

BDP le bulletin de la dialyse péritonéale

Tiré à Part du BDP volume 7 n°3

**ORIGINE ET TRAITEMENT DES DYSLIPIDEMIES EN
DIALYSE PERITONEALE CONTINUE AMBULATOIRE**

J.B. MOBERLY

Baxter Healthcare Corporation, Renal Division,
MacGaw Park, IL, USA

ORIGINE ET TRAITEMENT DES DYSLIPIDEMIES EN DIALYSE PERITONEALE CONTINUE AMBULATOIRE

J.B. MOBERLY

Baxter Healthcare Corporation, Renal Division,
MacGaw Park, IL, USA

Les mécanismes de la dyslipidémie chez les patients en DPCA sont nombreux et complexes. Certaines anomalies lipidiques, comme l'hypertriglycéridémie, due au défaut de catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides, sont attribués à l'insuffisance rénale. Cependant, d'autres sont dues à l'hyperproduction des lipoprotéines secondaire à l'absorption de glucose ou à la perte protéique péritonéales. La combinaison de ces deux facteurs, mauvais catabolisme et hyperproduction de lipoprotéines, peut contribuer à la majoration des anomalies lipidiques et à un risque accru de la mortalité cardiovasculaire chez les patients en DPCA. Les traitements médicamenteux, tels que les statines ou les fibrates, sont efficaces et sans danger chez les patients en DPCA, alors que ces nouveaux hypolipidémiants peuvent offrir des bénéfices supplémentaires. Les cliniciens doivent évaluer les bénéfices des hypolipidémiants, y compris leur aptitude à réduire les événements cardiaques et les coûts engendrés par les médicaments et la surveillance des patients. En attendant, il reste encore beaucoup de travail à faire pour mieux comprendre les anomalies lipidiques chez les patients en DPCA et pour optimiser les traitements permettant de réduire les risques cardiovasculaires.

I - INTRODUCTION

Le but de cette revue est d'exposer les anomalies lipidiques chez les patients traités par la dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA), d'expliquer les mécanismes probables de cette dyslipidémie, et de décrire brièvement les traitements pharmacologiques qui peuvent être bénéfiques chez ces patients. Deux questions peuvent être posées :

- quelle est l'origine des dyslipidémies chez les patients DPCA?
- faut-il traiter les dyslipidémies, et si oui, comment ?

En y répondant on espère pouvoir être convaincu que le traitement des dyslipidémies en DPCA est très important, et que la recherche clinique additionnelle est nécessaire pour mieux comprendre et traiter les anomalies lipidiques chez les patients en DPCA, afin de réduire leur risque cardiovasculaire.

Il y a maintenant un grand nombre d'études qui montrent que les anomalies lipidiques sont courantes chez les patients DPCA (1-4). Suivant la population des patients étudiés, plus de 70% des patients en DPCA présentent une hypercholestérolémie, et plus de 50% une hypertriglycéridémie (2,3). Pourtant, même en l'absence d'une hypercholestérolémie ou d'une hypertriglycéridémie, la plupart des patients en DPCA peuvent avoir des anomalies lipidiques, telle une élévation des lipoprotéines riches en triglycérides, une accumulation des triglycérides et cholestérol dans les lipoprotéines résiduelles, et une élévation de l'apolipoprotéine B (apoB) ou des lipoprotéines contenant de l'apoB (1-4). En outre, il y a souvent une élévation du taux de la lipoprotéine "a" (Lp(a)) chez les patients en DPCA (5). Toutes ces anomalies lipidiques peuvent contribuer à accroître les risques cardiovasculaires et à la mortalité accélérée de ces patients, même en l'absence d'une dyslipidémie évidente.

