

COMPLICATIONS LIÉES À L'ATHÉROSCLÉROSE DANS L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE : ÉPIDÉMIOLOGIE ET FACTEURS PRÉDICTIFS

par

P. JUNGERS*, T. NGUYEN KHOA**,
D. JOLY***, G. CHOUKROUN*, V. WITKO-SARSAT*** et Z.A. MASSY***

Les complications liées à l'athérome sont désormais au premier plan des préoccupations chez l'urémique chronique [1]. L'importance du problème tient à un triple constat : 1) la mortalité des patients traités par dialyse de suppléance est considérablement plus élevée, à âge égal, que celle de la population générale ; 2) cette mortalité relève, pour plus de 50 p. 100, de causes cardiovasculaires, proportion plus élevée que dans la population générale ; 3) les complications liées à l'athérome (infarctus du myocarde, cardiopathie ischémique, artérite des membres inférieurs, infarctus cérébral, infarctus mésentérique) sont responsables, à elles seules, de plus de la moitié des causes cardiovasculaires de mortalité [2-4]. Ainsi, l'athérome tient une place prépondérante dans la mortalité des urémiques traités par dialyse de suppléance. En effet, sa part est plus importante encore si l'on considère que l'insuffisance cardiaque globale ou la mort subite par arrêt cardiaque ont souvent une composante ischémique [5]. Réciproquement, l'ischémie myocardique relève, en partie, d'une fibrose interstitielle du myocarde avec raréfaction des vaisseaux [6, 7], expliquant la possibilité d'une symptomatologie ischémique sans réduction du calibre des coronaires à l'angiographie [8], mais cette ischémie d'origine non athéromateuse majore les conséquences d'une sténose coronarienne concomitante (fig. 1). Ainsi, la morbi-mortalité entraînée par l'athérome coronarien ne tient pas uniquement à la survenue d'une nécrose aiguë myocardique par infarctus du myocarde (IDM), mais aussi et plus souvent encore à l'insuffisance cardiaque secondaire à la cardiomyopathie ischémique qu'elle entraîne [9, 10].

* Département de néphrologie, hôpital Necker, 149 rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15.

** Service de biochimie A, hôpital Necker, 149 rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15.

*** INSERM U507, hôpital Necker, 149 rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15.

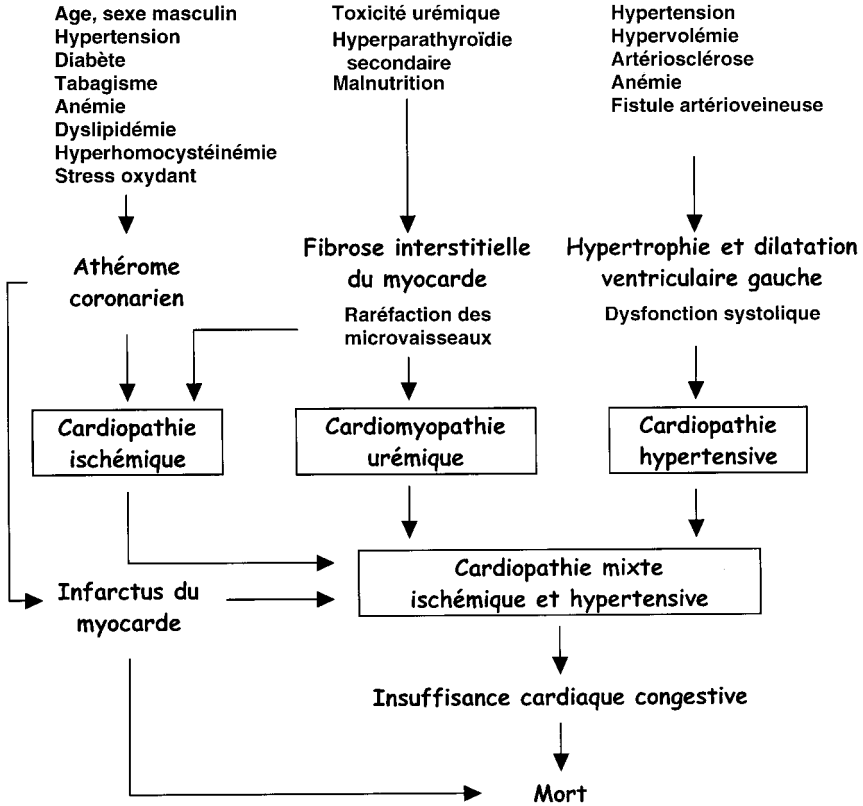


FIG. 1. — Interaction des facteurs conduisant à une cardiopathie ischémique.

Par ailleurs, les conséquences de l'athérome coronarien sont aggravées par un ensemble de facteurs, constamment présents à quelque degré chez l'urémique. L'anémie réduit la délivrance d'oxygène aux myocytes et favorise l'hypertrophie du ventricule gauche [11]. L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) réduit la réserve coronarienne [12]. L'artériosclérose réduit la perfusion sous-endothéliale du myocarde [5]. L'hypertension artérielle (HTA) accroît la contrainte de tension, surtout au niveau des bifurcations des gros troncs artériels, siège préférentiel des lésions d'athérome [13].

L'athérome est, lui-même, favorisé par l'HTA, le tabagisme, le diabète et l'âge [14]. Or, le vieillissement progressif de la population et l'allongement de la vie des diabétiques dans les pays industrialisés entraînent un accroissement constant du nombre des patients atteints de néphropathies diabétiques et de néphropathies vasculaires par sténose athéromateuse uni- ou bilatérale des artères rénales [15]. La fréquence élevée des néphropathies d'origine vasculaire apparaît plus clairement aujourd'hui où nous disposons de techniques non invasives de détection n'imposant pas l'emploi de produits de contraste iodés [16]. L'athérome des artères rénales est pratiquement toujours associé à d'autres localisations athéromateuses (coronarienne, cérébrovasculaire ou périphérique), si bien qu'il est justifié de

rechercher de parti pris une sténose artérielle rénale chez un patient, diabétique ou non, ayant des manifestations d'athérome et, réciproquement, de rechercher l'existence d'un athérome (notamment coronarien) chez un patient ayant une sténose athéromateuse des artères rénales, surtout chez les diabétiques [17-19].

L'athérome artériel, ou athérosclérose, est défini par l'infiltration lipidique, secondairement calcifiée, de la portion sous-endothéliale des troncs artériels. Il doit être différencié de l'artériosclérose, terme désignant le remodelage de la média artérielle caractérisée par l'épaississement du zone intimale et médiale des artères et la perte de leur élasticité [20]. L'artériosclérose entraîne une augmentation de la pression artérielle systolique (à l'origine d'une augmentation de la postcharge et d'une HVG) et une diminution de la pression artérielle diastolique (réduisant la perfusion coronaire), qui aggravent les conséquences de l'athérome coronarien [20, 21]. L'artériosclérose aortique, dont le reflet est donné de manière non invasive par la mesure de la vitesse de propagation de l'onde du pouls (*pulse wave velocity* ou PWV), est un facteur indépendant de mortalité cardiovasculaire chez l'urémique [22].

L'ATHÉROME EST-IL ACCÉLÉRÉ CHEZ L'URÉMIQUE ?

Le terme d'athérome accéléré avait été proposé par le groupe de Belding Scribner, il y a 25 ans, pour décrire l'incidence anormalement élevée de morts par athérosclérose chez les patients hémodialysés [23]. Sur une cohorte de 39 adultes jeunes ayant débuté l'hémodialyse de suppléance à l'âge moyen de 37 ans entre 1960 et 1966, les causes cardiaques représentaient 61 p. 100 de la mortalité totale, soit 14 décès sur 23, dont 8 infarctus du myocarde, 3 insuffisances cardiaques et 3 accidents vasculaires cérébraux. Ces patients étant indemnes de toute atteinte cardiaque préexistante, et moins cliniquement apparente, au début du traitement de suppléance, Lindner et al. avaient supposé que l'hémodialyse (ou l'état urémique chronique prolongé par le traitement de suppléance) avait favorisé le développement d'une athérosclérose accélérée, l'incidence d'infarctus du myocarde observée chez ces patients étant 10 fois plus élevée, à âge égal, que dans la population hypertendue dans l'étude de Framingham [23].

La notion d'une athérosclérose accélérée par l'hémodialyse a été ultérieurement discutée, dans la mesure où l'incidence des décès de cause athéromateuse ne s'est pas révélée augmenter avec le temps chez les patients dialysés, ce qui aurait dû être le cas si l'athérome était accéléré par le processus de dialyse lui-même [24]. En fait, il est apparu que la plupart des patients ayant développé des accidents athéromateux en dialyse avaient une atteinte cardiovasculaire connue au moment du traitement de suppléance [25, 26].

Ainsi, le concept d'athérome accéléré apparaît fondé s'il est pris dans l'acceptation de la survenue anormalement fréquente de complications de l'athérosclérose (et notamment, de la plus indiscutable, l'infarctus du myocarde) chez les urémiques dialysés ou non, par comparaison avec les sujets de même âge et de même sexe dans la population générale [27]. Il est à noter que l'artériosclérose est également accélérée chez les urémiques chroniques, car elle est observée chez eux avec une fréquence plus élevée que ne le voudrait leur âge [28].

Au total, il apparaît clair que c'est l'état urémique, lui-même, qui est responsable d'une athérosclérose accélérée, c'est-à-dire de l'apparition anormalement précoce par rapport aux effets attendus de l'âge chez les urémiques chroniques et que l'hémodialyse ne fait que la perpétuer. Les conséquences cliniques de l'athérome accéléré sont principalement connues par la mortalité qu'elles entraînent chez les patients dialysés et par la morbidité cardiovasculaire constatée au moment du début du traitement de suppléance.

MORTALITÉ ET MORBIDITÉ LIÉES À L'ATHÉROSCLÉROSE CHEZ LES PATIENTS DIALYSÉS

Mortalité

Depuis la publication princeps de Lindner et al., de très nombreux travaux ont été consacrés à l'évaluation de l'incidence des complications liées à l'athérosclérose, notamment de leur part dans la mortalité globale chez les patients dialysés.

Des données anatomiques ont été fournies dans plusieurs études. Ibels et al., dans une étude postmortem, ont constaté une prévalence anormalement élevée d'athérome carotidien et iliofémoral chez les patients dialysés par rapport aux sujets de même âge dans la population générale [29]. Ansari et al., dans une étude autopsique de 106 patients dialysés, ont fait la preuve d'un infarctus du myocarde comme cause directe de la mort chez 15 p. 100 des patients et ils ont constaté une réduction d'au moins 50 p. 100 du calibre des coronaires chez 60 p. 100 des patients [30].

La part élevée de l'athérosclérose dans la mortalité des patients dialysés est attestée par des études récentes dans tous les pays. Aux États-Unis, les statistiques publiées annuellement depuis 1991 par l'USRDS (United States Renal Data System) font état d'une mortalité globale de l'ordre de 20 p. 100 par an chez les patients traités par dialyse de suppléance. Les complications cardiovasculaires représentent un peu plus de la moitié des causes de décès, proportion demeurée pratiquement inchangée au cours des 10 dernières années (fig. 2). La statistique la plus récente portant sur la période 1995-1997 indique un taux de mortalité annuelle globale de 23,1 p. 100 [3]. Les accidents cardiovasculaires représentaient 52 p. 100 des causes de mort, les infarctus du myocarde, les cardiopathies ischémiques, les accidents cérébrovasculaires et les infarctus mésentériques comptant pour 20 p. 100 et les morts subites par arrêt cardiaque pour 20 p. 100 également. Au Canada, l'étude d'une cohorte de 433 patients dialysés suivis pendant une durée moyenne de 50 mois, a relevé 149 décès dont 58 p. 100 de cause cardiovasculaire ; l'infarctus du myocarde représentait 10,1 p. 100, les morts subites 25,5 p. 100 et l'insuffisance cardiaque 11,4 p. 100 [31]. Une prépondérance similaire des causes cardiovasculaires de mort en dialyse a été observée en Europe [32], les accidents liés à l'athérome des artères coronaires, cérébrales ou périphériques représentant la moitié des cas. Le risque de mort par cardiopathie ischémique a été évalué comme 16 à 19 fois plus élevé chez les dialysés que dans la population générale de même âge et de même sexe, et ce aussi bien dans les pays du nord de l'Europe

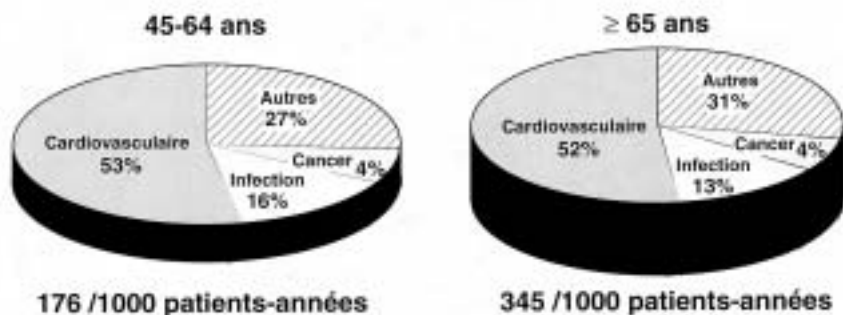


FIG. 2. — Incidence de la mortalité et répartition des causes de mort, en fonction de l'âge, chez les urémiques dialysés aux États-Unis en 1997. La part des causes cardiovasculaires varie peu avec l'âge mais l'incidence de la mortalité augmente notablement chez les sujets plus âgés.

comme la Grande-Bretagne, que dans les pays du sud de l'Europe tels que l'Italie où l'incidence de l'athérome est la plus faible [32].

