

LIPOPROTÉINES ET ALTÉRATIONS VASCULAIRES DANS L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

par

C. WANNER*

Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique souffrent d'une dyslipidémie complexe de type secondaire. Les anomalies les plus importantes sont une augmentation de la concentration sérique des triglycérides et une diminution de celle du cholestérol HDL. De plus, il existe une accumulation des lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL), des LDL riches en cholestérol et des particules contenant l'apolipoprotéine B (apoB). Chez les diabétiques hypertriglycéridémiques, une sous-classe des LDL hautement athérogène, les LDL-6 ou petites LDL denses, s'accumule également. Toutes ces particules lipoprotéiques contiennent l'apoB, si bien que cette dyslipidémie complexe peut se résumer comme une élévation des particules lipoprotéiques contenant des apoB riches en triglycérides (LP-Bc). Il existe de surcroît de profondes anomalies du transport du cholestérol entre les différentes particules de lipoprotéines et entre les cellules et les sites cataboliques.

SIGNIFICATION DES LIPOPROTÉINES DE DENSITÉ INTERMÉDIAIRE (IDL)

La mesure par échographie en mode B à haute résolution de l'épaisseur de la paroi artérielle carotidienne est un excellent moyen d'évaluation non invasive de l'athérosclérose, tout particulièrement de l'athérosclérose subclinique. L'athérosclérose étant un processus qui touche l'intima et la média, les mesures de l'épaisseur intimo-médiale (IMT, ou *intimamedia thickness*) évaluent directement le processus athérosclérotique.

* Département de médecine, division de néphrologie, université de Würzburg, Würzburg, Allemagne.

Dans les études MARS et CLAS, de nombreuses corrélations ont été trouvées entre le taux annuel d'augmentation de l'IMT de la paroi de la carotide commune distale, et les facteurs de risque [1]. Plusieurs de ces facteurs, tels que des taux élevés de l'apoB, de l'apoC III et de l'apoE, composantes des lipoprotéines riches en triglycérides, sont habituellement présents chez les insuffisants rénaux et sont corrélés à la progression de l'athérome coronarien. Le facteur de risque qui exprime la plus forte relation avec la progression de l'IMT carotidienne est la masse totale des IDL [2]. La progression de l'épaisseur intimo-médiale carotidienne est en corrélation significative avec la progression de la coronaropathie, mesurée par angiographie coronarienne quantitative. La progression de l'IMT de l'artère carotide commune distale sur une période de 2 ans est prédictive d'événements coronariens au cours des 12 années suivantes [3]. Ainsi, il est tentant de supposer que les particules d'IDL qui s'accumulent au fur et à mesure de la progression de l'insuffisance rénale au cours de la période pré-dialytique, puis chez les dialysés, contribuent de manière importante à la progression de l'athérome de ces patients. En effet, Shoji et al. [4] ont montré que le taux des IDL était un facteur de risque indépendant d'athérome aortique, évalué par écho-Doppler pulsé, chez 280 hémodialysés.

ASSOCIATION ENTRE LES SOUS-CLASSES DE PARTICULES ET L'ATHÉROSCLÉROSE

L'exemple le plus connu est celui des LDL denses de petite taille, qui comportent un risque d'athérome au moins 3 fois plus élevé que les LDL de grande taille [5]. Les patients dialysés, notamment les diabétiques hypertriglycéridémiques hémodialysés, accumulent d'importantes quantités de LDL denses de petite taille qui leur confèrent un risque potentiel d'athérome [6]. L'élévation des IDL, qui sont mesurées avec la fraction des LDL par les méthodes usuelles, est également associée à un risque accru [7]. Ainsi, pour un même taux de cholestérol LDL, des patients peuvent avoir des quantités très différentes de petites LDL et d'IDL. Il n'est donc pas surprenant qu'ils diffèrent fortement quant à leur susceptibilité à développer un athérome coronarien. Dans la catégorie des VLDL riches en triglycérides, une étude récente a montré que le taux des particules les plus volumineuses (les résidus de chylomicrons) est en relation positive étroite avec un critère angiographique d'athérome coronarien, indépendamment du taux des triglycérides plasmatiques et des autres facteurs de risque lipidiques [8]. Or, le métabolisme postprandial des lipoprotéines est altéré chez les patients dialysés, ce qui conduit à l'accumulation de résidus de chylomicrons dans le plasma [9].