II - DYSLIPIDEMIE DANS L'INSUFFISANCE RENALE

Pour comprendre les dyslipidémies chez les patients DPCA, il est important de connaître les anomalies lipidiques associées à l'insuffisance rénale. Dans l'insuffisance rénale, la dyslipidémie la plus fréquente est l'hypertriglycéridémie (6). Selon la population étudiée, entre 30% et 70% des patients ont une hypertriglycéridémie au cours de l'insuffisance rénale, souvent à un taux supérieur à 2,5 mmol/l (6,7). L'hypertriglycéridémie chez les patients atteints d'insuffisance rénale est presque toujours associée avec une augmentation du taux des triglycérides dans les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et dans les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL). Par conséquent, il y a aussi une augmentation du taux de triglycérides et une diminution du taux de cholestérol dans les lipoprotéines de forte densité (HDL). De ce fait, la plupart des patients ont une accumulation marquée de triglycérides dans les lipoprotéines VLDL et IDL et un faible taux de cholestérol HDL.

Certaines anomalies de composition des lipoprotéines et des apolipoprotéines sont présentes au cours de l'insuffisance rénale modérée, et même en l'absence d'une hypertriglycéridémie (8). Par exemple, Attman et Alaupovic (9) ont montré que, chez des patients avec un degré d'insuffisance rénale modérée (filtration glomérulaire > 15 ml/minute), il y a une diminution de l'apolipoprotéine A-I (apoA-I) et une augmentation de l'apolipoprotéine C-III (apoC-III). Ces anomalies, y compris l'hypertriglycéridémie, vont s'intensifier avec la détérioration de la fonction rénale. Ainsi, chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique avancée, il y a une diminution marquée du rapport entre apo A-I et apoC-III. D'après ces mêmes auteurs (9), cette diminution du rapport entre apo A-I et apoC-III est peut-être la particularité la plus spécifique des dyslipidémies au cours de l'insuffisance rénale. L'augmentation de l'apoC-III peut aussi avoir un impact important sur l'hypertriglycéridémie, comme indiqué ci-dessous.

Deux facteurs semblent contribuer à l'hypertriglycéridémie lors de l'insuffisance rénale:

- 1) une augmentation de la production des lipoprotéines riches en triglycérides
- 2) une diminution du catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides.

Bien que ces deux facteurs contribuent à l'hypertriglycéridémie, il est bien admis que la cause prédominante de hypertriglycéridémie dans l'insuffisance rénale est une diminution du catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides.

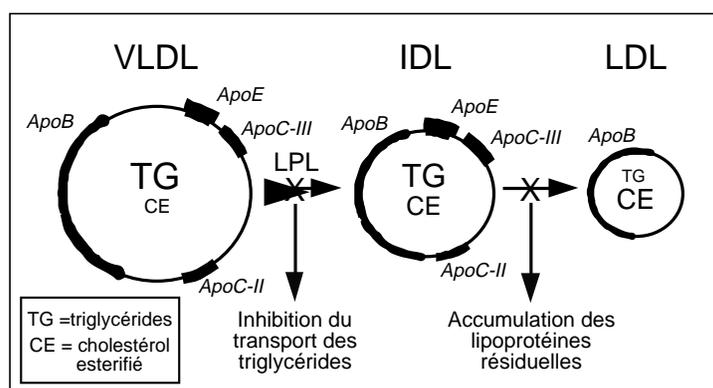


Fig.1 : Mauvais catabolisme des lipoprotéines au cours de l'insuffisance rénale

Le catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides dans l'insuffisance rénale est montré dans la figure 1. Normalement, les triglycérides présents dans les VLDL sont hydrolysés rapidement par l'enzyme lipoprotéine lipase LPL. Alors que le contenu triglycéridique des VLDL diminue, il y a un enrichissement progressif des lipoprotéines en cholestérol esterifié (CE) et un changement de la conformation de l'apo E. Cette transformation de l'apo E permet la capture rapide des lipoprotéines résiduelles par leur récepteur situé sur l'apoE. A la fin de ce processus, on ne trouve