Une prépondérance des décès de cause cardiovasculaire chez les patients dialysés a été également mise en évidence dans des études régionales ou monocentriques conduites dans différents pays, notamment en Grande-Bretagne [33], en Espagne [34], en France [22] et aux États-Unis [35]. Dans ces études où les causes de décès étaient analysées avec une grande précision, la part de l'infarctus du myocarde apparaît particulièrement élevée, puisqu'elle était de 20,5 p. 100 dans l'étude de Blacher et al. dans la région de Paris [22], et de 21,4 p. 100 dans celle d'Ifudu et al. à New York [35]. Au Japon, la proportion des décès de cause cardiovasculaire relevée en 1996 chez les patients hémodialysés était de 49,2 p. 100, dont 13 p. 100 d'accidents vasculaires cérébraux et 7 p. 100 d'infarctus du myocarde [36]. Sur l'ensemble des 131 492 patients dialysés, l'incidence des décès par infarctus du myocarde était de 497/10⁵/an, soit 11,8 fois plus élevée que dans la population générale japonaise où elle est de 42/10⁵/an [37].

Dans tous les pays, la mortalité cardiovasculaire, notamment par athérosclérose, est considérablement plus élevée (de l'ordre de 3 fois) chez les patients dialysés pour néphropathie diabétique que chez les dialysés non diabétiques [3, 38, 39]. Dans l'étude de Foley et al., le risque relatif d'accident ischémique survenant de novo en dialyse était 3,2 fois plus élevé chez 116 diabétiques que chez 317 non diabétiques et le risque relatif de décès de cause cardiovasculaire était de 2,6 [38]. Dans l'étude coopérative de Koch et al. portant sur 412 patients diabétiques dialysés dans 25 centres en Allemagne, les accidents cardiovasculaires représentaient 61 p. 100 des causes de mortalité observées [40].

L'appréciation de la part exacte de l'athérome dans les causes de mortalité est souvent difficile dans les enquêtes rétrospectives. L'infarctus du myocarde y apparaît plus rarement en cause que les morts subites dont le mécanisme est multifactoriel, ou que l'insuffisance cardiaque globale, tout en sachant que la mortalité liée à l'insuffisance coronarienne est plus souvent due à la cardiopathie ischémique qu'à l'occlusion coronaire proprement dite [10, 41], sans qu'il soit possible de démêler le mécanisme exact en l'absence de données anatomiques.

Morbidité

L'incidence de la morbidité d'origine coronarienne ou cérébrovasculaire chez les patients dialysés a pu être appréciée par des études prospectives portant sur de larges séries de patients. Au Canada, Parfrey et al., sur une cohorte de 433 patients suivis pendant 41 mois ont observé la survenue de novo d'une cardiopathie ischémique chez 41 (12 p. 100) des 338 patients qui en étaient indemnes au début de la dialyse, leur âge moyen étant à ce moment de 59 ans [10]. En France, une enquête transversale conduite en mars 1993 dans 9 centres de la région parisienne a précisé la date d'apparition (avant et/ou après le début des dialyses) et l'évolution des infarctus du myocarde et des infarctus cérébraux observés dans une population de 748 urémiques dialysés [42]. Au total, 93 premiers infarctus myocardiques ont été relevés, 29 au cours de la phase pré-dialytique (à l'âge moyen de $62,4 \pm 9,9$ ans) et 39 chez des patients dialysés (à l'âge moyen de $63,7 \pm 11,1$ ans). L'incidence annuelle de survenue des premiers infarctus du myocarde avant et après début de l'hémodialyse a été comparée à celle observée dans la population générale française (fig. 3) [42]. Dans les deux sexes, l'incidence a été 3 à 5 fois plus élevée, à âge égal, chez les patients urémiques que dans la population générale, la différence la plus nette étant observée dans la tranche d'âge inférieure à 55 ans. Fait à noter, l'incidence et l'âge de survenue des premiers infarctus du myocarde a été identique dans la période pré-dialytique et dans la période dialytique, ce qui suggère très fortement que l'état urémique lui-même, et non le processus d'hémodialyse, est responsable de cet athérome accéléré. De plus, la mortalité a pu être analysée pour les infarctus du myocarde survenus chez les patients dialysés : elle a été de 15 p. 100 pour les 54 premiers infarctus mais beaucoup plus élevée (soit 39 p. 100) pour les 18 récurrences (fig. 4). La mortalité liée à l'infarctus du myocarde apparaît donc nettement plus élevée chez les urémiques que dans la population générale. De fait, Herzog et al. ont constaté l'évolution particulièrement défavorable des premiers infarctus du myocarde survenant chez les dialysés, la mortalité précoce

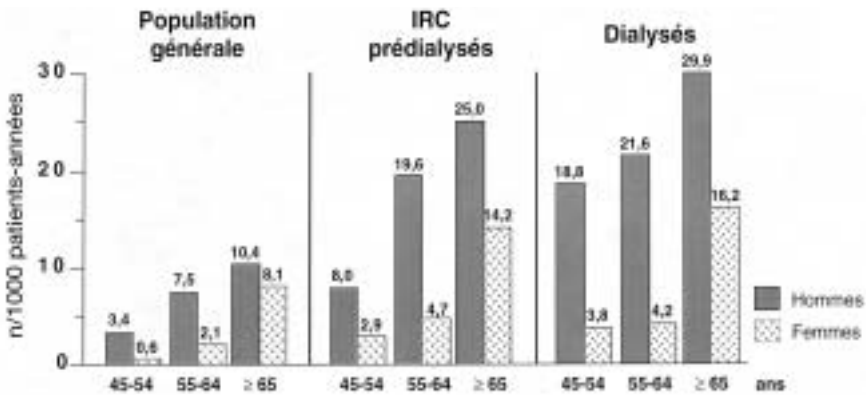


FIG. 3. — Incidence des premiers infarctus du myocarde chez les urémiques chroniques, avant et après début de la dialyse de suppléance, comparée à l'incidence observée dans la population générale en France (d'après [42]).

Avant dialyse	En dialyse
39 IDM ₁ → 2 IDM ₂	8 IDM ₂ → 3 †
	54 IDM ₁ → 10 IDM ₂ → 4 †
	↓ 8 †

FIG. 4. — Mortalité observée lors des premiers infarctus du myocarde (IDM₁) et lors des récédives (IDM₂), avant et après début de la dialyse de suppléance chez 748 patients (étude multicentrique en Île-de-France) (d'après [42]).

s'élevant à 26 p. 100 et la mortalité à deux ans de cause cardiaque à 52 p. 100 [43, 44]. De plus, le taux de resténose coronarienne apparaît beaucoup plus élevé chez les urémiques traités par angioplastie transluminale que dans la population générale [44].

MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'ATHÉROME AU COURS DE LA PÉRIODE PRÉDIALYTIQUE

Les données de l'étude réalisée en Île-de-France montrent à l'évidence que le développement d'une athérosclérose accélérée n'est, en aucun cas, réservé aux patients traités par dialyse de suppléance, mais qu'il s'observe dès le stade débutant de l'insuffisance rénale chronique. La preuve en est apportée par la prévalence très élevée de complications athéromateuses constatées avant le début du traitement par dialyse de suppléance et, plus encore, par les études prospectives effectuées au cours de la période pré-dialytique.

Au cours des dernières années, de nombreuses études ont montré qu'une proportion élevée de patients urémiques avaient déjà une atteinte cardiovasculaire d'origine athéromateuse au moment où ils abordaient le traitement de suppléance. Au Canada, sur la cohorte de 443 patients ayant commencé la dialyse de suppléance entre 1984-1985 étudiée par Parfrey et al., 15 p. 100 avaient des antécédents de coronaropathie (infarctus du myocarde ou intervention de revascularisation coronarienne) et 8,4 p. 100 souffraient d'artérite périphérique [10, 45]. Dans une étude multicentrique portant sur 882 patients dialysés dans 11 centres canadiens, Barrett et al. relevaient des antécédents d'infarctus du myocarde chez 18 p. 100 des patients et la présence d'une angine de poitrine chez 21 p. 100, d'une artériopathie périphérique chez 16 p. 100 et d'une insuffisance cardiaque chez 35 p. 100 [46]. Dans la série de Brown et al. portant sur 305 patients suivis à Manchester, 12 p. 100 avaient des antécédents d'infarctus du myocarde [33]. Aux États-Unis, l'étude de phase II de l'USRDS a montré que 40 p. 100 environ des patients commençant le traitement de suppléance avaient une atteinte coronarienne ou une insuffisance cardiaque [2]. À New York, sur une série de 683 patients ayant commencé la dialyse de suppléance entre 1970 et 1989, Mailloux et al. ont constaté

une augmentation de la fréquence de la comorbidité cardiovasculaire avec le temps [47]. Au cours de la période la plus récente (1986-1989), une cardiopathie ischémique préexistante était présente chez 52,7 p. 100, une atteinte artérielle périphérique chez 49,1 p. 100 et une atteinte carotidienne chez 13,3 p. 100 des patients, leur âge moyen étant de 61 ans. À Stockholm, sur 109 patients étudiés par Stenwinkel et al., 34 (31 p. 100) avaient des antécédents d'infarctus cérébral (12 cas) ou myocardique (9 cas), de cardiopathie ischémique (8 cas), d'artérite des membres inférieurs ou d'anévrisme aortique (9 cas) [48].

À Tokyo, Joki et al. ont réalisé une coronarographie systématique au début de la dialyse de suppléance chez 24 patients âgés en moyenne de 63,7 ans, qu'ils aient ou non une symptomatologie angineuse. Ils ont mis en évidence une sténose significative (≥ 75 p. 100) d'au moins un segment de coronaire chez 15 d'entre eux (soit 62 p. 100), dont 11 avaient des lésions pluritronculaires [49].

En France, une étude monocentrique portant sur la totalité des 1 152 patients ayant commencé la dialyse de suppléance à l'hôpital Necker entre 1989 et 1998 a montré des antécédents d'une ou plusieurs atteintes athéromateuses (infarctus du myocarde ou intervention de revascularisation coronarienne, artérite des membres inférieurs ou anévrisme aortique, infarctus cérébral) chez 32 p. 100 des patients (données personnelles non publiées). Dans une étude multicentrique récente en Île-de-France portant sur 1 040 patients adultes ayant commencé la dialyse de suppléance en 1998, 32,7 p. 100 avaient des antécédents d'accidents liés à l'athérome (données personnelles non publiées).

Comme on pouvait s'y attendre, la proportion des patients ayant une comorbidité cardiovasculaire liée à l'athérome est plus élevée encore chez les diabétiques et les patients atteints de néphropathie vasculaire. En Allemagne, dans une étude multicentrique portant sur 412 patients atteints de néphropathie diabétique (dont 181 de type I et 231 de type II), Koch et al. ont relevé des antécédents d'atteinte coronarienne chez 38 p. 100, d'artérite des membres inférieurs chez 39 p. 100 et d'accident vasculaire cérébral chez 12 p. 100 des patients [50]. Ils ont effectué une coronarographie systématique chez 105 patients atteints de néphropathie diabétique, dans les 6 premiers mois suivant le début de la dialyse, dans le cadre d'une évaluation préalable à une éventuelle transplantation rénale [50]. Une sténose coronarienne a été mise en évidence chez 36 p. 100 d'entre eux, l'atteinte étant pluritronculaire dans plus de la moitié des cas. En Belgique, sur une série de 253 patients traités par dialyse péritonéale, Lameire et al. ont relevé des antécédents de cardiopathie ischémique et d'artérite périphérique chez 34 p. 100 et 31 p. 100, respectivement, des 201 patients non diabétiques, contre 71 p. 100 et 83 p. 100 des 52 patients atteints de néphropathie diabétique [51].

Chez 109 patients âgés en moyenne de 52 ans, au stade préterminal de l'insuffisance rénale chronique, Stenwinkel et al. ont évalué l'atteinte athéromateuse des carotides par échographie Doppler. L'épaisseur de l'intima et de la média et le diamètre de l'artère étaient significativement plus élevés que chez 22 sujets normaux de même âge [48].

La prévalence des lésions athéromateuses de siège extrarénal est également très élevée chez les patients atteints de néphropathie vasculaire avec sténose uni- ou bilatérale des artères rénales [52-55]. Chez 45 patients âgés de plus de 50 ans, explorés systématiquement par échographie Doppler des artères rénales, Appel et al. ont noté des antécédents d'infarctus du myocarde, d'angine de poitrine ou de revascularisation coronarienne chez 70 p. 100 des patients ayant une sténose serrée

d'une ou deux artères rénales, et chez 37 p. 100 seulement des patients indemnes de sténose artérielle rénale [18]. Réciproquement, une sténose artérielle rénale uni- ou bilatérale est souvent décelée par écho-Doppler chez les patients ayant des localisations athéromateuses extrarénales [17, 56].

La présence d'une comorbidité cardiovasculaire au moment du début de la dialyse de suppléance est prédictive d'un excès de mortalité globale et de cause cardiovasculaire chez les patients dialysés [47, 57, 58]. En particulier, la préexistence d'une atteinte coronarienne et/ou d'une insuffisance cardiaque apparaît comme un facteur majeur d'évolution défavorable. Dans la série de Harnett et al., la médiane de survie en dialyse a été de 36 mois chez les patients ayant une insuffisance cardiaque préexistante, contre 62 mois chez les patients qui en étaient indemnes [59]. Dans une étude canadienne multicentrique, le risque de décès en dialyse était 2 fois plus élevé chez les patients ayant une atteinte cardiovasculaire préexistante [60].

L'épaississement de la paroi carotidienne évalué par écho-Doppler, de même que l'altération de la paroi aortique reflétée par l'augmentation de la PWV, sont des facteurs prédictifs du risque de décès de cause cardiovasculaire en dialyse [22, 61]. Les patients ayant eu une survie supérieure à 10 ans en dialyse avaient une prévalence particulièrement faible d'atteinte coronarienne et/ou d'insuffisance cardiaque congestive au début de leur traitement [62].

La prévalence de la comorbidité cardiovasculaire au début de la dialyse est plus élevée chez les patients de race blanche que chez ceux de race noire, ce qui pourrait expliquer, en partie, la meilleure survie de ces derniers en dialyse [63, 64].

