

FONCTION ENDOTHÉLIALE ET INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

par

A. P. GUÉRIN, G. M. LONDON, S. J. MARCHAIS et F. MÉTIVIER*

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de morbidité et mortalité chez les patients atteints d'insuffisance rénale [1]. Ceci peut être lié aux nombreuses complications cardiovasculaires présentes avant le stade de l'insuffisance rénale chronique (IRC) et/ou à la cause primaire de l'atteinte rénale (tels le diabète, les néphropathies vasculaires et autres). Ce peut être dû aussi aux anomalies hémodynamiques associées à l'insuffisance rénale elle-même, ainsi qu'à l'effet additif de nombreux facteurs de risque présents chez ces patients, tels les troubles lipidiques, les anomalies phosphocalciques, la malnutrition, l'activation de cytokines pro-inflammatoires, etc. [2].

Face à ces « agressions » multiples, le cœur et les vaisseaux répondent par des adaptations structurales (« remodelage ») et fonctionnelles, caractérisées principalement par une hypertrophie-dilatation de l'ensemble du système cardiovasculaire [3]. Au niveau du système artériel, les principales altérations observées sont une dilatation des artères centrales de type élastique et un épaississement de leur paroi. À ces anomalies de structure s'ajoutent des troubles fonctionnels, consistant principalement en une diminution de la distensibilité des vaisseaux ainsi que des anomalies du tonus vasomoteur [3, 4].

Le système vasculaire est capable de sentir les changements intervenant dans son milieu, qu'il s'agisse de changements biologiques ou mécaniques, et d'y réagir par des variations aiguës du tonus vasomoteur, ou en cas de stimulation chronique, par des changements de structure – le remodelage [5]. Le remodelage vasculaire est un processus actif qui dépend de l'interaction entre des stimuli hémodynamiques et la production locale de facteurs de croissance et de substances vasoactives qui influencent la croissance cellulaire, la mort cellulaire, ainsi que la migration des cellules et la production/dégradation de la matrice extracellulaire. Le remodelage vasculaire implique plusieurs phases qui sont : la détection du

* C. H. Manhes, Fleury-Merogis, Ste Geneviève des Bois.

signal du remodelage par un « sensor » sensible aux changements hémodynamiques ou humoraux ; la transmission du signal vers le milieu intracellulaire et vers les cellules adjacentes (communication intercellulaire) ; la synthèse et la libération de substances autocrines et paracrines influencent la division cellulaire, la croissance et la migration cellulaire, ainsi que la composition de la matrice extracellulaire [5]. La paroi vasculaire est un organe actif constitué de nombreuses populations cellulaires (cellules endothéliales, cellules musculaires lisses, fibroblastes) couplées les unes aux autres par des liaisons paracrines et autocrines complexes. Bien que l'ensemble des populations cellulaires de la paroi vasculaire participent au remodelage des vaisseaux, le rôle des cellules endothéliales est primordial [5].

RAPPEL DU RÔLE PHYSIOLOGIQUE DE L'ENDOTHÉLIUM

Considéré longtemps comme une simple barrière monocellulaire n'ayant pour rôle que la séparation physique étanche et antithrombogène entre le sang et le compartiment interstitiel, l'endothélium est vu aujourd'hui comme un organe essentiel dans la régulation des fonctions vasculaires et l'homéostasie circulatoire, intervenant dans la régulation du tonus vasomoteur, de la perméabilité vasculaire, ainsi que dans le processus de remodelage vasculaire. En effet, de part leur position stratégique à l'interface sang-paroi vasculaire, les cellules endothéliales sont en permanence exposées aux divers facteurs circulants humoraux et vasoactifs et aux forces physiques appliquées à la paroi vasculaire. Ainsi, du fait de cette situation privilégiée, l'endothélium sert à la fois de senseur et d'effecteur intervenant dans les réponses vasculaires aux modifications de leur environnement humoral ou hémodynamique.