que des lipoprotéines LDL, contenant seulement de l'apoB et qui sont relativement stables dans le sang jusqu'à leur capture par le récepteur LDL. Au cours de l'insuffisance rénale, ce mécanisme du catabolisme de VLDL et IDL est perturbé (6). Les inhibiteurs de la lipoprotéine lipase, qui s'accumulent chez l'urémique, peuvent empêcher l'hydrolyse des triglycérides en VLDL par les LPL (10). Alternativement, l'accumulation de l'apoC-III dans les lipoprotéines peut bloquer la transformation de l'apoE et donc empêcher la capture des lipoprotéines résiduelles par leur récepteur (11). Cette hypothèse est supportée par le développement d'une très sévère hypertriglycéridémie et par l'impossibilité de la capture des lipoprotéines contenant de l'apoE chez des souris transgéniques surexprimant l'apoC-III humain (12,13). Ainsi, l'accumulation de l'apoC-III chez l'insuffisant rénal, de cause inconnue, peut être un des facteurs majeurs de dyslipidémie chez les patients en DPCA.

III - MECANISMES DES DYSLIPIDEMIES EN DPCA

Les anomalies des lipoprotéines et apolipoprotéines chez des patients atteints d'insuffisance rénale sont persistantes même si les patients sont traité par l'hémodialyse ou par la DPCA. Pourtant, la plupart des études sur les lipides chez les patients en DPCA montrent que la dyslipidémie est aggravée par la DPCA (1-5). En comparaison avec les patients traités par l'hémodialyse, les patients en DPCA ont une élévation du taux de cholestérol total, du cholestérol LDL, et du cholestérol VLDL. Il y a aussi une augmentation des triglycérides plasmatiques, une accumulation de l'apoB et des lipoparticules contenant de l'apoB, et une accumulation des lipoprotéines résiduelles comme IDL (1-4). Cette élévation de l'apoB et l'accumulation des lipoprotéines résiduelles sont des caractéristiques particulières de la DPCA (1,4). De même, il existe souvent une augmentation du taux de la Lp(a) chez les patients DPCA (5).

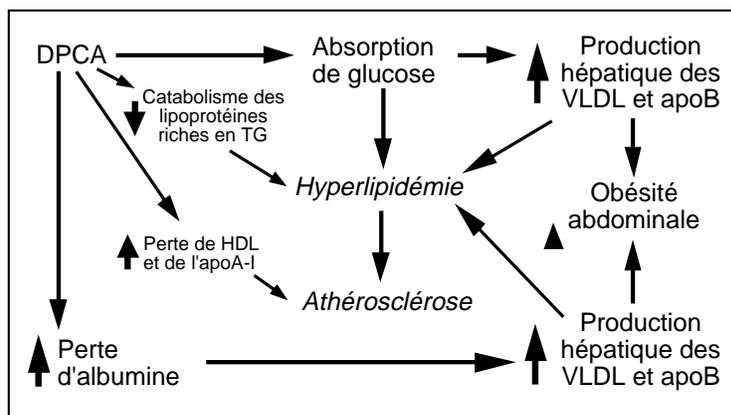


Fig.2 : Mécanismes de la dyslipidémie en DPCA (28)

Il existe au moins trois mécanismes possibles expliquant l'aggravation de la dyslipidémie chez les patients en DPCA :

- 1) l'absorption du glucose de la solution de dialyse péritonéale
- 2) la perte protéique péritonéale
- 3) la perte péritonéale d'un facteur qui détermine la production ou le catabolisme des lipoprotéines.

Ces trois mécanismes, pris séparément ou ensemble, peuvent contribuer à une hyperproduction des lipoprotéines et à l'accumulation de lipoparticules athérogènes contenant de l'apoB (fig. 2). Par opposition à l'insuffisance rénale, la dyslipidémie en DPCA est due à la diminution du catabolisme mais aussi à une hyperproduction des lipoprotéines riches en triglycérides.