LIPOPROTÉINE (A)

La Lp (a) a été régulièrement trouvée élevée chez une proportion importante des patients protéinuriques ou au stade d'insuffisance rénale terminale. La concentration plasmatique de la Lp (a) est génétiquement déterminée, principalement par le poly-

morphisme de taille de l'apo (a). Toutefois, chez les patients protéinuriques, néphrotiques ou dialysés, l'élévation de la Lp (a) n'est pas liée seulement au polymorphisme de taille de l'apo (a). La Lp (a) possède les caractéristiques d'une protéine de la phase aiguë [10, 11]. Kronenberg et al. [12] ont montré que les patients hémodialysés ayant les phénotypes de faible poids moléculaire de l'apo (a) ont un nombre de sites carotidiens atteints de plaques d'athérome significativement plus élevé que ceux ayant les phénotypes de poids moléculaires élevés. Le phénotype de faible poids moléculaire de l'apo (a) s'est également révélé un facteur prédictif indépendant d'athérome coronarien dans une cohorte de 440 hémodialysés non sélectionnés, dans une étude prospective portant sur 5 ans [13]. Il a été suggéré que la taille des particules d'apo (a) et la concentration plasmatique de la Lp (a) ont un effet synergique sur l'athérome avancé [14].

RÉACTIFS DE LA PHASE AIGÜE DANS L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE : UN FACTEUR ENCORE INCONNU

L'urémie peut être considérée comme un état d'activation de la réponse de phase aiguë. Des concentrations élevées de l'interleukine-6 et de la protéine C réactive (CRP) prédisent l'évolution globale et la mortalité cardiovasculaire chez les patients hémodialysés [11, 15]. Dans ce milieu micro-inflammatoire, un grand nombre de protéines athérogènes [fibrinogène, Lp (a)] ont un taux sérique élevé tandis que de nombreux facteurs antiathérogènes sont diminués. Parmi ces derniers, un taux faible du cholestérol HDL et de l'apolipoprotéine A1 est l'anomalie la plus importante. Van Lenten et al. [16] ont récemment montré qu'au cours de la réponse de phase aiguë se produisent des modifications des HDL qui les font passer de l'état de lipoprotéines antioxydantes à celui de lipoprotéines prooxydantes. Parmi les altérations observées, figurent une augmentation de l'apolipoprotéine J et de la protéine amyloïde sérique A (SAA), et une diminution de l'activité paraoxonase tant dans les HDL que dans le plasma [16]. On ne sait pas encore si les mêmes phénomènes sont présents chez l'urémique.

MODIFICATIONS DES PARTICULES LIPOPROTÉIQUES CONTENANT L'APO B

Outre les modifications quantitatives des particules lipoprotéiques, plusieurs modifications qualitatives de la composition des lipoprotéines ont été mises en évidence dans l'urémie, notamment des modifications de l'apolipoprotéine B par oxydation, carbamylation et glycation, ou par transformation par les produits avancés de glycation (AGE). Les lipoprotéines modifiées ne sont plus reconnues aisément par leurs récepteurs respectifs. Elles peuvent donc rester en circulation pendant des

périodes prolongées jusqu'à ce qu'elles soient captées par la voie de récepteurs scavengers non saturables. Les protéines glyquées sont très susceptibles à l'oxydation, conduisant finalement à la formation de cellules spumeuses et à un athérome progressif.

ALTÉRATION DES FONCTIONS ENDOTHÉLIALES INDUITES PAR LES LIPOPROTÉINES MODIFIÉES

L'altération des fonctions des cellules endothéliales est considérée comme la première étape dans la genèse de l'athérosclérose. Les conditions physiopathologiques associées à une altération de la fonction endothéliale comprennent, entre autres, l'hypercholestérolémie et le diabète sucré. Les mécanismes invoqués pour expliquer les effets des lipoprotéines ont en commun, leur modification oxydative qui est un préalable obligé pour léser l'endothélium. In vivo, les LDL oxydées s'accumulent dans la paroi des artères athéromateuses [17] au voisinage immédiat de l'endothélium. Chez les diabétiques, l'altération des fonctions endothéliales s'observe même dans les conditions d'une normocholestérolémie. Une explication de ce phénomène est que la glycation des LDL augmente leur oxydabilité et potentialise leurs effets délétères sur l'endothélium. Le mécanisme le plus probable de l'atténuation de la vasodilatation dépendante de l'endothélium est la formation excessive d'ions superoxyde O_2^- , provoquant une inactivation du monoxyde d'azote. Il semble que la modification de la Lp (a) a un impact sur la fonction endothéliale supérieur à celui des LDL [18, 19].

RÔLE DU STRESS OXYDANT SUR L'APOPTOSE INDUITE PAR LES LIPOPROTÉINES

La formation accrue d'ions O_2^- pourrait contribuer à la cascade inflammatoire conduisant à la formation des lésions dans la paroi vasculaire [20]. Il a été montré que la génération de radicaux oxygénés réactifs est impliquée comme médiateur de la mort cellulaire par apoptose dans de nombreux types cellulaires, y compris les cellules endothéliales. Les zones vasculaires prédisposées à développer des lésions d'athérome et celles qui produisent des ions O_2^- sont caractérisées par un taux élevé de renouvellement cellulaire pendant la phase initiale de la maladie, et une mort cellulaire par apoptose a été fréquemment observée dans les lésions athérosclérotiques humaines [21, 22].