Il a été montré que les insuffisants rénaux chroniques ayant bénéficié d'une prise en charge néphrologique précoce ont une moindre prévalence d'atteinte cardiovasculaire au moment du début de la dialyse [65-68]. Ce fait ressort clairement de l'étude de cohorte conduite à l'hôpital Necker chez 1 152 urémiques ayant commencé la dialyse de suppléance entre 1989 et 1998. Les patients ayant bénéficié d'un suivi néphrologique régulier de plus de 3 ans avant le début de la dialyse avaient une prévalence de comorbidité cardiovasculaire d'origine athéromateuse deux fois moins élevée que les patients ayant été suivis pendant moins de 3 ans dans notre centre [69]. Or, cette même étude a montré une corrélation étroite entre l'existence d'une atteinte cardiovasculaire au début de la dialyse et la survie en dialyse, de même qu'entre la survie en dialyse et la durée du suivi néphrologique pré-dialytique. Il apparaît ainsi qu'une prise en charge néphrologique précoce des patients atteints d'insuffisance rénale chronique, permettant le traitement préventif des facteurs de risque d'athérome et d'atteinte cardiovasculaire au cours des années précédant le stade d'insuffisance rénale terminale, réduit l'incidence de l'atteinte cardiovasculaire et améliore la survie à long terme des patients dialysés [69].

FACTEURS DE RISQUE CLASSIQUES

Le développement d'un athérome accéléré chez les urémiques implique la responsabilité de multiples facteurs de risque dont les effets s'additionnent. Les uns sont les facteurs de risque classiques identifiés dans la population générale (âge, sexe masculin, HTA, tabagisme, diabète et hypercholestérolémie). Les autres sont

plus spécifiques à l'état urémique, notamment les altérations métaboliques (hyperfibrinémie, hyperhomocystéinémie) et le stress oxydant (fig. 5). L'étude des facteurs de risque intervenant dans la genèse de l'athérome accéléré de l'urémique a fait l'objet de plusieurs revues générales récentes [1, 5, 9, 10, 12, 15, 20, 70-73].

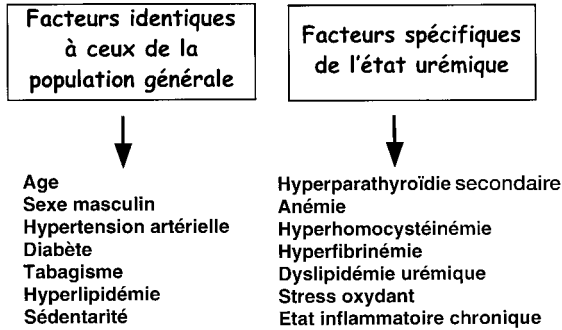


FIG. 5. — Facteurs de risque d'athérome chez l'urémique chronique.

Âge, sexe et ethnie

La relation entre l'âge et le développement de l'athérome est bien connue dans la population générale. Elle s'exprime de la même façon chez les patients urémiques [4, 8, 59], mais l'incidence des complications cardiovasculaires létales est considérablement plus élevée à âge égal [1].

De même, l'influence défavorable du sexe masculin est établie dans la population générale et elle se retrouve, dans les mêmes proportions, chez les patients dialysés et chez les insuffisants rénaux non dialysés. Dans l'étude conduite en Île-de-France, l'incidence des premiers infarctus du myocarde, tant au cours de la période pré-dialytique que chez les patients dialysés, était 3 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes, la différence tendant à s'atténuer au-delà de 65 ans [42].

L'appartenance à la race blanche apparaît augmenter tant le risque d'athérome au stade pré-dialytique que le risque de mortalité cardiovasculaire en dialyse, par comparaison à la population de race noire, dans les études faites aux États-Unis [63, 64].

Au total, un âge avancé, le sexe masculin et l'appartenance à la race blanche apparaissent comme autant de facteurs de risque d'athérome, l'influence de l'âge étant de loin la plus importante. Toutefois, il est évident qu'aucun de ces facteurs ne peut être modifié et il semble plus fructueux de concentrer l'analyse sur les facteurs potentiellement modifiables par le traitement.

Hypertension artérielle

L'HTA, presque constamment associée à l'insuffisance rénale chronique, est un facteur majeur de morbidité et de mortalité de cause cardiovasculaire [74]. Chez les insuffisants rénaux chroniques non dialysés, nous avons constaté une corréla-

tion entre l'HTA systolique et la survenue d'accidents cardiovasculaires athéromateux [27]. De plus, lorsque d'autres paramètres prédictifs des accidents cardiovasculaires étaient pris en compte par l'analyse multivariée de Cox, l'HTA systolique restait indépendamment associée aux accidents cardiovasculaires [27]. L'HTA constitue, avec la surcharge hydrosodée, le principal facteur de risque d'HVG. L'HVG est, par elle-même, un facteur prédictif majeur de mort par insuffisance cardiaque tant dans la population générale que chez les urémiques dialysés [75, 76].

Les mécanismes par lesquels l'HTA favorise l'athérome artériel ou en amplifie les conséquences sont incomplètement connus. La contrainte de tension qui s'exerce sur les parois artérielles altère le revêtement endothélial et favorise les stades initiaux des plaques d'athérome [77], le stress oxydant induit par l'HTA entraînant une réaction inflammatoire de la paroi artérielle [78]. En tout état de cause, les effets de la cardiomyopathie hypertensive s'ajoutent à ceux de l'ischémie myocardique pour aboutir à une insuffisance cardiaque par cardiomyopathie mixte, ischémique et hypertensive. Au stade d'insuffisance cardiaque globale, l'HTA fait place à une hypotension, signe annonciateur d'une évolution fatale, expliquant le caractère bimodal de la relation entre la pression artérielle et la mortalité de cause cardiovasculaire chez les dialysés [76]. La sténose athéromateuse des artères rénales, en privant les reins ischémiques de l'autorégulation de l'excrétion sodée par le facteur natriurétique atrial, favorise l'apparition d'épisodes répétés d'œdème pulmonaire à l'occasion d'acoups hypertensifs [79] et contribue à l'atteinte cardiaque.

Tabagisme

Le tabagisme est un facteur majeur de risque d'athérome dans la population générale [80, 81]. Chez les patients dialysés, diabétiques ou non, le tabagisme apparaît comme un facteur de risque très important, souvent sous-estimé, de morbidité et de mortalité cardiovasculaire [8, 39]. Chez l'insuffisant rénal chronique non dialysé, la consommation cumulée de cigarettes exprimée en paquets-année était 3 fois plus élevée chez les patients atteints d'accidents coronaires ou cérébrovasculaires athéromateux que chez les patients de même âge indemnes de tels accidents [27]. De plus, l'analyse multivariée de Cox a montré que la consommation cumulée de cigarettes était indépendamment associée aux accidents cardiovasculaires chez ces patients [27]. Les effets du tabagisme sont amplifiés chez les urémiques du fait de la rétention de la nicotine qu'entraîne la réduction de la fonction rénale [82]. De plus, la nicotine stimule la génération des radicaux oxygénés libres, favorisant ainsi la peroxydation lipidique [83] déjà augmentée chez l'urémique [84, 85].

Les mécanismes de l'effet athérogène et thrombogène du tabagisme sont multiples [86, 87]. Ils font intervenir l'altération des cellules endothéliales, l'activation des cellules plaquettaires, l'augmentation de la fibrinémie et l'activation adrénergique. Les territoires les plus sensibles à l'effet athérogène du tabac sont l'aorte et les artères périphériques, mais les carotides et les coronaires sont également touchés. Le tabagisme favorise aussi l'atteinte athéromateuse des artères rénales [18].

Diabète

Le diabète est, par lui-même, un facteur majeur favorisant l'athérome artériel, qu'il s'agisse de diabète de type I, insulino-dépendant, ou de type II. Ainsi s'explique que l'incidence des complications athéromateuses soit particulièrement élevée chez les urémiques diabétiques, de même que la mortalité de cause cardiovasculaire [38-40]. Même lorsque aucune manifestation clinique de l'athérome n'était exprimée avant le début de la dialyse de suppléance, une atteinte coronarienne a été décelée par coronarographie systématique chez une proportion très élevée d'insuffisants rénaux diabétiques asymptomatiques [50, 88].

Dyslipidémie

Les perturbations lipidiques sont unanimement considérées comme un des facteurs majeurs du développement de l'athérosclérose dans la population générale, notamment l'augmentation du cholestérol-LDL et la diminution du cholestérol-HDL. Des études prospectives contrôlées, portant sur de très larges effectifs de sujets, ont montré qu'il existait une corrélation étroite entre la concentration plasmatique des lipoprotéines de basse densité (LDL) et le risque d'athérome coronarien, et que la réduction du cholestérol-LDL sous l'effet des statines était accompagnée d'une diminution de la morbi-mortalité de cause athéromateuse [89]. Deux études de prévention primaire et secondaire sont en faveur du rôle possible des anomalies des concentrations plasmatiques des triglycérides et du cholestérol-HDL dans le risque cardiovasculaire [90, 91].

La dyslipidémie secondaire à l'état urémique est particulièrement athérogène, ce d'autant qu'elle est présente dès le stade précoce de l'insuffisance rénale [92-94]. Les anomalies observées par les examens usuels chez l'urémique, dialysé ou non, associent une hypertriglycéridémie, une concentration plasmatique normale ou augmentée du cholestérol-LDL et une diminution de celle du cholestérol-HDL. Toutefois, les modifications qualitatives des lipoprotéines caractérisées par un enrichissement en triglycérides sont les plus délétères.

Il existe chez l'urémique une diminution de la concentration plasmatique des apolipoprotéines (apo) AI et AII (en rapport avec la diminution des HDL) et une augmentation de celle de l'apoB (en rapport avec l'accumulation des VLDL et des IDL) [95]. On observe également une augmentation disproportionnée de la concentration de l'apoCIII par rapport à celle de l'apoCII [93], sachant qu'une corrélation a été montrée entre l'élévation de l'apoCIII et la survenue d'accidents athéromateux chez les patients hémodialysés [96].

La dyslipidémie urémique apparaît fortement corrélée à la survenue des accidents cardiovasculaires liés à l'athérome chez les urémiques dialysés [95]. Chez les insuffisants rénaux chroniques non dialysés, nous avons constaté une corrélation entre la diminution du cholestérol-HDL et l'augmentation des triglycérides circulants et la survenue d'accidents cardiovasculaires athéromateux [27]. Cependant, après analyse multivariée de Cox, seule la diminution du cholestérol-HDL reste indépendamment associée aux accidents cardiovasculaires chez ces patients [27]. Si ces constatations montrent l'existence d'une corrélation étroite entre la dyslipidémie et le développement de l'athérome accéléré des urémiques, aucune preuve directe de la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire sous l'effet de la

correction de la dyslipidémie n'a jusqu'ici été apportée chez ces patients, alors que cet effet a été largement prouvé dans la population générale.

Une attention particulière a été portée, récemment, à l'augmentation du taux de la lipoprotéine (a) (Lp (a)) chez l'urémique. La Lp (a) a été reconnue comme un facteur indépendant de risque d'athérosclérose dans la population générale [97] et chez les urémiques chroniques dialysés [98, 99]. Chez les urémiques non dialysés, l'élévation de la Lp (a) se manifeste dès le stade précoce de l'insuffisance rénale [100]. Le contenu en triglycérides et en apoCIII de la Lp (a) est plus élevé chez les hémodialysés que chez les sujets à fonction rénale normale, augmentant encore son potentiel athérogène [101]. Le phénotype de faible poids moléculaire de l'apolipoprotéine (a) apparaît plus prédictif du risque d'athérome carotidien et coronaire, chez les urémiques hémodialysés, que l'élévation même de son taux circulant [99-102].

L'effet athérogène de la dyslipidémie est encore majoré chez l'urémique par la peroxydation des LDL [84].

FACTEURS SPÉCIFIQUES À L'ÉTAT URÉMIQUE

Anémie

L'anémie est un facteur de risque bien établi d'HVG (elle-même facteur majeur de mortalité cardiaque) et de mortalité de cause cardiaque chez les patients dialysés [11] et les insuffisants rénaux non dialysés [103]. Le risque de mortalité a été trouvé 2 fois plus élevé chez les dialysés dont le taux d'hémoglobine était inférieur à 8 g/dl que chez ceux où il atteignait 10-11 g/dl sur un collectif de 21 899 hémodialysés étudiés rétrospectivement par Madore et al. [104]. Dans l'étude canadienne de Foley et al., chaque diminution du taux d'hémoglobine de 1 g/dl était associée à un risque relatif d'HVG de 1,46 [11]. L'effet bénéfique du traitement de l'anémie par l'érythropoïétine recombinante a récemment été établi. Dans l'étude prospective conduite en Lombardie sur 5 302 hémodialysés, la mortalité globale (mais non pas la mortalité cardiovasculaire) s'est révélée inversement proportionnelle au taux d'hématocrite [105], et le risque relatif de mortalité a été réduit de 35 p. 100 chez les patients traités par érythropoïétine recombinante. L'amélioration de l'état cardiaque obtenu par la correction de l'anémie repose principalement sur la régression, au moins partielle, de l'HVG tant chez les patients dialysés [106] que chez les insuffisants rénaux non dialysés [107]. Même si la preuve d'une réduction de la mortalité cardiovasculaire n'a pas été établie, la correction de l'anémie améliore considérablement la tolérance des patients souffrant de douleurs sténocardiaques d'origine ischémique, en particulier les sujets âgés.

Hyperfibrinémie

L'hyperfibrinémie est identifiée comme un facteur de risque d'athérome majeur et indépendant dans la population générale, où elle apparaît hautement prédictive du risque d'atteinte coronarienne [108]. De plus, il existe une relation étroite entre le tabagisme et l'hyperfibrinémie, la moitié des effets athérogènes du tabac étant

médiée par l'augmentation du fibrinogène [109]. L'hyperfibrinémie est très fréquente chez l'urémique et est associée à une augmentation du risque d'athérome. Dans une cohorte de 607 hémodialysés étudiée par Koch et al., la fibrinémie était significativement plus élevée chez les patients atteints d'accidents cardiovasculaires athéromateux [110]. Dans notre étude prospective portant sur une cohorte d'insuffisants rénaux chroniques non dialysés, la fibrinémie était significativement plus élevée chez les patients ayant présenté un infarctus myocardique ou cérébral que chez ceux restés indemnes de complications de l'athérome [27]. De plus, l'analyse multivariée de Cox a montré que la fibrinémie était indépendamment associée aux accidents cardiovasculaires chez ces patients [27].