L'absorption péritonéale du glucose est considérée comme la cause prédominante de l'hyperproduction des lipoprotéines chez les patients en DPCA (14). La présence de glucose comme agent osmotique entraîne une absorption de 150 à 200 grammes de glucose par jour (15). Cette absorption continue de glucose conduit à une augmentation de la production hépatique des VLDL, à une accumulation des lipoprotéines résiduelles et à l'obésité en raison de la charge calorique. L'hyperlipidémie chez les patients en DPCA ressemble donc beaucoup à la réponse lipémique postprandiale, laquelle est caractérisée par une augmentation de la production de VLDL et par un taux élevé des lipoprotéines résiduelles après un repas. Cependant la réponse lipémique postprandiale diminue quelques heures après un repas alors que l'absorption continue de glucose à partir du dialysat engendre une dyslipidémie permanente chez les patients en DPCA.

Un autre mécanisme, considéré depuis longtemps comme responsable de la dyslipidémie en DPCA est la perte protéique péritonéale (16). La perte protéique en DPCA peut dépasser 10 à 15 grammes par jour, et celle-ci peut contribuer à une diminution de la pression oncotique plasmatique, à une augmentation de la production hépatique des VLDL ou une diminution du catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides. Ceci est très similaire au syndrome néphrotique, caractérisé par une perte protéique urinaire et une hyperlipidémie identique à celle de la DPCA (17). Au cours du syndrome néphrotique, la perte protéique est proportionnelle à l'hyperproduction hépatique des lipoprotéines et à celle des apolipoprotéines. Cependant, il existe aussi une diminution du catabolisme des lipoprotéines résiduelles (18).

IV - TRAITEMENT DE LA DYSLIPIDEMIE EN DPCA

La relation entre un taux plasmatique élevé de cholestérol et l'athérosclérose est bien établie et il n'y a pas de doute qu'une réduction du taux de cholestérol conduit à une diminution des événements cardiaques chez les patients atteints d'une hypercholestérolémie. Quelques études importantes ont permis de démontrer les bénéfices des médicaments hypolipidémisants chez les patients hypercholestérolémiques avec une fonction rénale normale. L'étude "4S", réalisée en Scandinavie avec la simvastatine, a montré une diminution du cholestérol total de 25%, du LDL cholestérol de 35% et, par conséquent une diminution d'environ 34% des événements cardiaques, comme l'infarctus du myocarde et la thrombose coronarienne (19). Les autres études, comme celle concernant la prévention coronarienne en Ecosse (WOSCOPS) (20) et l'étude de prévention des événements coronariens récurrents après infarctus du myocarde (CARE) (21), ont montré l'intérêt du traitement hypocholestérolémiant par la pravastatine pour diminuer les risques d'athérosclérose, même chez les patients atteints d'une hypercholestérolémie modérée.

Ces études avec groupe contrôle et de grande envergure sont la preuve des bénéfices obtenus lors de la diminution du taux des lipides, en particulier de la réduction du cholestérol LDL par les statines. De la même façon, il n'y a aucune doute que ces hypolipidémisants peuvent également réduire les événements cardiaques et la mortalité cardiovasculaire chez les patients en DPCA atteints d'une hypercholestérolémie, en dépit de l'absence d'études pour le démontrer.

Plusieurs études ont démontré l'efficacité des statines en réduisant le taux de cholestérol chez les patients DPCA. Par exemple, dans une étude portant sur dix patients en DPCA présentant une hypercholestérolémie (cholestérol total > 5.2 mmol/l), le traitement par la lovastatine pendant huit semaines a entraîné une réduction du cholestérol total de 29%, du LDL cholestérol de 41%, de l'apo B de 32% et des triglycérides plasmatiques de 18% (22). Dans un autre étude japonaise, Nisizawa et collaborateurs (23) ont traité huit patients en DPCA, la plupart avec un taux de cholestérol "normal", avec la pravastatine pendant une durée 16 semaines.

Une baisse a été observée pour le cholestérol total, le HDL cholestérol et le VLDL et IDL cholestérol de même qu'une diminution significative de l'apo C-III et de l'apoB ont été constatées. Comme dans les autres études avec les statines, chez les patients en DPCA, il n'y a aucun effet clinique indésirable du médicament dans ces deux études. D'autres études ont mis en évidence les avantages des fibrates pour traiter l'hypertriglycéridémie chez les patients en DPCA (24, 25).