De nombreux « signaux » de nature différente sont capables d'activer les cellules endothéliales, les forces de cisaillement créées par le flux sanguin parallèle à la surface de la paroi des vaisseaux, mais également les forces perpendiculaires provoquées par l'étirement de la paroi artérielle par les variations de la pression et la qualité cyclique de ces forces dues à la pulsativité du flux mais aussi l'action de substances vasoactives et des médiateurs de l'inflammation [5, 6].

Bien que de nombreuses substances vasoactives et trophiques d'action autocrine/paracrine interviennent dans l'adaptation structurale du système cardiovasculaire, les principaux intervenants dans le remodelage des vaisseaux sont les facteurs hémodynamiques, dus aux changements de pression et/ou de flux [5]. Par la présence à leur surface de récepteurs sensibles aux changements de pression et de flux, les cellules endothéliales sont capables de réponses aboutissant à des changements profonds de la morphologie et/ou de la fonction vasculaire. De nombreuses molécules, structures et processus ont été impliqués dans la transformation de signaux mécaniques en signaux biochimiques spécifiques ou en processus intracellulaire caractéristiques de ces changements de morphologie et de fonction. Cependant les mécanismes exacts de la transmission des signaux mécaniques et leur traduction en signaux trophiques sont encore mal connus.

Les récepteurs sont localisés dans différents compartiments de la cellule endothéliale. Il peut s'agir de molécules de jonction intercellulaire ou de la cellule à la matrice extracellulaire, comme les intégrines [7] ou les molécules de jonc-

tion intercellulaire comme PECAM 1 (*platelet endothelial cell adhesion molecule 1*) qui inhiberait eNOS [8]. La VE-cadhérine est une molécule spécifique de la cellule endothéliale qui transfère l'information à l'intérieur de la cellule vers le cytosquelette [9].

Les structures membranaires elles-mêmes participent à la transmission de l'information, en particulier les canaux potassiques dont le blocage de l'action par du chlorure de baryum inhibe l'induction de NO par le *shear stress* (SS), mais également l'expression de eNOS et du TGF β [10].

Une autre structure membranaire appelé *caveolae*, assez rigide en raison de sa richesse en cholestérol, contient de nombreuses molécules qui participent à la transmission des signaux comme la sérine ou la tyrosine-kinase, mais peut également libérer le NO qu'il contient fixé à la cavéoline vers l'intérieur du cytoplasme de sa cellule où il se fixe à la calmoduline [11].

Enfin, il faut citer le réseau d'actine formant le cytosquelette des cellules endothéliales qui subit de rapides modifications sous l'influence du flux auquel il n'est cependant pas directement exposé. On a démontré qu'il transmet les forces mécaniques, vers de nombreux compartiments de la cellule, en particulier aux jonctions cellule/matrice extracellulaire ou vers le noyau, via les tyrosine-kinases intracellulaires mais également via le facteur de transcription NF- κ B qui est activé environ 30 à 60 minutes après exposition de la cellule au SS. Le bouleversement de son organisation structurale inhibe les signaux générés par le *shear stress* et l'induction de modifications génétiques qu'il entraîne [12].

Des études récentes ont mis en évidence l'action du flux sur l'expression des gènes endothéliaux. Plusieurs centaines de gènes sont régulés par les variations du flux sanguin leur expression pouvant diminuer ou augmenter.

Trois types de réponses sont à considérer :

- une réponse immédiate de l'expression des gènes avec un retour très rapide à l'état basal ou en deçà ;
- une réponse immédiate et une durée de plusieurs heures de la modification de l'expression génétique ;
- enfin une réponse retardée de plusieurs heures qui va se maintenir tant que dure le stimulus.