CONCLUSION

Les sujets hypertriglycéridémiques ont des profils de sous-classes des lipoprotéines à haut risque athérogène. Les lipoprotéines riches en triglycérides induisent des réactions métaboliques qui conduisent à la production de particules LDL de composition anormale. De ce fait, la quantité de ces particules et le risque d'athé-

rome coronarien qui lui est relié sont sous-estimés par le dosage conventionnel du cholestérol. Les particules lipoprotéiques de composition anormale restent en circulation pendant des périodes prolongées et sont exposées à subir des modifications au site de l'apoB. Les lipoprotéines oxydées ou, plus encore, glycoxydées peuvent affecter la vasodilatation dépendante de l'endothélium et la mort apoptotique des cellules vasculaires du fait de la stimulation de la formation de radicaux O_2^- . Ainsi le potentiel proathérogène des lipoprotéines pourrait dépendre de leur aptitude à stimuler la formation de radicaux O_2^- et l'apoptose.

Remerciements

Nous remercions très vivement le Professeur Paul Jungers qui a bien voulu se charger de la traduction de ce texte.

BIBLIOGRAPHIE

1. HODIS HN, MACK WJ, LABREE L et al. Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy : a randomized controlled clinical trial. *Ann Intern Med*, 1996, **124**, 548-556.
2. HODIS HN, MACK WJ, DUNN M et al. Intermediate-density lipoproteins and progression of carotid arterial wall intima-media thickness. *Circulation*, 1997, **95**, 2022-2026.
3. HODIS HN, MACK WJ, LABREE L et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*, 1998, **126**, 262-269.
4. SHOJI T, NISHIZAWA Y, KAWAGISHI T. Intermediate density lipoproteins as an independent risk factor for aortic atherosclerosis in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 1998, **9**, 1277-1284.
5. AUSTIN MA, BRESLOW JL, HENNEKENS CH et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA*, 1998, **260**, 1917-1921.
6. QUASCHNING T, SCHOMIG M, KELLER M. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertriglyceridemia impair lipoprotein metabolism in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 332-341.
7. KRAUSS RM. Relationship of intermediate- and low-density lipoprotein subspecies to risk of coronary artery disease. *Am Heart J*, 1987, **113**, 578-582.
8. FREEDMAN DS, OTVOS JD, JEYARAJAH EJ et al. Relation of lipoprotein subclasses as measured by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy to coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, **18**, 1046-1053.
9. WEINTRAUB M, BURSTEIN A, RASSIN T et al. Severe defect in clearing postprandial chylomicron remnants in dialysis patients. *Kidney Int*, 1992, **42**, 1247-1252.
10. MAEDA S, ABE A, SEISHIMA M et al. Transient changes of serum lipoprotein (a) as an acute phase protein. *Atherosclerosis*, 1989, **78**, 145-150.
11. ZIMMERMANN J, HERRLINGER S, PRUY A et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 1999, **55**, 648-658.
12. KRONENBERG F, KATHREIN H, KONIG P et al. Apolipoprotein (a) phenotypes predict the risk for carotid atherosclerosis in patients with end-stage renal disease. *Arterioscler Thromb*, 1994, **14**, 1405-1411.
13. KRONENBERG F, NEYER U, LHOTTA K et al. The low molecular weight apo (a) phenotype is an independent predictor for coronary artery disease in hemodialysis patients : a prospective follow-up. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 1027-1036.
14. MARCOVINA SM, KOSCHINSKY ML. Lipoprotein (a) concentration and apolipoprotein (a) size : a synergistic role in advanced atherosclerosis. *Circulation*, 1999, **100**, 1151-1153.

15. BOLOGA RM, LEVINE DM, PARKER TS et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 1998, **32**, 107-114.
16. VAN LENTEN BJ, HAMA SY, DE BEER FC et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest*, 1995, **96**, 2758-2767
17. YLA-HERTTUALA S, PALINSKI W, ROSENFELD ME. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. *J Clin Invest*, 1989, **84**, 1086-1092.
18. GALLE J, SCHNEIDER R, WINNER B et al. Glyc-oxidized LDL impair endothelial function more potently than oxidized LDL : role of enhanced oxidative stress. *Atherosclerosis*, 1998, **138**, 65-77.
19. GALLE J, WINNER B, CONZELMANN E et al. Impairment of endothelial function induced by glyc-oxidized lipoprotein (a) [Lp (a)]. *Cell Mol Biol*, 1998, **44**, 1035-1045.
20. BERLINER JA, HEINECKE JW. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis. *Free Radic Biol Med*, 1996, **20**, 707-727.
21. BJORKERUD S, BJORKERUD B. Apoptosis is abundant in human atherosclerotic lesions, especially in inflammatory cells (macrophages and T-cells), and may contribute to the accumulation of gruel and plaque instability. *Am J Pathol*, 1996, **149**, 367-380.
22. GALLE J, SCHNEIDER R, HEINLOTH A et al. Lp (a) and LDL induce apoptosis in human endothelial cells and in rabbit aorta : role of oxidative stress. *Kidney Int*, 1999, **55**, 1450-1461.