Des agents comme le gemfibrozil, le bézafibrate et le clinofibrate peuvent être efficaces en cas d'hypertriglycéridémie chez ces patients. Bien que la relation entre les triglycérides et l'athérosclérose soit encore discutée, ces médicaments peuvent aussi corriger l'activité de la lipoprotéine lipase, réduire les taux d'apoB et d'apoC-III, et augmenter le taux de HDL cholestérol (26). Parce que les fibrates sont associés à un risque de complications musculaires, une surveillance des patients est recommandée. Cependant, peu d'effets secondaires ont été observés chez les patients en DPCA.

Il n'est pas envisagé au cours de cette mise au point de prendre en considération les autres agents pharmacologiques ni les moyens non pharmacologiques comme les restrictions alimentaires ou les huiles de poisson pour traiter la dyslipidémie chez les patients en DPCA. Les nouveaux agents hypolipémiants, déjà ou bientôt disponibles, sont plus puissants et peut-être capables à la fois de réduire le cholestérol et les triglycérides chez les patients hyperlipémiés (27).

On espère aussi que de nouvelles solutions de dialyse seront disponibles avec d'autres agents osmotiques afin de diminuer l'absorption du glucose et améliorer la dyslipidémie.

Donc, l'avenir est plein d'optimisme pour le traitement de la dyslipidémie chez les patients en DPCA, surtout en ce qui concerne les hypolipémiants comme les statines qui ont déjà démontré leur capacité de réduire la fréquence des événements cardiaques et la mortalité cardio-vasculaire chez les patients atteints d'une hypercholestérolémie.

BIBLIOGRAPHIE

1 - Sniderman A., Cianflone K., Kwiterovich PO. Jr., Hutchinson T., Barre P., Prichard S.

Hyperapobetalipoproteinemia : the major dyslipidemia in patients with chronic renal failure treated with chronic ambulatory peritoneal dialysis.
Atherosclerosis 1987, 65, 257-264.

2 - Atkins RC., Wood C.

Hyperlipidemia in CAPD.
Perit. Dial. Int. 1992, 13 (suppl. 2), S415-S417.

3 - Cocchi R., Vighino G., Cancarini G. et al.

Prevalence of hyperlipidemia in a cohort of CAPD patients.
Miner. Electrol. Metab. 1996, 22, 22-25.

4 - Llopart R., Donate T., Oliva JA., Roda M., Rousaud F. et al.

Triglyceride-rich lipoprotein abnormalities in CAPD-treated patients.
Nephrol. Dial. Transplant. 1995, 10, 537-540.

5 - Kronenberg F., Utermann G., Dieplinger H.

Lipoprotein(a) in renal disease.
Am. J. Kidney Dis. 1996, 27, 1-25.