Les gènes dont les modifications de l'expression sont de durée limitée au cours de l'activation endothéliale sont retrouvés dans les régions d'inflammation ou d'athérosclérose. À l'inverse le 3^e type de gène fonctionne comme inhibiteur de la prolifération, de l'adhésion, de la thrombogenèse et de l'inflammation, et joue donc un rôle anti-inflammatoire et anti-athérogène. Par exemple, Davies et al. ont montré qu'en situation de stimulation chronique par un flux laminaire, NF- κ B facteur de transcription activé dans les régions où le flux est non laminaire et favorisant une réponse inflammatoire au SS, se lie au promoteur de eNOS, et augmente la transcription de eNOS, suivi par une augmentation prolongée de l'ARNm de eNOS. Étant donné que NO inhibe l'activation de NF- κ B, il est possible que le SS secondaire à un flux laminaire provoque un feed-back négatif en loop. Dans ce cas, on peut concevoir que le SS induise l'expression de eNOS par l'intermédiaire de NF- κ B et qu'ainsi la production de NO induise secondairement la diminution de l'activité de NF- κ B diminuant ainsi l'inflammation et l'athérosclérose localement [13].

En situation de stimulation chronique par le SS, les gènes sont plus réprimés qu'activés. C'est au cours des variations aiguës du SS que l'expression des gènes va dans le sens de l'activation de l'endothélium.

Lorsque les changements hémodynamiques se produisent de façon aiguë, la réponse de l'endothélium aboutit à des phénomènes vasomoteurs transitoires de type vasoconstriction/vasodilatation. Au contraire, si les troubles hémodynamiques perdurent, l'activation des cellules endothéliales aboutit à un remodelage structural. Le principal stimulus mécanique lié aux changements de flux sanguin sont les contraintes de cisaillement représentées par le frottement des couches sanguines sur la surface de l'endothélium. En réponse à l'augmentation des forces de cisaillement, l'endothélium répond par la libération de substances vasoactives qui sont principalement le monoxyde d'azote (NO), la prostacycline (PGI₂) et un facteur hyperpolarisant [6]. La libération de ces facteurs induit une vasodilatation aiguë qui aboutit à normaliser la vitesse sanguine et les forces de cisaillement. Le NO est synthétisé par l'action catalytique de la NO-synthétase sur la L-arginine pour former du NO et de la citrulline. La NO-synthase est présente sous plusieurs formes, constitutive dans la cellule endothéliale (mais également autres), et sous forme inductible dans les macrophages et dans les cellules musculaires lisses. La production de NO par la NO-synthase inductible (NOS_i) peut être provoquée par l'activation de récepteurs fixant des médiateurs de l'inflammation (LPS, TNF, IL-1, IL-6). La NO-synthase constitutive (NOS_c) est Ca⁺⁺-calmoduline dépendante et rapidement activée, alors que la NOS_i est dépendante de la tétrahydrobioptérine et nécessite un délai d'activation par les médiateurs de l'inflammation. Le NO active la guanylate cyclase des cellules musculaires lisses qui transforme le guanosine triphosphate en monophosphate cyclique aboutissant à une vasodilatation. En dehors de l'effet vasodilatateur aigu, les forces de cisaillement ont également une action sur la croissance artérielle à long terme lorsque les causes d'augmentation de flux sont chroniques [14, 15]. L'illustration typique de ce phénomène est l'augmentation des dimensions internes des artères dans les fistules artérioveineuses [16]. L'activation chronique des mécanorécepteurs endothéliaux aboutit à la libération et à la synthèse de promoteurs de croissance (PDGF, TGF-1, BFGF, AngII) qui interviennent dans la croissance et la différenciation phénotypique des cellules musculaires lisses et des fibroblastes [5]. L'activation de ces cellules induit également la synthèse et l'activation d'enzymes impliqués dans la dégradation et la synthèse de la matrice extracellulaire. L'ensemble de ces changements aboutit à un remodelage des vaisseaux caractérisé par une augmentation des diamètres et une hypertrophie compensatrice des parois dont l'effet final est de normaliser les contraintes de cisaillement. Un effet inverse est observé lors des diminutions chroniques de flux [17].