Les effets délétères de l'hyperfibrinémie apparaissent liés à une altération des fonctions endothéliales [111], caractérisée notamment par une augmentation de la concentration plasmatique de l'inhibiteur de type 1 de l'activateur du plasminogène (PAI 1) entraînant une réduction de l'activité fibrinolytique [112], cet effet étant plus marqué encore chez les patients traités par dialyse péritonéale que chez les hémodialysés [113].

Le fibrinogène et le PAI 1, comme la protéine C réactive (CRP), sont des protéines de la phase aiguë de la réaction inflammatoire. Leur synthèse hépatique est stimulée par les cytokines proinflammatoires telles que l'IL-1, le TNF α et l'IL-6, elles-mêmes libérées en réponse à l'activation monocytaire dont il a été montré récemment qu'elle fait partie de la dysrégulation immunitaire de l'urémique tant dialysé que nondialysé [114].

Hyperhomocystéinémie

L'hyperhomocystéinémie est reconnue comme marqueur de risque d'athérome dans la population générale [115, 116], comme le laissait prévoir la survenue précoce d'accidents athéro-thrombotiques chez les patients atteints d'homocystinurie congénitale. Dans toutes ces études rétrospectives, une élévation modérée de la concentration plasmatique totale de l'homocystéine était associée à un risque accru d'infarctus myocardique ou cérébral. Néanmoins, les résultats des études prospectives épidémiologiques sont discordants, et il n'existe pas d'étude interventionnelle montrant que la diminution de l'homocystéinémie abaisserait le risque cardiovasculaire dans la population générale [117]. Par conséquent, la preuve de la responsabilité directe de l'homocystéine dans la genèse des complications cardiovasculaires n'est pas formellement établie. En attendant les résultats des études interventionnelles en cours, il semble raisonnable de ne pas proposer un dosage systématique de l'homocystéine dans la population générale et de réserver ce dosage aux malades à haut risque cardiovasculaire comme les malades en insuffisance rénale chronique, comme l'a récemment recommandé l'*American Heart Association* [117]. En effet, l'hyperhomocystéinémie qui accompagne constamment l'insuffisance rénale chronique est nettement plus marquée. Elle apparaît dès le stade modéré de l'insuffisance rénale chronique, augmente parallèlement à la réduction de la fonction rénale et n'est que très incomplètement corrigée par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale [118, 119]. Le rôle de l'hyperhomocystéinémie comme facteur de risque indépendant d'athérome chez l'urémique, suggéré par des études transversales [118-121], a été prouvé par des études prospectives chez les patients dialysés [122, 123] et chez les insuffisants rénaux chroniques non dialysés [27, 124]. Une corrélation a été trouvée entre la concentration plasmatique de l'homocystéine, le

degré de l'artériosclérose aortique et l'étendue de l'atteinte athéromateuse [125]. L'hyperhomocystéinémie, dont le mécanisme chez l'urémique chronique n'est pas entièrement élucidé, s'inscrit dans le cadre des anomalies du métabolisme des acides aminés soufrés observés dès le stade précoce de l'insuffisance rénale chronique [126], et résulte principalement de l'inhibition de la voie de reméthylation [127]. Comme dans la population générale, elle est amplifiée par un déficit en vitamines B6 et B12, et plus encore en folates [121], dont on sait qu'il est fréquent chez l'urémique chronique.

Le mécanisme des effets athérothrombotiques de l'hyperhomocystéinémie chez les urémiques met en jeu une altération de l'endothélium artériel [128-130] et une accumulation de S-adénosylhomocystéine, inhibiteur compétitif des méthyltransférases et donc susceptible d'altérer de nombreuses fonctions cellulaires [131]. Chez nos patients, il existait une forte corrélation entre le tabagisme et l'élévation de l'homocystéine et du fibrinogène plasmatique [27].

Autres facteurs métaboliques

D'autres anomalies métaboliques associées à l'état urémique agissent comme facteurs de risque d'athérome. L'hyperinsulinisme, qui résulte de la résistance à l'insuline observée chez l'urémique, contribue à la dyslipidémie et majore le risque d'athérome [20, 132].

L'hyperphosphorémie a été récemment trouvée associée au risque de mort de cause cardiovasculaire chez l'hémodialysé [133, 134]. Les patients ayant une phosphorémie supérieure à 65 mg/l (≈ 2 mmol/l) ou un produit phosphocalcique élevé avaient une mortalité supérieure de 30 p. 100 à celle des patients ayant une phosphorémie mieux contrôlée, cet effet étant indépendant de la calcémie et du taux de la parathormonémie [133]. L'effet délétère de l'hyperphosphorémie pourrait faire intervenir la calcification des plaques d'athérome et des valves cardiaques [135], et l'induration des artères élastiques [136].

L'hyperuricémie avait été considérée comme prédictive du risque d'hypertension et d'athérome coronarien [137]. En fait, elle n'apparaît pas jouer de rôle causal, mais est plutôt le marqueur d'un ensemble d'altérations métaboliques athérogènes [138].

Facteurs vasoconstricteurs

Des altérations dans l'équilibre des facteurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs, et des facteurs pro- et antithrombogènes ont été décrites chez l'urémique. La concentration plasmatique de l'endothéline 1 (ET 1), puissant vasoconstricteur, est augmentée chez les dialysés et chez les insuffisants rénaux non dialysés, de même que celle de la noradrénaline [139]. La synthèse du monoxyde d'azote (NO), puissant vasodilatateur, est inhibée chez l'urémique du fait de l'accumulation de l'inhibiteur compétitif de la NO-synthétase, la diméthyl-L-arginine asymétrique (ADMA) [140] et la concentration de l'ADMA a été trouvée 2 fois plus élevée chez les hémodialysés présentant des manifestations d'athérome que chez ceux indemnes de ces complications [141].

Rôle du stress oxydant

L'existence d'un stress oxydant chez l'urémique a été récemment mise en évidence et de nombreuses équipes se consacrent actuellement à l'étude de ses causes et de ses conséquences, notamment de son rôle à l'origine de l'athérome accéléré de l'urémique [142-144].

Le stress oxydant, défini comme la rupture de l'équilibre entre la génération d'oxydants et l'activité des systèmes antioxydants, est observé dès le stade débütant de l'insuffisance rénale chronique [145]. Il se majore au fur et à mesure de sa progression et augmente encore chez l'hémodialysé, en raison du stimulus supplémentaire apporté par l'interaction du sang avec les membranes de dialyse de faible biocompatibilité [146]. La production des radicaux oxygénés libres et des oxydants chlorés par les cellules phagocytaires est augmentée tandis qu'il existe un déficit majeur des systèmes antioxydants indépendant de la biocompatibilité des membranes [147, 148].

Le reflet du stress oxydant est l'augmentation de la concentration plasmatique des produits de la peroxydation lipidique tels que le malondialdéhyde ou les substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique (TBARS) et des LDL oxydées [84, 85, 149], ainsi que des produits de l'oxydation avancée des protéines (AOPP) résultant de l'oxydation des protéines plasmatiques et notamment de l'albumine, par les oxydants chlorés produits par les cellules phagocytaires activées [150]. Fait intéressant, des concentrations plasmatiques élevées d'AOPP peuvent être observées chez les patients urémiques chroniques bien avant l'instauration du traitement de suppléance par hémodialyse et se sont avérées refléter la progression de l'insuffisance rénale [151]. De plus, nos résultats montrant que chez ces patients, les concentrations plasmatiques d'AOPP sont étroitement corrélées à celles des marqueurs d'activation des monocytes, tels que la néoptérine, le TNF et ses récepteurs solubles, et que des AOPP obtenus après traitement *in vitro* de l'albumine humaine par l'acide hypochloreux ont la capacité d'activer le métabolisme oxydatif des monocytes isolés, ont permis de suggérer que les AOPP ne sont pas seulement des marqueurs de stress oxydant, mais qu'ils doivent aussi être considérés comme d'authentiques médiateurs de l'inflammation [152]. Enfin, la démonstration récente que les AOPP sont également capables de déclencher la production d'oxydants par les polynucléaires neutrophiles, est en faveur d'un rôle auto-amplificateur de leur propre genèse [153].

Outre la génération en excès de radicaux oxygénés libres, le stress oxydant favorise la formation des composés carbonylés, entraînant ainsi un stress carbonylé marqué par la génération de produits avancés de glycation ou de lipoxydation des protéines [154]. Ces molécules protéiques modifiées contribuent, aux côtés des LDL et des LDL oxydées, à l'athérogenèse accélérée de l'urémique, car elles altèrent l'endothélium vasculaire, attirent les macrophages et déclenchent une réponse inflammatoire mettant en jeu la production de chimiokines, de cytokines pro-inflammatoires et de facteurs de prolifération des cellules musculaires lisses [152, 153]. Le stress oxydant entraîne également une dépression de la production du NO chez l'urémique [155]. Les LDL oxydées exercent aussi un rôle majeur dans l'athérogenèse du fait de leur aptitude à lier et à activer les macrophages [156], cette activation tenant aussi bien à l'oxydation de la fraction protéique des LDL qu'à l'oxydation de leur fraction lipidique (fig. 6) [157].

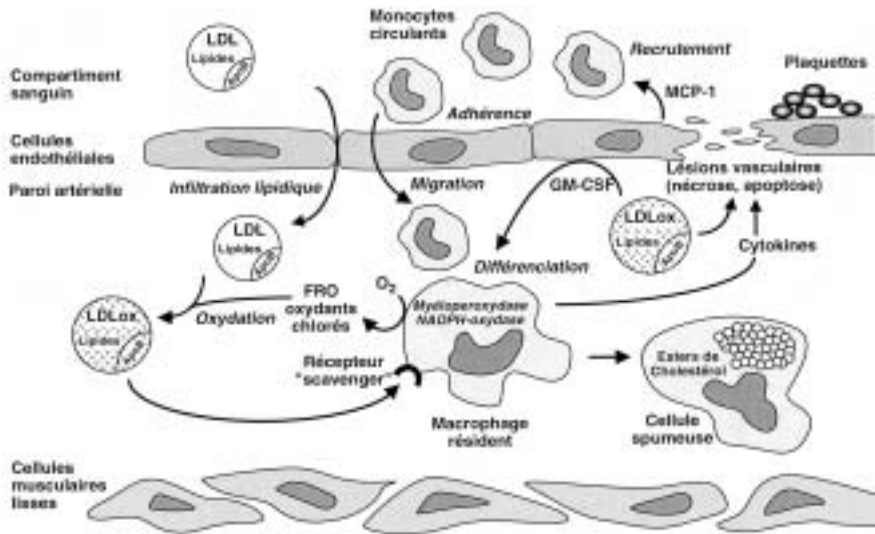


FIG. 6. — Rôle des LDL oxydées (LDLox) dans le développement des lésions athérosclérotiques. Contrairement aux LDL natives, les LDLox induisent localement la production par les cellules endothéliales de facteurs chimiotactiques pour les monocytes [*Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1), *Granulocyte and Macrophage-Colony Stimulating Factor* (GM-CSF)], qui favorisent leur recrutement, leur adhésion et leur migration vers l'intima de la paroi artérielle. Les effets cytotoxiques des LDLox envers ces cellules sont à l'origine des lésions vasculaires favorisant l'infiltration des LDL circulantes, et leur attaque oxydative par les formes réactives de l'oxygène (FRO) et les oxydants chlorés produits par les macrophages activés. Les effets proathérogènes des LDLox sont liés à leur capture par les récepteurs « scavengers » macrophagiques, à l'origine de la transformation des macrophages en cellules spumeuses constituant la plaque d'athérome.

Relations entre inflammation, oxydation, malnutrition et athérosclérose

Il existe, chez l'urémique, un état inflammatoire chronique lié à l'activation des monocytes et des lymphocytes (traduite par une production excessive de cytokines proinflammatoires), ainsi que des polynucléaires neutrophiles, entraînant la libération d'oxydants et contribuant ainsi au stress oxydant qui lui-même majore encore l'état inflammatoire [114, 151, 158]. Ces anomalies apparaissent dès le stade débutant de l'insuffisance rénale chronique, augmentent avec sa progression et se majorent encore au cours du traitement par dialyse de suppléance, en particulier chez les hémodialysés [114].

Cette libération excessive de cytokines proinflammatoires, notamment l'IL-1 et le TNF α , en présence d'un déficit relatif de leurs inhibiteurs [114], contribue à l'altération des cellules endothéliales, première étape de l'athérogenèse [158]. À cette libération systémique de cytokines s'ajoute l'effet de la réponse inflammatoire des cellules endothéliales aux autres stimuli nocifs que sont l'HTA, le tabagisme,

l'augmentation du taux des LDL, notamment oxydées et de l'homocystéine [159]. Il en résulte la production locale de chimiokines, de cytokines pro-inflammatoires et de facteurs de croissance qui aboutissent à la formation de tissu fibreux sous-intimal et à la prolifération des cellules musculaires lisses [159]. Le rôle de facteurs infectieux dans le déclenchement de la réponse inflammatoire des parois artérielles, notamment de *Klebsiella pneumoniae*, d'*Helicobacter pylori* et du cytomégalo-virus, a été récemment soulevé [160].

L'hypoalbuminémie a été reconnue comme le facteur prédictif le plus significatif de mortalité chez les patients dialysés [161], suggérant que la malnutrition joue un rôle dans la surmortalité observée chez les urémiques dialysés. En effet, la malnutrition calorico-protéique est fréquente chez l'urémique dialysé [162-164] et l'hypoalbuminémie est considérée comme son reflet. Cependant la dénutrition n'est que rarement rapportée comme cause directe de mort chez les dialysés [165] et une cachexie n'est mentionnée que dans 2,5 p. 100 des cas dans le registre de l'USRDS, alors que les complications de l'athérosclérose et l'insuffisance cardiaque restent les causes prépondérantes de décès [3].

