

MALADIE CORONAIRE EN TRANSPLANTATION RÉNALE : COMMENT APPRÉCIER ET PRENDRE EN CHARGE LE RISQUE CORONARIEN ?

par

D. DUCLOUX, A. KAZORY et J.-M. CHALOPIN*

Les maladies athéromateuses représentent la première cause de morbidité après transplantation rénale, la principale cause de décès et la deuxième cause de perte de greffon [1, 2, 3]. La maladie coronarienne est la plus fréquente de ces atteintes athéromateuses. Une meilleure connaissance des facteurs de risque, dont certains spécifiques à la transplantation, un dépistage efficace et une prise en charge globale pourraient diminuer l'incidence de cette complication fréquente et grave.

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Incidence dans la période initiale suivant la transplantation

Plusieurs travaux récents ont montré que l'incidence des syndromes coronariens aigus (SCA) était particulièrement importante dans la première année suivant la transplantation. À partir des données du registre Medicare, Kasiske et al. [4] ont estimé à 3 p. 100 l'incidence de l'infarctus du myocarde dans la première année suivant la transplantation. Gill et al. [5] ont montré, sur une cohorte de 604 patients en attente de transplantation, qu'alors que l'incidence des événements cardiovasculaires était constante tout au long des 36 mois d'attente sur liste (12,7 p. 100 chez les diabétiques et 4,5 p. 100 chez les non-diabétiques), elle augmentait considérablement dans la première année suivant la transplantation (18,9 p. 100 chez les diabétiques et 5,8 p. 100 chez les non diabétiques). Dans notre registre, l'incidence

* Département de Néphrologie, Dialyse et Transplantation rénale, CHU Saint-Jacques, Besançon, France ; INSERM, U645, Besançon, France ; Université de Besançon, Besançon, France ; IFR133, Besançon, France.



des évènements coronariens à un an et l'incidence cumulée à 7 ans sont respectivement de 1,6 p. 100 et 5 p. 100 (données non publiées) confirmant l'excès de risque majeur dans la première année de transplantation. Meier-Kriesche et al. ont montré à partir des données USRDS que l'excès de mortalité cardio-vasculaire était lui aussi maximal dans le premier trimestre suivant la transplantation [6].

Ces complications coronariennes surviennent malgré un dépistage systématique de l'ischémie myocardique et des procédures systématiques de revascularisation coronarienne pré-emptive des patients asymptomatiques avant la transplantation [5, 7]. Bien qu'une méta-analyse [8] ait récemment montré que le dépistage non invasif de l'ischémie coronarienne permettait de sélectionner une population à haut risque, dans l'étude de Gill et al. [5], le résultat des investigations coronariennes guidées par les recommandations n'était pas prédictif de la survenue d'évènements cardio-vasculaires après la transplantation. Ces données et l'incidence élevée de SCA dans la période initiale suivant la transplantation suggèrent que des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer le rapport coût/efficacité de ces programmes de dépistage et tester de nouvelles stratégies d'évaluation plus performantes.

Outre un dépistage inadéquat, plusieurs explications peuvent rendre compte de cette augmentation de l'incidence des complications coronariennes dans la première année de transplantation. Le stress chirurgical peut jouer un rôle. Par ailleurs, une anémie est fréquemment observée dans la période précoce suivant la transplantation. Sa prévalence est de 72 p. 100, 40 p. 100 et 20 p. 100 à 1 mois, 3 mois et 12 mois post-transplantation respectivement [9]. Plusieurs études récentes ont montré l'impact de l'anémie sur la mortalité globale et cardio-vasculaire après transplantation [9, 10]. Cette anémie peut révéler une insuffisance coronarienne jusque-là asymptomatique. Enfin, il existe un véritable état thrombophilique acquis après la transplantation en relation avec l'utilisation des immunosuppresseurs, les infections virales et d'autres facteurs [11]. L'arrêt des anti-agrégants dans les premières semaines suivant la transplantation peut également jouer un rôle dans cette condition prothrombotique [12].

Les premiers mois suivant la transplantation doivent donc être considérés comme une période à haut risque d'évènement coronarien et des mesures préventives adéquates doivent être mises en place dès le début de la transplantation.

Incidence après la première année de transplantation

Dans l'étude de Kasiske et al. [4], l'incidence cumulée de l'infarctus du myocarde à 36 mois était de 8,7 p. 100. Dans cette étude, un excès de risque d'infarctus du myocarde était observé chez les patients transplantés par rapport à ceux restés sur la liste d'attente jusqu'à 15 mois après la transplantation ; au-delà, le risque devenait supérieur chez les patients n'ayant pas bénéficié d'une transplantation. Après ajustement et sur l'ensemble de la durée de l'étude, le risque d'infarctus du myocarde était néanmoins réduit de 17 p. 100 chez les patients transplantés par rapport à ceux restés sur la liste d'attente.