La PGI₂ est synthétisée par la cyclo-oxygénase (COX). COX-1 est présente sous forme constitutive et exprimée dans l'endothélium vasculaire. COX-2 est une enzyme inductible et n'est exprimée que lors d'état pathologique. PGI₂ provoque la relaxation des muscles lisses par une action spécifique sur une G protéine de surface qui augmente la concentration d'AMPc intracellulaire.

L'identité de l'EDHF reste incertaine. De nombreux candidats ayant été proposés comme les canaux potassiques, l'ADP, les produits du cytochrome P450, H₂O₂, voire le peptide C natriurétique. On sait cependant avec certitude que l'hyperpolarisation du niveau des muscles lisses vasculaires associée à l'action de l'EDHF met en jeu l'activation de la Na⁺/K⁺-ATPase et Kir. Par ailleurs l'EDHF n'agirait pas simplement comme vasodilatateur, mais jouerait également un rôle dans l'inhibition de la mitogenèse, de l'agrégation plaquettaire [18].

Par ailleurs, de nombreuses substances, directement ou indirectement vasoconstrictrices sont également produites par l'endothélium en réponse aux stimuli hémodynamiques, tels : l'endothéline (ET), le thromboxane, l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ainsi que l'anion superoxyde [6]. Néanmoins, les facteurs hémodynamiques ne sont pas les seuls à produire des signaux activant l'endothélium. La sécrétion des différentes substances vasoactives par l'endothélium peut être également consécutive à l'activation de récepteurs sensibles à divers agents neurohumoraux (acétylcholine, arginine vasopressine, angiotensine II, bradykinine, sérotonine, histamine, VEGF, TNF α , œstrogène) ainsi qu'à des facteurs de la coagulation. En effet, situé à l'interface entre le sang et la paroi vasculaire, la couche endothéliale assure un rôle anticoagulant prédominant. La charge électro-négative de la surface endothéliale prévient le dépôt plaquettaire et dégrade l'ADP produit au moment de l'agrégation des plaquettes. Par ailleurs le NO, la PGI₂ inhibent l'agrégation plaquettaire et l'endothélium produit plusieurs substances antithrombotiques (tPA, ATIII, thrombomoduline, etc.). L'endothélium produit également plusieurs substances procoagulantes (facteur tissulaire, von Willebrand, PAI) [6] et les anomalies endothéliales peuvent être à l'origine de troubles thrombotiques.

Il est important de comprendre que chaque médiateur possède la capacité d'interagir avec les autres composants des voies de la synthèse et de l'activation de chacun des autres médiateurs, et ainsi d'influer sur leur activité. Par exemple, les travaux qui ont étudié les relations entre NO et EDHF ont montré que le taux basal de NO inhibe de façon tonique la réponse de l'EDHF par un mécanisme encore inconnu. De la même façon, l'action relaxante de PGI₂ endothélium-dépendante ne peut être mise en évidence qu'après inhibition de NOS. Au contraire, dans plusieurs études, une augmentation de EDHF ou de PGI₂ dans un environnement où la production de NO a été réprimée pouvait correspondre à un effet compensatoire, ce qui a été montré chez l'homme ayant une pathologie cardiovasculaire.

Ces phénomènes de contrôle croisé pourraient expliquer que les mécanismes de régulation de la vasodilatation ne sont pas uniformément répartis le long de l'arbre artériel. S'il semble acquis que le NO est le vasodilatateur prédominant au niveau des artères larges, il est possible que le rôle de l'EDHF augmente au fur et à mesure que le calibre diminue [18].

INTERPRÉTATION DES EXPLORATIONS NON INVASIVES DE LA RÉPONSE ENDOTHÉLIALE

Le but de la plupart des études chez l'homme consiste à créer une modification du SS qui entraîne une réponse NO-dépendante dans le but d'utiliser la mesure de la dilatation artérielle liée à l'augmentation du flux comme une mesure de l'activité biologique du NO. Chez l'homme, cette mesure est essentiellement réalisée au niveau des artères larges (brachiale, radiale, fémorale).