D'autre part, la malnutrition n'est pas la seule cause d'hypoalbuminémie. La diminution de la synthèse hépatique de l'albumine fait partie de la réaction de phase aiguë, contrairement à la CRP et au fibrinogène dont la synthèse hépatique est augmentée au cours de la réaction inflammatoire [163, 166]. Il existe une association entre la présence d'une atteinte cardiaque, l'hypoalbuminémie et la malnutrition chez les patients traités par hémodialyse ou par dialyse péritonéale [161, 162]. Dans l'étude prospective canadienne, chaque baisse de 10 g/l de l'albuminémie était associée à un risque majoré de 5 fois de coronaropathie, d'insuffisance cardiaque et de mort de cause cardiaque. De plus, il existe une corrélation négative étroite entre le taux de l'albuminémie et celui de la CRP, du fibrinogène et du TNF α [161], et celui de l'IL-6 [167]. La même relation est d'ailleurs observée dans la population générale où une augmentation minime de la CRP et de la fibrinémie, de l'ordre de celle observée chez les urémiques, est fortement corrélée au risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral [168].

La réponse inflammatoire médiée par la production de cytokines apparaît ainsi comme le facteur commun entraînant à la fois hypoalbuminémie, production excessive de protéines de la phase aiguë (CRP, fibrinogène et SAA – *Serum Amyloid A* –) et athérogenèse [165, 169] (fig. 7). L'hyperfibrinémie agit comme facteur de risque majeur d'athérome et de thrombose en induisant une hyperviscosité sanguine [108, 110, 111]. Les multiples composants de la réaction inflammatoire (altération fonctionnelle des cellules endothéliales, activités procoagulantes, formation de molécules vasoactives, de cytokines et de facteurs de croissance, etc.) interviennent dans les phases initiales de l'athérogenèse [159] et dans le développement de la cardiomyopathie urémique [165].

Au total, l'état inflammatoire chronique qui caractérise l'état urémique apparaît comme le *primum movens* d'un ensemble d'effets délétères, principalement médiés par les cytokines, favorisant à la fois l'athérome, l'insuffisance cardiaque et la malnutrition. Ces effets sont d'autant plus préjudiciables pour la condition cardiovasculaire des urémiques qu'ils s'ajoutent aux effets du stress oxydant, qui majore par lui-même la réaction inflammatoire, créant un véritable cercle vicieux. À l'heure actuelle, la cause première responsable de l'état inflammatoire et du stress oxydant reste inconnue en dépit de tous les travaux consacrés aux effets de la toxicité urémique. En tout état de cause, les mécanismes impliqués sont présents

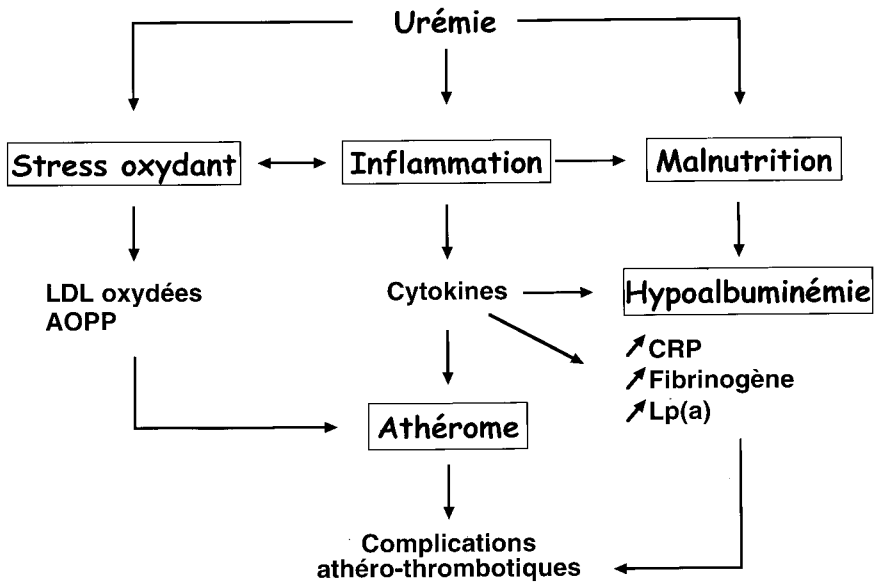


FIG. 7. — Interaction entre inflammation, malnutrition, hypoalbuminémie et athérome.

dès le stade de l'insuffisance rénale pré-dialytique et apparaissent directement liés à la réduction néphronique et à ses conséquences métaboliques. Fort heureusement, même si nous n'avons pas encore de moyen d'action étiologique (sinon la restauration d'une fonction rénale normale par la transplantation rénale), un certain nombre des facteurs de l'athérome accéléré et des facteurs associés qui en aggravent les conséquences pour le système cardiovasculaire peuvent être aujourd'hui prévenus et combattus.

PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Le traitement des facteurs de risque de l'athérome doit s'efforcer d'être préventif et être mis en œuvre le plus tôt possible au cours de la phase pré-dialytique de l'urémie. Bien que de nombreux facteurs de risque d'athérome aient été identifiés, la mortalité de cause cardiovasculaire ne manifeste aucune tendance sensible à la régression chez les urémiques [15], alors que l'incidence des infarctus du myocarde et des décès par cardiopathie ischémique a significativement diminué dans la population générale au cours des deux dernières décennies, tant aux États-Unis qu'en Europe [169, 170], grâce aux mesures préventives dirigées vers la correction des facteurs de risque d'athérome identifiés par l'étude de Framingham (HTA, tabagisme, hypercholestérolémie, diabète, surpoids et sédentarité). Ce fait suggère que l'action des médecins, et tout particulièrement des néphrologues, à l'égard des facteurs de risque d'athérome reste encore souvent insuffisante.

Les mesures thérapeutiques qui se sont révélées efficaces pour diminuer les facteurs de risque et la morbi-mortalité coronarienne dans la population générale sont probablement sous-employées chez l'urémique chronique, dialysé ou non. La raison principale de cette insuffisance thérapeutique tient à l'absence de recommandations formalisées, du fait de l'absence d'études interventionnelles contrôlées démontrant l'efficacité des mesures thérapeutiques sur la morbidité cardiovasculaire. Seules sont disponibles, pour l'instant, les études observationnelles affirmant l'existence d'une relation entre facteurs de risque et morbimortalité par athérome chez les urémiques, et des études d'intervention (le plus souvent non randomisées) évaluant l'efficacité des mesures thérapeutiques sur la réduction de ces facteurs de risque chez l'urémique. Toutefois, il n'existe pas, jusqu'à présent, d'étude prospective contrôlée permettant d'affirmer une relation entre la correction des facteurs de risque et une réduction effective de la morbi-mortalité chez les patients urémiques. Ces réserves étant considérées, il apparaîtrait dommageable que ce fait conduise au « nihilisme thérapeutique » [171], alors que l'efficacité de plusieurs mesures a été établie dans la population générale. C'est dans cet esprit que la *National Kidney Foundation* aux États-Unis a réuni, en 1997, un groupe de travail (*Task Force*) pour définir les stratégies de prévention et de traitement de l'atteinte cardiovasculaire chez les urémiques pré-dialysés, dialysés et transplantés. Le principe en a été que les mesures préventives qui ont fait la preuve de leur efficacité dans la population générale méritaient d'être mises en œuvre chez les urémiques (fig. 8). Ces recommandations, adoptées en août 1998, ont fait l'objet de publications détaillées incluant la justification des mesures proposées [172, 173]. Elles sont résumées dans une revue éditoriale récente [1].

Les mesures conseillées pour réduire le développement de l'athérome chez l'urémique s'adressent à la fois aux facteurs de risque traditionnels et aux facteurs spécifiques à l'urémie. Ces mesures s'inscrivent dans une politique globale de lutte contre l'atteinte cardiaque et vasculaire de l'urémique. En effet, l'intrication des facteurs de risque et leurs interrelations est telle que les mesures visant à prévenir l'athérome exercent simultanément une action sur la prévention de l'HVG, de

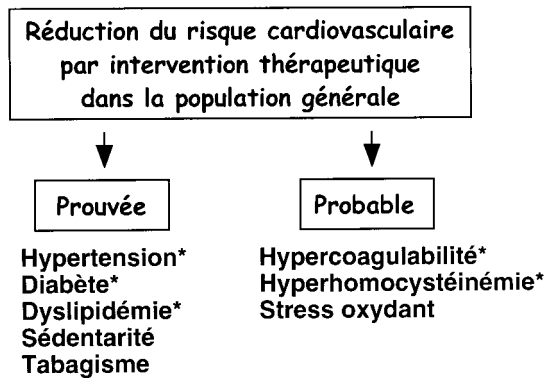


FIG. 8. — Réduction du risque cardiovasculaire dans la population générale. Les astérisques indiquent les facteurs pour lesquels une correction du risque métabolique peut être obtenue par le traitement chez l'urémique.

TABLEAU I. — PRÉVENTION DU RISQUE D'ATHÉROME CHEZ L'URÉMIQUE

FACTEUR DE RISQUE	INTERVENTION THÉRAPEUTIQUE
Hypertension artérielle	Cibles spécifiques, intérêt des IEC
Dyslipidémie	Diète, statines, fibrates
Hyperglycémie	Équilibre optimal du diabète
Tabagisme	Cessation du tabagisme
Sédentarité	Exercice physique
Hyperhomocystéinémie	Acide folique, vitamine B6, vitamine B12
Facteurs thrombogènes	Aspirine
Anémie	Fer, érythropoïétine recombinante
Hyperparathyroïdie	CO ₃ Ca, vitamine D
Malnutrition	Apport calorico-protéique optimal

l'insuffisance cardiaque et de l'artériosclérose, et réciproquement [15, 174]. Ces facteurs de risque agissent également en synergie pour favoriser l'augmentation du risque cardiovasculaire relatif, et il est donc raisonnable de tenir compte du risque cardiovasculaire global incluant l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels : âge, sexe, antécédents familiaux, hypertension artérielle, diabète, tabagisme et hyperlipidémie, pour proposer une stratégie et un objectif thérapeutique chez le patient urémique (tableau I). Comme ces patients ont un risque global élevé, il est désormais nécessaire d'utiliser des seuils d'intervention thérapeutique et des valeurs cibles équivalant à ceux adoptés pour les malades en prévention secondaire, et il est probable qu'une stratégie thérapeutique agressive soit nécessaire pour atteindre de tels objectifs.

Prévention des facteurs de risque classiques

HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Le contrôle de l'HTA est une priorité absolue chez l'urémique. En effet, outre la réduction du risque d'athérome [175], le traitement antihypertenseur est indispensable pour ralentir la progression de la néphropathie notamment chez les patients protéinuriques [176], prévenir ou atténuer l'HVG [76] et l'artériosclérose [13], et réduire le risque d'accidents cérébrovasculaires hémorragiques [9, 12, 74].

Les problèmes encore en suspens sont le niveau de contrôle tensionnel à atteindre et le choix des agents antihypertenseurs. Un consensus s'est actuellement établi, fondé sur les résultats de l'étude MDRD [176], pour préconiser comme niveau tensionnel optimal des chiffres inférieurs à 130/85 mmHg chez les patients ayant une protéinurie < 1 g/j, et inférieurs à 125/75 mmHg chez ceux ayant une protéinurie de débit plus élevé [177].

Les molécules inhibant les effets de l'angiotensine II sont à privilégier car elles ont la propriété de diminuer le débit de la protéinurie et la vitesse de progression de l'insuffisance rénale par un mécanisme en partie indépendant de leur effet sur la pression artérielle. De plus, il a été récemment montré que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) entraînent une régression de

l'HVG [178, 179] et qu'ils réduisent l'hyperactivité sympathique des urémiques chroniques [180]. Le losartan diminue l'uricémie par un mécanisme indépendant de son action sur les récepteurs de l'angiotensine II [181]. Toutefois, il faut insister sur la nécessaire prudence dans l'institution d'un traitement par les IEC ou par les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II chez les sujets âgés, diabétiques ou ayant une atteinte athéromateuse coronarienne ou périphérique, en raison du risque de coexistence d'une sténose artérielle rénale. Chez ces sujets à risque, il est recommandé d'instituer le traitement sous couvert d'une surveillance clinique et biologique étroite, si possible après avoir vérifié la perméabilité des artères rénales par une technique non invasive, en contrôlant l'évolution de la créatininémie et de la kaliémie après quelques jours, puis après quelques semaines.

TABAGISME

Il serait du plus haut intérêt d'obtenir l'arrêt du tabagisme chez les insuffisants rénaux. Ce but est difficilement atteint, mais une claire information du patient quant aux effets délétères du tabagisme sur les artères (indépendamment du risque carcinogène), en mettant l'accent sur la rétention de la nicotine provoquée par l'insuffisance rénale [82], permet souvent d'obtenir la motivation du patient à cesser son intoxication.

DYSLIPIDÉMIE

Les altérations des lipoprotéines observées chez l'urémique chronique et le dialysé doivent être désormais prises en considération dès la phase pré-dialytique. Il n'existe encore aucune étude prospective randomisée démontrant qu'une diminution plasmatique du cholestérol-LDL, des triglycérides, de l'apoB et/ou de l'apo(a) soit associée à une diminution des manifestations de l'athérome chez l'urémique dialysé ou non. Cependant, les résultats convaincants obtenus dans la population générale [182] incitent à adopter une attitude plus active que naguère dans la correction des troubles lipidiques [183]. Il apparaît raisonnable d'adopter, chez l'urémique, les recommandations préconisées dans la population générale [184] pour la mise en œuvre du traitement hypolipémiant, en considérant les patients urémiques comme appartenant au groupe de risque le plus élevé. Le traitement hypolipémiant est considéré comme justifié dès que le cholestérol-LDL excède 3,4 mmol/l (130 mg/dl). Le traitement est d'autant plus indiqué que le patient est diabétique ou qu'il a déjà une maladie cardiovasculaire athéromateuse cliniquement exprimée. Une concentration plasmatique de triglycérides excédant 2 mmol/l (200 mg/dl) doit être prise en compte dans le choix de la stratégie thérapeutique.

