'il y a derrière, quels types de malades sont analysés. Il en est de même pour les IEC. Il est clair qu'actuellement, le message que nous laissons passer en avalisant cela, en laissant passer le message que les IEC sont incontournables, les médecins généralistes donnent des IEC à des gens qui ont 200  $\mu\text{mol}$  de créatinine.

C'est ce que je veux essayer de dire; si l'on veut utiliser ces armes puissantes que sont les statines, les IEC et les nouvelles molécules, il faut être très clair, et si nous, qui sommes les leaders d'opinion partout où nous sommes, nous ne le faisons pas, personne ne le fera et l'on sera intoxiqué, comme pour CNN lorsqu'on ne voit pas les images de la guerre.