Des techniques très diverses ont été utilisées. La première est la création d'une ischémie dont la levée induit une hyperhémie créant une augmentation du SS. Cette technique a été déclinée de façon très diverse en terme de durée, de territoire (membre supérieur ou inférieur), associée à un exercice de l'avant-bras, avec en contrepartie des profils de SS très différents. De plus, des études modifient le SS

soit en injectant de l'acétylcholine dans la circulation de l'avant-bras, soit en chauffant progressivement la main permettant d'obtenir une augmentation du SS en plateau.

De nombreux arguments récents démontrent que la réponse à certains types de stimulations est indépendante de l'action du NO, soulignant la difficulté d'interprétation des résultats non seulement en fonction des techniques, mais aussi probablement de l'état de base et de la pathologie sous-jacente.

Ce qui semble le plus clair chez l'homme est que la durée de la stimulation est un important déterminant du mécanisme de la réponse. La réponse vasodilatatrice de l'artère radiale à une stimulation aiguë par le SS (5 minutes d'occlusion) est abolie par l'injection de L-NMMA, confirmant sa NO-dépendance. À l'inverse, une stimulation d'une durée de 15 minutes entraîne un pic identique et une réponse prolongée, mais aucune inhibition ni par le L-NMMA, ni par l'inhibition de la cyclo-oxygénase. L'absence d'inhibition étant retrouvée en cas de stimulation prolongée on lors de l'injection d'acétylcholine. Ces différences dans la réponse et son inhibition suggérant que la réponse au SS change de nature au cours du temps [19].

Indépendamment de l'interprétation des résultats, leur hétérogénéité confirme la nécessité d'une certaine standardisation des examens pour pouvoir les comparer à travers différentes pathologies.

RÉGULATION ENDOTHÉLIALE DANS DIFFÉRENTES PATHOLOGIES

L'interaction endothélium-muscle lisse est modifiée dans de nombreuses conditions pathologiques tels, l'athérosclérose, l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, l'inflammation, le diabète et l'ischémie coronaire [15, 20-22]. Par ailleurs, la fonction endothéliale est altérée par le vieillissement, de plus elle diminue également après la ménopause chez la femme [23, 24]. Ces modifications sont aisément démontrées par la diminution de la vasodilatation endothélium-dépendante, que celle-ci soit analysée par la réponse à l'injection intra-artérielle d'acétylcholine ou par l'étude de la vasodilatation post-ischémique des grosses artères ou des artères résistives de la microcirculation. Cette diminution de la vasodilatation endothélium-dépendante peut avoir des origines fonctionnelles ou être associée aux modifications structurales des vaisseaux comme cela a été démontré dans l'hypertension artérielle où la diminution de la vasodilatation induite par l'acétylcholine est associée à l'hypertrophie intimo-médiale [22]. Les anomalies fonctionnelles peuvent être liées à plusieurs causes :

- des anomalies de synthèse du NO dues à une carence en L-arginine ou à la présence d'inhibiteurs de la NOSc ;
- des altérations des récepteurs endothéliaux par blocage de ceux-ci ;
- un déséquilibre entre les facteurs endothéliaux vasodilatateurs et vasoconstricteurs avec augmentation de l'activité de ces derniers ;
- une accélération de la dégradation du NO par la présence de radicaux libres en excès produits dans les régions de bas SS provoquant une augmentation incontrôlée de l'expression de gènes pro-inflammatoires sous la dépendance de NF- κ B ou par la diminution des systèmes anti-oxydants.

FONCTION ENDOTHÉLIALE DANS L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

La fonction endothéliale est altérée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique. Ceci a été démontré au niveau de la microcirculation [4], aussi bien qu'au niveau des grosses artères [25].