La première étape du traitement est diététique : elle repose sur la réduction des apports en graisses saturées et en sucres d'absorption rapide [184]. La réduction de l'apport en protéines animales contribue à limiter l'apport de graisses saturées. Toutefois, la réduction de l'apport global en lipides et en hydrates de carbone d'absorption rapide est limitée par la nécessité d'éviter un déficit calorique [184]. L'aide d'une diététicienne est précieuse pour analyser les apports spontanés du patient et les orienter dans un sens favorable, notamment en privilégiant les apports en lipides insaturés et polyinsaturés.

D'autres mesures non pharmacologiques peuvent contribuer à combattre la dyslipidémie de l'urémique. Le maintien d'une activité physique adaptée aux

possibilités du patient est recommandé [185]. Une supplémentation en carnitine a été proposée, mais ses résultats sur les concentrations plasmatiques des triglycérides et du cholestérol-HDL sont variables et controversés [186]. Chez les patients hémodialysés, l'utilisation de membranes de haute perméabilité douées d'un haut transfert convectif et d'un pouvoir d'adsorption à l'égard des apolipoprotéines améliorerait le profil lipidique [187]. L'utilisation de dialyseurs équipés de membranes de polysulfone ou d'AN69 a obtenu une diminution de 30 p. 100 du taux basal de l'apoB et des AGE chez des urémiques diabétiques hémodialysés, précédemment traités avec une membrane de faible perméabilité [188].

Le traitement pharmacologique est cependant le plus souvent nécessaire pour obtenir une réduction effective des concentrations plasmatiques du cholestérol-LDL et des triglycérides [189]. Les fibrates (particulièrement le gemfibrozil) sont les plus indiqués en cas d'hypertriglycéridémie, tandis que les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, les statines, sont plus appropriés en cas d'élévation du cholestérol-LDL [190, 191]. L'utilisation des fibrates ou des statines impose une surveillance étroite de la créatinine phosphokinase (CPK) sérique, afin de déceler une éventuelle atteinte musculaire et de prévenir la survenue d'une rhabdomyolyse. En effet, la plupart des fibrates sont éliminés par le rein et l'insuffisance rénale peut provoquer une accumulation, tandis que la pharmacocinétique des statines n'est, en principe, pas modifiée [189].

Il est toutefois conseillé de commencer le traitement à demi-dose, et de ne l'augmenter que prudemment en contrôlant l'absence d'élévation des CPK. Moyennant ces précautions, la correction pharmacologique de la dyslipidémie urémique peut être obtenue sans effets secondaires gênants [189, 191].

Il n'existe pas de traitement diététique ou pharmacologique ayant fait la preuve de son efficacité pour réduire la concentration plasmatique de la Lp (a) chez l'urémique, mais le potentiel athérogène de la Lp (a) est atténué par la réduction du cholestérol-LDL [192].

Traitement des facteurs de risque liés à l'état urémique

HYPERHOMOCYSTÉINÉMIE

Plusieurs études ont fait la preuve qu'il est possible de réduire l'hyperhomocystéinémie observée chez les patients dialysés [193] et les insuffisants rénaux chroniques non encore dialysés [194]. Tout récemment, nous avons montré une diminution importante (40 p. 100 en moyenne) et prolongée (jusqu'à 7 ans) de l'homocystéine plasmatique chez 89 insuffisants rénaux chroniques sous l'effet de la prise orale de 5 mg d'acide folique 3 fois par semaine (soit une dose quotidienne moyenne de 2,15 mg) [195] (fig. 9). Chez les patients dialysés, nous avons observé un effet particulièrement efficace de l'acide folinique administré par voie intraveineuse en fin d'hémodialyse [196]. Des études prospectives sont actuellement en cours pour évaluer l'effet de la correction de l'hyperhomocystéinémie sur le risque cardiovasculaire chez les insuffisants rénaux au stade pré-dialytique et les urémiques dialysés. Dans l'attente de leurs résultats, la prescription d'acide folique à dose modérée (2 à 5 mg/j) peut être proposée à ces patients au vu de son innocuité et de ses effets bénéfiques potentiels.

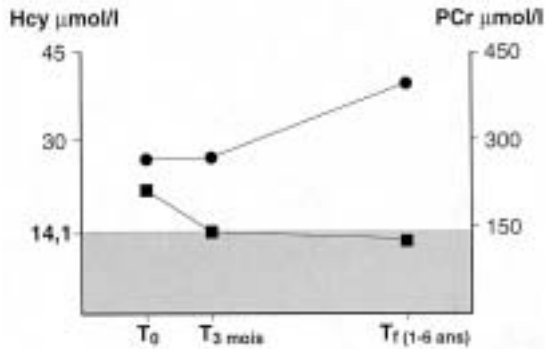


FIG. 9. — Réduction de l'hyperhomocystéinémie grâce à une supplémentation orale en acide folique chez 78 insuffisants rénaux chroniques non dialysés (d'après [195]). La concentration plasmatique totale de l'homocystéinémie (■) a diminué de 40 p. 100 au troisième mois et s'est maintenue au même niveau (avec un recul allant jusqu'à 6 ans) malgré l'augmentation de la créatininémie (●).

FACTEURS THROMBOGÈNES

L'urémie chronique est associée à une augmentation de l'activité procoagulante parallèle à l'élévation du fibrinogène et des lipoprotéines plasmatiques. L'aspirine à dose anti-agrégante plaquettaire (75 à 325 mg/j) réduit le risque d'accidents cardiovasculaires athéromateux dans la population générale [197]. Sa prescription peut être envisagée chez les urémiques à haut risque, notamment en prévention secondaire chez les patients ayant souffert d'un infarctus myocardique ou cérébral ou atteints d'artérite [1]. Il est toutefois conseillé d'utiliser l'aspirine à dose faible, de 50 à 100 mg/j, pour éviter les complications hémorragiques chez ces patients.

STRESS OXYDANT ET INFLAMMATION

La relation entre l'apport de vitamine E et la protection contre les accidents coronariens a été établie principalement par des études observationnelles de cohorte, qui ont conclu à l'efficacité d'une supplémentation pharmacologique d'au moins 100 UI/j [198, 199]. Toutefois, deux études prospectives de prévention secondaire ont montré qu'une supplémentation par la vitamine E a réduit l'incidence de récurrence d'infarctus du myocarde non fatal [200] et de la resténose coronarienne évaluée par coronarographie itérative [201]. Les suppléments en vitamine C ou en bêta-carotènes n'ont pas fait la preuve de leur efficacité et de leur innocuité [143], tandis que le probucol, outre son action de réduction de l'hypertriglycéridémie, s'est révélé diminuer la fréquence des resténoses après angioplastie coronaire, grâce à son action antioxydante [202].

Aucune étude des effets antiathérogènes éventuels des molécules antioxydantes chez l'urémique n'a été publiée jusqu'à ce jour. Toutefois, la diète méditerranéenne riche en lipides monoinsaturés résistant à l'oxydation et la consommation de poissons riches en lipides polyinsaturés, de même que la consommation modérée

de vin rouge, riche en flavonoïdes antioxydants, peut être recommandée aux patients urémiques [203].

Il serait théoriquement souhaitable d'agir en amont sur les altérations métaboliques responsables du stress oxydant et de la production de cytokines qui caractérisent l'état inflammatoire chronique de l'urémique. Malheureusement, le mécanisme moléculaire de ces anomalies n'est pas encore identifié. Nous ne disposons donc que de moyens indirects d'action en luttant contre le tabagisme, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie : encore convient-il de les mettre en œuvre de manière plus déterminée que cela n'a été fait jusqu'à présent.

CONCLUSION

Les accidents cardiovasculaires représentent une cause importante de morbi-mortalité au cours de l'urémie. Les patients urémiques présentent les facteurs de risque « classiques » de l'athérogenèse, et aussi des facteurs plus spécifiques à l'urémie comme les troubles lipidiques caractéristiques, l'hyperfibrinogénémie et l'hyperhomocyst(é)inémie. Ces facteurs de risque apparaissent dès la phase pré-dialytique de l'urémie et persistent après la mise en dialyse. Par conséquent, le traitement des facteurs de risque de l'athérome doit s'efforcer d'être préventif, incluant plusieurs mesures thérapeutiques, et être mis en œuvre le plus tôt possible au cours de la phase pré-dialytique de l'urémie. Malgré l'absence d'essai thérapeutique, il est actuellement raisonnable de penser que les patients urémiques peuvent bénéficier des traitements ayant fait la preuve de leur efficacité de réduction du risque cardiovasculaire chez les patients non urémiques. Bien que les recommandations de la *National Kidney Foundation* aux États-Unis pour les stratégies de prévention et de traitement de l'atteinte cardiovasculaire chez les urémiques pré-dialysés et dialysés puissent d'ores et déjà servir de base raisonnable, il est clair qu'elles ne sont pas encore complètes et que l'efficacité d'autres stratégies thérapeutiques reste à établir chez ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. LEVEY AS, EKNOYAN G. Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, **14**, 828-833.
2. The USRDS Dialysis Morbidity and Mortality Study : Wave 2. United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis*, 1997, **30**, S67-85.
3. USRDS 1999 annual data report. *Am J Kidney Dis*, 1999, **34**, S20-S152.
4. MAILLOUX LU, BELLUCCI AG, NAPOLITANO B et al. Survival estimates for 683 patients starting dialysis from 1970 through 1989 : identification of risk factors for survival. *Clin Nephrol*, 1994, **42**, 127-135.
5. PARFREY PS, FOLEY RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 1606-1615.
6. AMANN K, RITZ E. Reduced cardiac ischaemia tolerance in uraemia — what is the role of structural abnormalities of the heart ? *Nephrol Dial Transplant*, 1996, **11**, 1238-1241.

7. WESSELS S, AMANN K, TÖRNIG J, RITZ E. Cardiovascular structural changes in uremia : implications for cardiovascular function. *Semin Dial*, 1999, **12**, 288-292.
8. ROSTAND SG, KIRK KA, RUTSKY EA. Dialysis-associated ischemic heart disease : insights from coronary angiography. *Kidney Int*, 1984, **25**, 653-659.
9. PARFREY PS, HARNETT JD, FOLEY RN. Heart failure and ischemic heart disease in chronic uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1995, **4**, 105-110.
10. PARFREY PS, FOLEY RN, HARNETT JD et al. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int*, 1996, **49**, 1428-1434.
11. FOLEY RN, PARFREY PS, HARNETT JD et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*, 1996, **28**, 53-61.
12. PARFREY PS, FOLEY RN. Risk factors for cardiac dysfunction in dialysis patients : implications for patient care. *Semin Dial*, 1997, **10**, 137-141.
13. LONDON GM, GUERIN AP, MARCHAIS SJ et al. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int*, 1996, **50**, 600-608.
14. ROSS R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N Engl J Med*, 1986, **314**, 488-500.
15. BRENNER RM, WRONE EM. The epidemic of cardiovascular disease in end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1999, **8**, 365-369.
16. CELERMAJER DS. Noninvasive detection of atherosclerosis. *N Engl J Med*, 1998, **339**, 2014-2015.
17. APPEL RG, FREEDMAN BI, HANSEN KJ. Renovascular disease and progressive renal insufficiency. *Semin Dial*, 1995, **8**, 285-293.
18. APPEL RG, BLEYER AJ, REAVIS S, HANSEN KJ. Renovascular disease in older patients beginning renal replacement therapy. *Kidney Int*, 1995, **48**, 171-176.
19. BLEYER AJ, CHEN R, D'AGOSTINO RB, APPEL RG. Clinical correlates of hypertensive end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*, 1998, **31**, 28-34.
20. LONDON GM, DRUEKE TB. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*, 1997, **51**, 1678-1695.
21. LONDON GM. The concept of ventricular/vascular coupling : functional and structural alterations of the heart and arterial vessels go in parallel. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, **13**, 250-253.
22. BLACHER J, GUERIN AP, PANNIER B et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*, 1999, **99**, 2434-2439.
23. LINDNER A, CHARRA B, SHERRARD D, SCRIBNER B. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*, 1974, **290**, 697-701.
24. RITZ E, WIECEK A, GNASSO A, AUGUSTIN J. Is atherogenesis accelerated in uremia ? *Contrib Nephrol*, 1986, **52**, 1-9.
25. ROSTAND SG, GRETES JC, KIRK KA et al. Ischemic heart disease in patients with uremia undergoing maintenance hemodialysis. *Kidney Int*, 1979, **16**, 600-611.
26. RITZ E, DEPPISCH R, STIER E, HANSCH G. Atherogenesis and cardiac death : are they related to dialysis procedure and bioincompatibility ? *Nephrol Dial Transplant*, 1994, **9**, 165-172.
27. JUNGERS P, MASSY ZA, NGUYEN-KHOA T et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients : a prospective study. *Nephrol Dial Transplant*, 1997, **12**, 2597-2602.
28. LONDON GM, MARCHAIS SJ, SAFAR ME et al. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int*, 1990, **37**, 137-142.
29. IBELS LS, ALFREY AC, HUFFER WE et al. Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. *Am J Med*, 1979, **66**, 790-796.
30. ANSARI A, KAUPKE C, VAZIRI N. Cardiac pathology in patients with end-stage renal disease maintenance on hemodialysis. *Int J Artif Organs*, 1993, **16**, 31-36.
31. FOLEY RN, PARFREY PS, HARNETT JD et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int*, 1995, **47**, 186-192.
32. RAINE AEG, MARGREITER R, BRUNNER FP. Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant*, 1992, **7**, 7-35.
33. BROWN JH, HUNT LP, VITES NP et al. Comparative mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 1994, **9**, 1136-1142.