- 6 - Lacour B., Massy AA., Jungers P., Druëcke T.
Anomalies du métabolisme des lipoprotéines dans l'insuffisance rénale chronique.
Néphrologie 1993, 14, 75-90.
- 7 - Attman PO., Alaupovic P.
Lipid abnormalities in chronic renal insufficiency.
Kidney Int. 1991, 39, (suppl. 31), S16-S23.
- 8 - Samuelsson O., Attman PO., Gibson C. et al.
Lipoprotein abnormalities without hyperlipidemia in moderate renal insufficiency.
Nephrol. Dial. Transplant. 1994, 9, 1580-1585.
- 9 - Attman PO., Alaupovic P.
Lipid and apolipoprotein profiles of uremic dyslipoproteinemia-relation to renal function and dialysis.
Nephron 1991, 57, 401-410.
- 10 - Cheung AK., Parker CJ., Ren K., Iverius PH.
Increased lipase inhibition in uremia: identification of pre-b-HDL as a major inhibitor in normal and uremic plasma.
Kidney Int. 1996, 49, 1360-1371.
- 11 - Arnadottir M., Thysell H., Dallongeville J., Fruchart JC., Nilsson-Ehle P.
Evidence that reduced lipoprotein lipase activity is not a primary pathogenic factor for hypertriglyceridemia in renal failure.
Kidney Int. 1995, 48, 779-784.
- 12 - Ito Y., Azrolan N., O'Connell A., Walsh A., Breslow J.
Hypertriglyceridemia as a result of human apo-CIII gene expression in transgenic mice.
Science 1990, 249, 790-793.
- 13 - Fruchart JC., Duriez P.
Le rôle important de l'apolipoprotéine C-III dans le métabolisme des lipoprotéines.
C. R. Soc. Biol. 1995, 189, 889-897.
- 14 - Lindholm B., Norbeck HE.
Serum lipid and lipoproteins during continuous ambulatory peritoneal dialysis.
Acta Med. Scand. 1996, 220, 143-151.
- 15 - Grodstein GP., Blumenkrantz MJ., Kopple JD., Moran JK., Coburn JW.
Glucose absorption during continuous ambulatory peritoneal dialysis.
Kidney Int. 1981, 19, 564-567.
- 16 - Shoji T., Nishizawa Y., Nishitani H., Yamakawa M., Hirotohi M.
Roles of hypoalbuminemia and lipoprotein lipase on hyperlipoproteinemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis.
Metabolism 1991, 40, 1002-1008.
- 17 - Joven J., Villabona C., Vilella E., Masana L., Alberti R., Vallés M.
Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome.
N. Engl. J. Med. 1990, 323, 579-584.
- 18 - Warwick GL., Packard CJ., Demant T., Bedford DK., Boulton-Jones JM., Shepherd J.
Metabolism of apolipoprotein B-containing lipoproteins in subjects with nephrotic-range proteinuria.
Kidney Int. 1991, 40, 129-138.

- 19 - Scandanavian Simvastatin Survival Study Group.
Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).
Lancet 1994, 344, 1383-1389.
- 20 - Shepherd J., Cobbe SM., Ford I., Isles C., et al.
Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia.
New Eng. J. Med. 1995, 333, 1302-1307.
- 21 - Sacks FM., Pfeffer MA., Moye LA., Rouleau JL., Rutherford JD., Cole TG. et al.
The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels.
N. Engl. J. Med. 1996, 335, 1001-1009.
- 22 - Li PKT., Mak TWL., Chiu K., Mak G. et al.
Effect of lovastatin on serum lipid profile in the treatment of dyslipoproteinaemia in uraemic patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis.
Aust. NZ J. Med. 1993, 23, 252-257.
- 23 - Nishizawa Y., Shoji T., Emoto M., Kawasaki K. et al.
Reduction of intermediate density lipoprotein by pravastatin in hemo- and peritoneal dialysis patients.
Clin. Nephrol. 1995, 43, 268-277.
- 24 - Chan MK.
Gemfibrozil improves abnormalities of lipid metabolism in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis : the role of postheparin lipases in the metabolism of high-density lipoprotein subfractions.
Metabolism 1989, 38, 939-945.
- 25 - Nishizawa Y., Shoji T., Nishitani H., Yamakawa M. et al.
Hypertriglyceridemia and lowered apolipoprotein C-II/C-III ratio in uremia: effect of a fibric acid, cinofibrate.
Kidney Int. 1993, 44, 1352-1359.
- 26 - Pasternack A., Vanttinen T., Solakivi T., Kuusi T., Korte T.
Normalization of lipoprotein lipase and hepatic lipase by gemfibrozil results in correction of lipoprotein abnormalities in chronic renal failure.
Clin. Nephrol. 1987, 27, 163-168,.
- 27 - Bakker-Arkema RG., Davidson MH., Doldstein RJ., Davignon J. et al.
Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia.
JAMA 1996, 275, 128-133.
- 28 - Henriquez MA., Gonzalez A., Bemis JA., Esquivel J.
Body composition and lipid abnormalities in Hispanic and black patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis.
Perit. Dial. Int. 1993, 13, (suppl. 2), S424-S427.