Au niveau de la microcirculation cutanée de la main, Bradley et coll. [26] ont démontré une vasodilatation postischémique réduite chez l'insuffisant rénal. Ceci a été confirmé par Demuth et al. [4] dans un travail plus récent. Ces mêmes auteurs ont également démontré que les troubles de la vasodilatation postischémique étaient étroitement associés aux changements structuraux des grosses artères, à savoir l'augmentation de leur diamètre et de l'hypertrophie de leur paroi. Par ailleurs, Wilkinson et al. [27] ont également démontré une réduction de la vasodilatation induite par la chaleur chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Joannides et al. [25] ont démontré que, chez l'insuffisant rénal chronique, l'altération de la fonction endothéliale touchait également les grosses artères conductives telle l'artère radiale. En utilisant les méthodes d'*echotracking* pour mesurer les changements de diamètre de l'artère radiale au cours d'une ischémie provoquée, ces auteurs ont démontré une diminution significative de la vasodilatation postischémique chez les sujets urémiques. De même, la réponse directe de l'artère radiale à l'injection locale d'acétylcholine était nettement diminuée, alors que la réponse à un donneur exogène de NO (administration sous-linguale de glycéryl-trinitrate) induisait une réponse normale.

Les causes de l'altération de l'endothélium ne sont pas claires, mais semblent être liées à l'activation chronique des cellules endothéliales, aboutissant à leur dysfonctionnement. Ceci est objectivé au plan biologique par l'augmentation des concentrations sanguines des nombreux facteurs humoraux synthétisés et relargués par l'endothélium tels : l'endothéline, le facteur von Willebrand, la thrombomoduline, le type 1 de l'activateur du plasminogène, l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène, etc. [4, 28, 29]. Il a été démontré que les altérations de la vasodilatation postischémique étaient étroitement liées à l'augmentation des taux circulants d'endothéline, suggérant fortement un lien de causalité entre la souffrance endothéliale et les troubles vasomoteurs chez les patients urémiques [4]. Les études histologiques ont montré l'existence d'une micro-angiopathie des capillaires sous-épidermiques chez les patients insuffisants rénaux, caractéristique entre autre par la présence d'une activation et d'une apoptose des cellules endothéliales [30]. Une étude récente a démontré que les séances d'hémodialyse et la supplémentation des insuffisants rénaux par de la L-arginine amélioraient la réponse vasculaire à l'acétylcholine, suggérant d'une part la possible origine carencielle, mais surtout la présence d'un inhibiteur de la synthèse du NO [31]. Des taux élevés d'inhibiteurs de la NOSc tels la méthylguanidine, ainsi que l'ADMA (diméthyl-arginine asymétrique) sont présents chez l'insuffisant rénal, et leur épuration au cours de la séance de dialyse pourrait expliquer l'amélioration des fonctions endothéliales [32]. L'hyperhomocystéinémie observée chez l'insuffisant rénal chronique pourrait être également la cause des altérations endothéliales. L'hyperhomocystéinémie exerce un effet « toxique » sur l'endothélium par la génération de radicaux oxygénés [33]. Néanmoins, van Guldener et al. [34] n'ont pu démontrer, chez des patients en dialyse péritonéale, de lien direct entre les altérations de la vasodilatation endothélium-dépendante et les taux circulants d'homocystéine. Les anomalies de la

vasodilatation endothéliale peuvent être améliorées par l'administration d'anti-oxydants [35] et la diminution d'activité des systèmes anti-oxydants pourrait, chez l'insuffisant rénal, expliquer en partie la perte de fonction endothéliale. Aznar-Salati et al. [36] ont montré que le sérum de sujets urémiques induisait des troubles de l'adhérence des cellules endothéliales à leur matrice extracellulaire, les rendant plus sensibles aux forces de friction entretenues par l'augmentation des flux sanguins caractéristique de l'IRC. Enfin, la perte des capacités fonctionnelles de l'endothélium et leur activation s'accompagne de la perte de protection vis-à-vis des mécanismes de l'athérosclérose et de son « accélération » si couramment observée chez les patients dialysés [2]. Plus récemment London et al ont montré que dans une cohorte de 78 patients insuffisants rénaux en hémodialyse suivie en moyenne pendant 60 ± 27 mois, la diminution de la réponse vasodilatatrice à une ischémie de 5 minutes était associée à la mortalité globale, et ceci indépendamment de la présence de facteurs confondants comme l'HVG, l'épaisseur de l'intima-média carotidienne ou l'inflammation (CRP ou hypo-albuminémie) qui lui sont associés [37]. Enfin, il avait été montré que les microparticules circulantes, prélevées chez des patients coronariens, provenant de fragments de cellules altérées apoptotiques ou activées, pouvaient jouer un rôle dans la dysfonction endothéliale. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, les microparticules d'origine endothéliale, plaquettaire, érythrocytaire sont élevées. Le taux de microparticules circulantes d'origine endothéliale est corrélé à la mauvaise réponse vasodilatatrice constatée chez ces patients. Cet effet semblant confirmé in vitro par la mauvaise relaxation de l'aorte de rat en réponse à l'addition d'acétylcholine en présence de microparticules isolées chez des patients IR [38].