34. LOPEZ-GOMEZ JM, VERDE E, PEREZ-GARCIA R. Blood pressure, left ventricular hypertrophy and long-term prognosis in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 1998, **68**, S92-98.
35. IFUDU O, DAWOOD M, HOMEL P, FRIEDMAN EA. Timing of initiation of uremia therapy and survival in patients with progressive renal disease. *Am J Nephrol*, 1998, **18**, 193-198.
36. SHINZATO T, NAKAI S, AKIBA T et al. Report of the annual statistical survey of the Japanese Society for Dialysis Therapy in 1996. *Kidney Int*, 1999, **55**, 700-712.
37. NISHIZAWA Y, SHOJI T, KAWAGISHI T, MORII H. Atherosclerosis in uremia : possible roles of hyperparathyroidism and intermediate density lipoprotein accumulation. *Kidney Int*, 1997, **62**, S90-92.
38. FOLEY RN, CULLETON BF, PARFREY PS et al. Cardiac disease in diabetic end-stage renal disease. *Diabetologia*, 1997, **40**, 1307-1312.
39. BIESENBACH G, ZAZGORNIK J. Influence of smoking on the survival rate of diabetic patients requiring hemodialysis. *Diabetes Care*, 1996, **19**, 625-628.
40. KOCH M, KUTKUHN B, GRABENSEE B, RITZ E. Apolipoprotein A, fibrinogen, age, and history of stroke are predictors of death in dialysed diabetic patients : a prospective study in 412 subjects. *Nephrol Dial Transplant*, 1997, **12**, 2603-2611.
41. PARFREY PS, FOLEY RN, HARNETT JD et al. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant*, 1996, **11**, 1277-1285.
42. JUNGERS P, NGUYEN-KHOA T, MASSY ZA et al. Incidence of atherosclerotic arterial occlusive accidents in predialysis and dialysis patients : a multicentric study in the Ile de France district. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, **14**, 898-902.
43. HERZOG CA, MA JZ, COLLINS AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med*, 1998, **339**, 799-805.
44. HERZOG CA. Acute myocardial infarction in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*, 1999, **71**, S130-133.
45. FOLEY RN, PARFREY PS, HARNETT JD et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int*, 1995, **47**, 186-192.
46. BARRETT BJ, PARFREY PS, MORGAN J et al. Prediction of early death in end-stage renal disease patients starting dialysis. *Am J Kidney Dis*, 1997, **29**, 214-222.
47. MAILLOUX LU, NAPOLITANO B, BELLUCCI AG et al. The impact of co-morbid risk factors at the start of dialysis upon the survival of ESRD patients. *ASAIO J*, 1996, **42**, 164-169.
48. STENVINKEL P, HEIMBÜRGER O, PAULTRE F et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*, 1999, **55**, 1899-1911.
49. JOKI N, HASE H, NAKAMURA R, YAMAGUCHI T. Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 1997, **12**, 718-723.
50. KOCH M, GRADAUS F, SCHOEBEL FC et al. Relevance of conventional cardiovascular risk factors for the prediction of coronary artery disease in diabetic patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*, 1997, **12**, 1187-1191.
51. LAMEIRE N, BERNAERT P, LAMBERT MC, VIJT D. Cardiovascular risk factors and their management in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int*, 1994, **48**, S31-38.
52. MAILLOUX LU, NAPOLITANO B, BELLUCCI AG et al. Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes : a 20-year clinical experience. *Am J Kidney Dis*, 1994, **24**, 622-629.
53. HANSEN KJ. Prevalence of ischemic nephropathy in the atherosclerotic population. *Am J Kidney Dis*, 1994, **24**, 615-621.
54. MEYRIER A, HILL GS, SIMON P. Ischemic renal diseases : new insights into old entities. *Kidney Int*, 1998, **54**, 2-13.
55. METCALFE W, REID AW, GEDDES CC. Prevalence of angiographic atherosclerotic renal artery disease and its relationship to the anatomical extent of peripheral vascular atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, **14**, 105-108.
56. CONLON PJ, ATHIRAKUL K, KOVALIK E et al. Survival in renal vascular disease. *J Am Soc Nephrol*, 1998, **9**, 252-256.
57. KHAN IH, CATTO GR, EDWARD N et al. Influence of coexisting disease on survival on renal-replacement therapy. *Lancet*, 1993, **341**, 415-418.

58. KEANE WF, COLLINS AJ. Influence of co-morbidity on mortality and morbidity in patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 1994, **24**, 1010-1018.
59. HARNETT JD, FOLEY RN, KENT GM et al. Congestive heart failure in dialysis patients : prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int*, 1995, **47**, 884-890.
60. CHURCHILL DN, TAYLOR DW, COOK RJ et al. Canadian Hemodialysis Morbidity Study. *Am J Kidney Dis*, 1992, **19**, 214-234.
61. BLACHER J, PANNIER B, GUERIN AP et al. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*, 1998, **32**, 570-574.
62. OWEN WF, MADORE F, BRENNER BM. An observational study of cardiovascular characteristics of long-term end-stage renal disease survivors. *Am J Kidney Dis*, 1996, **28**, 931-936.
63. BLOEMBERGEN WE, PORT FK, MAUGER EA, WOLFE RA. Causes of death in dialysis patients : racial and gender differences. *J Am Soc Nephrol*, 1994, **5**, 1231-1242.
64. FURTH S, HERMANN JA, POWE NR. Cardiovascular risk factors, comorbidity, and survival outcomes in black and white dialysis patients. *Semin Dial*, 1998, **11**, 102-105.
65. JUNGERS P, ZINGRAFF J, ALBOUZE G et al. Late referral to maintenance dialysis : detrimental consequences. *Nephrol Dial Transplant*, 1993, **8**, 1089-1093.
66. EADINGTON DW, FRIER BM, SWAINSON CP. Renal tubular responses to low-dose infusion of angiotensin II in type 1 diabetes mellitus ; relation to chronic glycaemic control. *Nephrol Dial Transplant*, 1994, **9**, 1264-1270.
67. IFUDU O, DAWOOD M, HOMEL P, FRIEDMAN EA. Excess morbidity in patients starting uremia therapy without prior care by a nephrologist. *Am J Kidney Dis*, 1996, **28**, 841-845.
68. OBRADOR GT, PEREIRA BJ. Early referral to the nephrologist and timely initiation of renal replacement therapy : a paradigm shift in the management of patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*, 1998, **31**, 398-417.
69. JUNGERS P, MASSY ZA, TOUAM M et al. Duration of predialysis nephrological care impacts long-term survival of patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 169A-170A.
70. FOLEY RN, PARFREY PS. Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol*, 1998, **11**, 239-245.
71. WHEELER DC. Cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. *Lancet*, 1996, **348**, 1673-1674.
72. WIZEMANN V. Coronary artery disease in dialysis patients. *Nephron*, 1996, **74**, 642-651.
73. LOCATELLI F, DEL VECCHIO L, MANZONI C. Morbidity and mortality on maintenance haemodialysis. *Contrib Nephrol*, 1998, **124**, 166-189.
74. MAILLOUX LU, HALEY WE. Hypertension in the ESRD patient : pathophysiology, therapy, outcomes, and future directions. *Am J Kidney Dis*, 1998, **32**, 705-719.
75. SILBERBERG JS, BARRE PE, PRICHARD SS, SNIDERMAN AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int*, 1989, **36**, 286-290.
76. FOLEY RN, PARFREY PS, HARNETT JD et al. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int*, 1996, **49**, 1379-1385.
77. MADHAVAN S, OOI WL, COHEN H, ALDERMAN MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension*, 1994, **23**, 395-401.
78. ALEXANDER RW. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response : a new perspective. *Hypertension*, 1995, **25**, 155-161.
79. PICKERING TG, HERMAN L, DEVEREUX RB et al. Recurrent pulmonary oedema in hypertension due to bilateral renal artery stenosis : treatment by angioplasty or surgical revascularisation. *Lancet*, 1988, **2**, 551-552.
80. KANNEL WB, D'AGOSTINO RB, BELANGER AJ. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease : insights from the Framingham Study. *Am Heart J*, 1987, **113**, 1006-1010.
81. WILSON PW, HOEG JM, D'AGOSTINO RB et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med*, 1997, **337**, 516-522.
82. PERRY RJ, GRIFFITHS W, DEXTRAZE P, SOLOMON RJ, TREBLIN WM. Elevated nicotin levels in patients undergoing hemodialysis. A role in cardiovascular mortality and morbidity ? *Am J Med*, 1984, **76**, 241-246.

83. DUTHIE GG, ARTHUR JR, BEATTIE JA et al. Cigarette smoking, antioxidants, lipid peroxidation, and coronary heart disease. *Ann NY Acad Sci*, 1993, **686**, 120-129.
84. MAGGI E, BELLAZZI R, FALASCHI F et al. Enhanced LDL oxidation in uremic patients : an additional mechanism for accelerated atherosclerosis ? *Kidney Int*, 1994, **45**, 876-883.
85. PAUL JL, SALL ND, SONI T et al. Lipid peroxidation abnormalities in hemodialyzed patients. *Nephron*, 1993, **64**, 106-109.
86. LAUSTIOLA KE. Atherothrombotic mechanisms in smoking. *J Intern Med*, 1991, **230**, 469-470.
87. ORTH SR, RITZ E, SCHRIER RW. The renal risks of smoking. *Kidney Int*, 1997, **51**, 1669-1677.
88. MANSKE CL, THOMAS W, WANG Y, WILSON RF. Screening diabetic transplant candidates for coronary artery disease : identification of a low risk subgroup. *Kidney Int*, 1993, **44**, 617-621.
89. GRUNDY SM. Statin trials and goals of cholesterol-lowering therapy. *Circulation*, 1998, **97**, 1436-1439.
90. FRICK MH, ELO O, HAAPA K et al. Helsinki Heart Study : Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med*, 1987, **317**, 1237-1245.
91. BLOOMFIELD RUBINS H, ROBINS SJ, COLLINS D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*, 1999, **341**, 410-418.
92. ATTMAN PO, SAMUELSSON O, ALAUPOVIC P. Lipoprotein metabolism and renal failure. *Am J Kidney Dis*, 1993, **21**, 573-592.
93. MASSY ZA, JUNGERS P, ROULLET JB, DRÜEKE T, LACOUR B. Disturbances of apolipoprotein distribution in lipoproteins of uremic patients. *J Nephrol*, 1993, **6**, 153-158.
94. AVRAM MM, BLAUSTEIN DA. Causes, risks and therapy of hyperlipidemia in chronic dialysis patients. *Semin Dial*, 1997, **10**, 267-271.
95. ATTMAN PO, ALAUPOVIC P, TAVELLA M, KNIGHT-GIBSON C. Abnormal lipid and apolipoprotein composition of major lipoprotein density classes in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 1996, **11**, 63-69.
96. PARSY D, DRACON M, CACHERA C et al. Lipoprotein abnormalities in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1988, **3**, 51-56.
97. BOSTOM AG, CUPPLES LA, JENNER JL et al. Elevated plasma lipoprotein (a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA*, 1996, **276**, 544-548.
98. CRESSMAN MD, HEYKA RJ, PAGANINI EP et al. Lipoprotein (a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation*, 1992, **86**, 475-482.
99. KRONENBERG F. Lipoprotein (a) in renal disease : what we have, what we need, what we can forget. *Nephrol Dial Transplant*, 1995, **10**, 766-769.
100. SECHI LA, ZINGARO L, DE CARLI S et al. Increased serum lipoprotein (a) levels in patients with early renal failure. *Ann Intern Med*, 1998, **129**, 457-461.
101. HUGUE V, KANDOUSSI M, PARRA HJ et al. Alteration of the lipid and apolipoprotein contents of lipoprotein (a) in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1996, **11**, 825-829.
102. 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.
103. LEVIN A, THOMPSON CR, ETHIER J et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease : impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis*, 1999, **34**, 125-134.
104. MADORE F, LOWRIE EG, BRUGNARA C et al. Anemia in hemodialysis patients : variables affecting this outcome predictor. *J Am Soc Nephrol*, 1997, **8**, 1921-1929.
105. LOCATELLI F, CONTE F, MARCELLI D. The impact of haematocrit levels and erythropoietin treatment on overall and cardiovascular mortality and morbidity — the experience of the Lombardy Dialysis Registry. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, **13**, 1642-1644.
106. SILBERBERG JS, RAHAL DP, PATTON DR, SNIDERMAN AD. Role of anemia in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Am J Cardiol*, 1989, **64**, 222-224.
107. PORTOLES J, TORRALBO A, MARTIN P et al. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 1997, **29**, 541-548.
108. ERNST E, RESCH KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor : a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med*, 1993, **118**, 956-963.

109. KANNEL WB. Influence of fibrinogen on cardiovascular disease. *Drugs*, 1997, **54**, 32-40.
110. KOCH M, KUTKUHN B, TRENKWALDER E et al. Apolipoprotein B, fibrinogen, HDL cholesterol, and apolipoprotein (a) phenotypes predict coronary artery disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 1997, **8**, 1889-1898.
111. KRONENBERG F. Homocysteine, lipoprotein (a) and fibrinogen : metabolic risk factors for cardiovascular complications of chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1998, **7**, 271-278.
112. GRIS JC, BRANGER B, VECINA F et al. Increased cardiovascular risk factors and features of endothelial activation and dysfunction in dialyzed uremic patients. *Kidney Int*, 1994, **46**, 807-813.
113. TOMURA S, NAKAMURA Y, DOI M et al. Fibrinogen, coagulation factor VII, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and lipid as cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 1996, **27**, 848-854.
114. DESCAMPS-LATSCHA B, HERBELIN A, NGUYEN AT et al. Balance between IL-1 beta, TNF-alpha, and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. Relationships with activation markers of T cells, B cells, and monocytes. *J Immunol*, 1995, **154**, 882-892.
115. CLARKE R, DALY L, ROBINSON K et al. Hyperhomocysteinemia : an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med*, 1991, **324**, 1149-1155.
116. SELHUB J, JACQUES PF, BOSTOM AG et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*, 1995, **332**, 286-291.
117. MALINOW RM, BOSTOM AG, KRAUSS RM. Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases : a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*, 1999, **99**, 178-182.
118. CHAUVEAU P, CHADEFaux B, COUDE M et al. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int*, 1993, **41**, S72-77.
119. BOSTOM AG, LATHROP L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease : prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int*, 1997, **52**, 10-20.
120. BACHMANN J, TEPEL M, RAIDT H et al. Hyperhomocysteinemia and the risk for vascular disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 1995, **6**, 121-125.
121. ROBINSON K, GUPTA A, DENNIS V et al. Hyperhomocysteinemia confers an independent increased risk of atherosclerosis in end-stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations. *Circulation*, 1996, **94**, 2743-2748.
122. BOSTOM AG, SHEMIN D, VERHOEF P et al. Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients. A prospective study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**, 2554-2558.
123. MOUSTAPHA A, NASO A, NAHLAWI M et al. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation*, 1998, **97**, 138-141.
124. JUNGERS P, CHAUVEAU P, BANDIN O et al. Hyperhomocysteinemia is associated with atherosclerotic occlusive arterial accidents in predialysis chronic renal failure patients. *Miner Electrolyte Metab*, 1997, **23**, 170-173.
125. BORTOLOTO LA, SAFAR ME, BILLAND E et al. Plasma homocysteine, aortic stiffness, and renal function in hypertensive patients. *Hypertension*, 1999, **34**, 837-842.
126. CEBALLOS I, CHAUVEAU P, GUERIN V et al. Early alterations of plasma free amino acids in chronic renal failure. *Clin Chim Acta*, 1990, **188**, 101-108.
127. VAN GULDENER C, KULIK W, BERGER R et al. Homocysteine and methionine metabolism in ESRD : a stable isotope study. *Kidney Int*, 1999, **56**, 1064-1071.
128. KUNZ K, PETITJEAN P, LISRI M et al. Cardiovascular morbidity and endothelial dysfunction in chronic haemodialysis patients : is homocyst(e) ine the missing link ? *Nephrol Dial Transplant*, 1999, **14**, 1934-1942.
129. STAMLER JS, OSBORNE JA, JARAKI O et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest*, 1993, **91**, 308-318.
130. WILCKEN DE. Novel risk factors for vascular disease : the homocysteine hypothesis of cardiovascular disease. *J Cardiovasc Risk*, 1998, **5**, 217-221.

131. PERNA AF, INGROSSO D, DE SANTO NG et al. Mechanism of erythrocyte accumulation of methylation inhibitor S-adenosylhomocysteine in uremia. *Kidney Int*, 1995, **47**, 247-253.
132. DESPRES JP, LAMARCHE B, MAURIEGE P et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*, 1996, **334**, 952-957.
133. BLOCK GA, HULBERT-SHEARON TE, LEVIN NW, PORT FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients : a national study. *Am J Kidney Dis*, 1998, **31**, 607-617.
134. AMANN K, GROSS ML, LONDON GM, RITZ E. Hyperphosphataemia — a silent killer of patients with renal failure ? *Nephrol Dial Transplant*, 1999, **14**, 2085-2087.
135. LLACH F. Cardiac calcification : dealing with kidney failure. *Semin Dial*, 1999, **12**, 293-295.
136. MARCHAIS SJ, METVIER F, GUERIN AP, LONDON GM. Association of hyperphosphataemia with haemodynamic disturbances in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, **14**, 2178-2183.
137. JOHNSON RJ, KIVLIGHN SD, KIM YG et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis*, 1999, **33**, 225-234.
138. CULLETON BF, LARSON MG, KANNEL WB, LEVY D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death : the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*, 1999, **131**, 7-13.
139. NAPOLI C, DI GREGORIO F, SORICE P et al. High prevalence of myocardial ischemia and vasoconstrictive hormonal release in hypertension during chronic renal failure. *Nephron*, 1997, **76**, 434-444.
140. VALLANCE P, LEONE A, CALVER A et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*, 1992, **339**, 572-575.
141. KIELSTEIN JT, BOGER RH, BODE-BOGER SM et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease : relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 594-600.
142. BECKER BN, HIMMELFARB J, HENRICH WL, HAKIM RM. Reassessing the cardiac risk profile in chronic hemodialysis patients : a hypothesis on the role of oxidant stress and other non-traditional cardiac risk factors. *J Am Soc Nephrol*, 1997, **8**, 475-486.
143. HARJAI KJ. Potential new cardiovascular risk factors : left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein (a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Ann Intern Med*, 1999, **131**, 376-386.
144. RIDKER PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors : can we better predict heart attacks ? *Ann Intern Med*, 1999, **130**, 933-937.
145. WITKO-SARSAT V, NGUYEN-KHOA T, JUNGERS P et al. Advanced oxidation protein products : oxidative stress markers and mediators of inflammation in uremia. *Adv Nephrol Necker Hosp*, 1998, **28**, 321-341.
146. NGUYEN AT, LETHIAS C, ZINGRAFF J et al. Hemodialysis membrane-induced activation of phagocyte oxidative metabolism detected in vivo and in vitro within microamounts of whole blood. *Kidney Int*, 1985, **28**, 158-167.
147. CEBALLOS-PICOT I, WITKO-SARSAT V, MERAD-BOUDIA M et al. Glutathione antioxidant system as a marker of oxidative stress in chronic renal failure. *Free Radical Biol Med*, 1996, **21**, 845-853.
148. NGUYEN-KHOA T, MASSY ZA, WITKO-SARSAT V et al. Critical evaluation of plasma and LDL oxidant-trapping potential in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 1999, **56**, 747-753.
149. SUTHERLAND WH, WALKER RJ, BALL MJ et al. Oxidation of low density lipoproteins from patients with renal failure or renal transplants. *Kidney Int*, 1995, **48**, 227-236.
150. WITKO-SARSAT V, FRIEDLANDER M, CAPELLERE-BLANDIN C et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int*, 1996, **49**, 1304-1313.
151. WITKO-SARSAT V, FRIEDLANDER M, NGUYEN-KHOA T et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol*, 1998, **161**, 2524-2532.
152. WITKO-SARSAT V, NGUYEN-KHOA T, JUNGERS P et al. Advanced oxidation protein products as a novel molecular basis of oxidative stress in uraemia. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, **14**, 76-78.

153. WITKO-SARSAT V, NGUYEN-KHOA T, CANTELOUP S et al. Advanced oxidation protein products (AOPP) as novel mediators between activated neutrophils and monocytes in chronic renal failure (CRF). *J Am Soc Nephrol*, 1997, **8**, 488A.
154. MIYATA T, VAN YPERSELE DE STRIHOUC, KUROKAWA K, BAYNES JW. Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia : origin and significance of « carbonyl stress » in long-term uremic complications. *Kidney Int*, 1999, **55**, 389-399.
155. VAZIRI ND, OVEISI F, DING Y. Role of increased oxygen free radical activity in the pathogenesis of uremic hypertension. *Kidney Int*, 1998, **53**, 1748-1754.
156. GALLE J, WANNER C. Oxidative stress and vascular injury — relevant for atherogenesis in uraemic patients ? *Nephrol Dial Transplant*, 1997, **12**, 2480-2483.
157. NGUYEN-KHOA T, MASSY ZA, WITKO-SARSAT V et al. Oxidized low-density lipoprotein induces macrophage respiratory burst via its protein moiety : a novel pathway in atherogenesis ? *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, **263**, 804-809.
158. DESCAMPS-LATSCHA B, NGUYEN-KHOA T, WITKO-SARSAT V et al. Oxidative stress and cardiovascular disease in end-stage renal disease. *In* : J LOSCALZO, G LONDON. *Cardiovascular disease in end-stage renal failure*, Oxford, Oxford University Press, 2000 (sous presse).
159. ROSS R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 115-126.
160. DANESH J, COLLINS R, PETO R. Chronic infections and coronary heart disease : is there a link ? *Lancet*, 1997, **350**, 430-436.
161. FOLEY RN, PARFREY PS, HARNETT JD et al. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 1996, **7**, 728-736.
162. APARICIO M, CANO N, CHAUVEAU P et al. Nutritional status of haemodialysis patients : a French national cooperative study. French Study Group for Nutrition in Dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, **14**, 1679-1686.
163. IKIZLER TA, WINGARD RL, HARVELL J et al. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients : a prospective study. *Kidney Int*, 1999, **55**, 1945-1951.
164. QURESHI AR, ALVSTRAND A, DANIELSSON A et al. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients : a cross-sectional study. *Kidney Int*, 1998, **53**, 773-782.
165. BERGSTROM J, LINDHOLM B. Malnutrition, cardiac disease, and mortality : an integrated point of view. *Am J Kidney Dis*, 1998, **32**, 834-841.
166. KAYSER GA, STEVENSON FT, DEPNER TA. Determinants of albumin concentration in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 1997, **29**, 658-668.
167. 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.
168. MENDALL MA, PATEL P, BALLAM L et al. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors : a population based cross sectional study. *Br Med J*, 1996, **312**, 1061-1065.
169. ZIMMERMANN J, HERRLINGER S, PRUY A et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 1999, **55**, 648-658.
170. ROSAMOND WD, CHAMBLESS LE, FOLSOM AR et al. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med*, 1998, **339**, 861-867.
171. HERZOG CA. Cardiovascular disease and dialysis patients : is therapeutic nihilism justified ? *Semin Dial*, 1999, **12**, 285-287.
172. LEVEY AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease : where do we start ? *Am J Kidney Dis*, 1998, **32**, S5-13.
173. National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*, 1998, **32**, S1-S199.
174. RAINE AE. Can cardiovascular complications be prevented in dialysis patients ? *Adv Nephrol Necker Hosp*, 1996, **25**, 317-339.
175. HUYSMANS K, LINS RL, DAELEMANS R et al. Hypertension and accelerated atherosclerosis in endstage renal disease. *J Nephrol*, 1998, **11**, 185-195.
176. KLAHR S, LEVEY AS, BECK GJ et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med*, 1994, **330**, 877-884.

177. PETERSON JC, ADLER S, BURKART JM. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med*, 1995, **123**, 754-762.
178. LONDON GM, PANNIER B, GUERIN AP et al. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation*, 1994, **90**, 2786-2796.
179. CANNELLA G, PAOLETTI E, DELFINO R et al. Prolonged therapy with ACE inhibitors induces a regression of left ventricular hypertrophy of dialyzed uremic patients independently from hypotensive effects. *Am J Kidney Dis*, 1997, **30**, 659-664.
180. LIGTENBERG G, BLANKESTIJN PJ, OEY PL et al. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 1321-1318.
181. SHAHINFAR S, SIMPSON RL, CARIDES AD. Safety of losartan in hypertensive patients with thiazide-induced hyperuricemia. *Kidney Int*, 1999, **56**, 1879-1885.
182. LEVINE GN, KEANEY JF, VITA JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease. Clinical benefits and possible mechanisms. *N Engl J Med*, 1995, **332**, 512-521.
183. MASSY ZA, KASISKE BL. Hyperlipidemia and its management in renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1996, **5**, 141-146.
184. MITTMAN N, AVRAM MM. Dyslipidemia in renal disease. *Semin Dial*, 1996, **16**, 202-213.
185. GOLDBERG AP, GELTMAN EM, GAVIN JRD et al. Exercise training reduces coronary risk and effectively rehabilitates hemodialysis patients. *Nephron*, 1986, **42**, 311-316.
186. GOLPER TA, WOLFSON M, AHMAD S et al. Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. I. Carnitine concentrations and lipid effects. *Kidney Int*, 1990, **38**, 904-911.
187. BLANKESTIJN PJ, VOS PF, RABELINK TJ et al. High-flux dialysis membranes improve lipid profile in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 1995, **5**, 1703-1708.
188. FISHBANE S, BUCALA R, PEREIRA BJ et al. Reduction of plasma apolipoprotein-B by effective removal of circulating glycation derivatives in uremia. *Kidney Int*, 1997, **52**, 1645-1650.
189. MASSY ZA, MA JZ, LOUIS TA, KASISKE BL. Lipid-lowering therapy in patients with renal disease. *Kidney Int*, 1995, **48**, 188-198.
190. KNOPP RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med*, 1999, **341**, 498-511.
191. WANNER C, HORL WH, LULEY CH, WIELAND H. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemic patients on hemodialysis. *Kidney Int*, 1991, **39**, 754-760.
192. MAHER VM, BROWN BG, MARCOVINA SM et al. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein (a). *JAMA*, 1995, **274**, 1771-1774.
193. BOSTOM AG, SHEMIN D, LAPANE KL et al. High dose-B-vitamin treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. *Kidney Int*, 1996, **49**, 147-152.
194. CHAUVEAU P, CHADEFaux B, COUDE M et al. Long-term folic acid (but not pyridoxine) supplementation lowers elevated plasma homocysteine level in chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab*, 1996, **22**, 106-109.
195. JUNGERS P, JOLY D, MASSY ZA et al. Sustained reduction of hyperhomocysteinaemia with folic acid supplementation in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, **14**, 2903-2906.
196. TOUAM M, ZINGRAFF J, JUNGERS P et al. Effective correction of hyperhomocyst(e) inemia in hemodialysis patients by IV folinic acid and pyridoxine therapy. *Kidney Int*, 1999, **56**, 2292-2296.
197. RIDKER PM, CUSHMAN M, STAMPFER MJ et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*, 1997, **336**, 973-979.
198. RIMM EB, STAMPFER MJ, ASCHERIO A et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med*, 1993, **328**, 1450-1456.
199. STAMPFER MJ, HENNEKENS CH, MANSON JE et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med*, 1993, **328**, 1444-1449.
200. STEPHENS NG, PARSONS A, SCHOFIELD PM et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease : Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet*, 1996, **347**, 781-786.
201. HODIS HN, MACK WJ, LABREE L et al. Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduces progression of coronary artery atherosclerosis. *JAMA*, 1995, **273**, 1849-1854.

202. TARDIF JC, COTE G, LESPERANCE J et al. ProbucoI and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. Multivitamins and ProbucoI Study Group. *N Engl J Med*, 1997, **337**, 365-372.
203. RIMM EB, KATAN MB, ASCHERIO A et al. Relation between intake of flavonoids and risk for coronary heart disease in male health professionals. *Ann Intern Med*, 1996, **125**, 384-389.