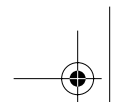
CONCLUSION

S'il apparaît vraisemblable que l'altération de la fonction rénale est associée à une altération de la réponse vasodilatatrice des vaisseaux du bras. La multiplicité des mécanismes humoraux mis en jeu rend l'interprétation des résultats d'autant plus difficile que la diversité des stimuli utilisés et leur l'absence de standardisation empêche probablement toute comparaison entre les différentes études publiées.

BIBLIOGRAPHIE

1. BETHESDA MD. US Renal Data System : USRDA 1998 Annual Report. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. VI causes of death. Am J Kidney Dis, 1998, **32**, S81-S88.
2. LONDON GM, DRÜEKE TB. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. Kidney Int, 1997, **51**, 1678-1695.
3. LONDON GM, GUÉRIN AP, MARCHAIS SJ et al. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. Kidney Int, 1996, **50**, 600-608.
4. DEMUTH K, BLACHER J, GUÉRIN AP et al. Endothelin and cardiovascular remodelling in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant, 1998, **13**, 375-383.
5. DZAU VJ. The role of mechanical and humoral factors in growth regulation of vascular smooth muscle and cardiac myocytes. Curr Opin Nephrol Hypertens, 1993, **2**, 27-32.

6. DEMUTH K, MYARA I, MOATTI N. Biologie de la cellule endothéliale et athérogenèse. *Ann Biol Clin*, 1995, **53**, 171-191.
7. SHYY JY, CHIEN S. Role of integrins in cellular responses to mechanical stress and adhesion. *Curr Opin Cell Biol*, 1999, **9**, 707-713.
8. KANO Y, KATO H, FUJIWARA K. Lateral zone of cell-cell adhesion as the major fluid shear stress related signal transduction site. *Circ Res*, 2000, **86**, 425-433.
9. DEJANA E, LAMPUGNANI M-G, MARTINEZ-ESTRADA O et al. The molecular organization of endothelial junctions and their functional role in vascular morphogenesis and permeability. *Int J Dev Biol*, 2000, **44**, 743-748.
10. OHNO M, COOKE JP, DZAU VJ et al. Fluid shear stress induces endothelial transforming growth factor beta-1 transcription and production. Modulation by potassium channel blockade. *J Clin Invest*, 1995, **95**, 1363-1369.
11. RIZZO V, MCINTOSH DP, OH P et al. In situ flow activates endothelial nitric oxide synthase in luminal caveolae of endothelium with rapid caveolin dissociation and calmodulin association. *J Biol Chem*, 1998, **273**, 34724-34729.
12. HELMKE BP, DAVIES PF. The cytoskeleton under external fluid mechanical forces : hemodynamic forces acting on the endothelium. *Ann Biomed Eng*, 2002, **30**, 284-296.
13. RESNICK N, YAHAV H, SHAY-SALIT A et al. Fluid shear stress and the vascular endothelium : for better and worse. *Prog Biophys Mol Biol*, 2003, **81**, 177-199.
14. KAMIYA A, TOGAWA T. Adaptive regulation of wall shear stress to flow change in the canine carotid artery. *Am J Physiol*, 1980, **239**, H14-H21.
15. PANZA JA, QUYYUMI AA, BRUSH JE Jr et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*, 1990, **323**, 22-27.
16. GIRERD X, LONDON G, BOUTOUYRIE P et al. Remodelling of radial artery and chronic increase in shear stress. *Hypertension*, 1996, **27**, 799-803.
17. LANGILLE BL, O'DONNELL F. Reductions in arterial diameters produced by chronic decrease in blood flow are endothelium-dependent. *Science*, 1986, **231**, 405-407.
18. VILLAR IC, FRANCIS S, WEBB A et al. Novel aspects of endothelium-dependent regulation tone. *Kidney Int*, 2006, **70**, 840-853.
19. PYKE KE, TSCHAKOVSKY ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol*, 2005, **568**, 367-369.
20. KUBO SH, RECTOR TS, BANK AJ et al. Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation*, 1991, **84**, 1589-1596.
21. FÖRSTERMANN U, MÜGGE A, ALBHEID U et al. Selective attenuation of endothelium-mediated vasodilatation in atherosclerotic human coronary arteries. *Circ Res*, 1988, **62**, 185-190.
22. EGASHIRA K, HIROOKA Y, KAI H et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation*, 1994, **89**, 2519-2524.
23. TADDEI S, VIRDIS A, MATTEI P et al. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation*, 1995, **91**, 1981-1987.
24. BUSH DE, JONES CE, BASS KM et al. Estrogen replacement reverses endothelial dysfunction in postmenopausal women. *Am J Med*, 1998, **104**, 552-558.
25. JOANNIDES R, BAKKALI EH, LE ROY F et al. Altered flow-dependent vasodilatation of conduit arteries in maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 1997, **12**, 2623-2628.
26. BRADLEY JR, EVANS DB, COWLEY AJ. Abnormalities in the peripheral circulation in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 1988, **3**, 412-416.
27. WILKINSON SP, SPENCE VA, STEWART WK. Arterial stiffening and reduced cutaneous hyperaemic response in patients with end-stage renal failure. *Nephron*, 1989, **52**, 149-153.
28. HAABER AB, EIDEMAK I, JENSEN T et al. Vascular endothelial cell function and cardiovascular risk factors in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 1995, **5**, 1581-1584.
29. GRIS JC, BRANGER B, VÉCINA F et al. Increased cardiovascular risk factors and features of endothelial activation and dysfunction in dialyzed uremic patients. *Kidney Int*, 1994, **46**, 807-813.
30. ICHIMARU K, HORIE A. Microangiopathic changes of subepidermal capillaries in end-stage renal failure. *Nephron*, 1987, **46**, 144-149.



31. 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.
32. HAND MF, HAYNES WG, WEBB DJ. Hemodialysis and L-arginine, but not D-arginine, correct renal failure-associated endothelial dysfunction. *Kidney Int*, 1998, **53**, 1068-1077.
33. WELCH GN, LOSCALZO J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*, 1998, **338**, 1042-1050.
34. VAN GULDENER C, JANSSEN MJF, LAMBERT J et al. Endothelium-dependent vasodilatation is impaired in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, **13**, 1782-1786.
35. LEVINE GN, FREI B, KOULOURIS SN et al. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 1996, **93**, 1107-1113.
36. AZNAR-SALATTI J, ESCOLAR G, CASES A et al. Uraemic medium causes endothelial cell dysfunction characterized by an alteration of the properties of its subendothelial matrix. *Nephrol Dial Transplant*, 1995, **10**, 2199-2204.
37. LONDON GM, PANNIER B, AGHARAZII M et al. Forearm reactive hyperemia and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int*, 2004, **65**, 700-704.
38. AMABILE N, GUÉRIN AP, LEROYER A et al. Circulating endothelial microparticles are associated with vascular dysfunction in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 2005, **16**, 3381-3388.