La réduction du risque n'était pas équivalente selon la catégorie de patients concernés. Si le risque d'infarctus du myocarde était réduit après transplantation chez les diabétiques quelle que soit la période de transplantation considérée, les patients âgés de 65 ans et plus avaient une augmentation marquée du risque d'infarctus après transplantation quelle que soit la période considérée [4].

Ces données brutes sur l'incidence doivent être modulées. Dans notre registre, l'incidence après la première année est de 0,56 p. 100 (données non publiées). Dans une étude s'appuyant sur les données du registre USRDS, l'incidence des SCA était de 0,65 p. 100 [13]. Il est à noter que l'incidence des événements coronariens dans l'étude ALERT [14] est également plus faible que dans l'étude de Kasiske et al. [4]. Il est néanmoins probable qu'un biais de sélection explique en partie la faible fréquence des événements dans cette étude. Plusieurs explications peuvent rendre compte de ces différences de fréquence des complications coronariennes. Une mauvaise qualification des SCA est possible. Beaucoup d'études comptabilisent les cas d'événements cardiaques majeurs incluant les cas de mort subite et les manifestations d'insuffisance cardiaque congestive qui ne sont pas nécessairement des événements coronariens. Les différences d'incidence entre études de registre, souvent rétrospectives et n'ayant pas défini *a priori* la nature des événements recueillis, et études prospectives, dont celles issues des essais thérapeutiques, ayant une définition stricte des événements, pourraient être en grande partie d'ordre méthodologique. Il est également possible que le type de population influence les résultats. La proportion de patients diabétiques, âgés ou ayant des antécédents coronariens au sein de la population étudiée peut influencer les résultats. Enfin, il est probable que les variations géographiques du risque coronarien soient également observées dans la population transplantée. Il existe une grande dispersion géographique du risque coronarien [15-17]. Plusieurs études suggèrent que de tels gradients de risque existent également chez les patients transplantés. L'incidence des événements coronariens est plus élevée chez les patients transplantés américains et scandinaves que celle reportée dans des études menées dans des pays latins [18-22].

Ainsi, l'incidence des événements coronariens rapportée dans une étude doit être interprétée avec précaution pour en déduire le risque d'une autre population. La transposition des résultats doit tenir compte de la méthodologie de l'étude, du phénotype de la population et de son origine géographique.

DÉTERMINATION DU RISQUE CORONARIEN

Le risque relatif d'événements coronariens dans la population transplantée a été rapporté de façon très variable avec des estimations variant de 3 à 50 [23]. L'utilité clinique de ces données est limitée. En effet, des décisions basées sur le risque relatif sont inappropriées. Ainsi, la multiplication par deux d'un risque très faible reste un risque très faible et ne modifie pas la stratégie de prévention.

Les recommandations pour la prise en charge du risque cardio-vasculaire doivent en fait être basées sur l'appréciation du risque cardio-vasculaire absolu [24]. La stratégie pour la prévention primaire est d'estimer le risque cardio-vasculaire et de prendre les mesures appropriées au niveau de risque [25]. Bien que couramment utilisés pour comparer des stratégies thérapeutiques [26-28], les algorithmes de risque, tels que celui issu de Framingham, sont peu ou mal validés en transplantation rénale. Kasiske et al. [29] ont montré que l'équation de Framingham permettait de prédire le risque coronarien, mais avec un certain degré de sous-estimation. Dans une étude récente [21], nous avons montré que l'excès de risque était restreint à une faible proportion de patients cumulant facteurs de risque traditionnels et non traditionnels.

Chez la majorité des patients, le risque restait faible et prédit par l'équation de Framingham suggérant un risque relatif par rapport à la population générale française voisin de deux [21].

Ces travaux confirment que l'équation de Framingham permet de catégoriser le risque et de le prédire de façon assez précise chez les transplantés français à faible risque.

Rôle des facteurs de risque traditionnels

La prévalence des facteurs de risque cardio-vasculaires traditionnels est très élevée après transplantation rénale. Plusieurs études témoignent de cet excès de facteurs de risque [29-32]. La contribution des traitements immunosuppresseurs à ces facteurs de risque est majeure. L'hypertension artérielle concerne 80 p. 100 des patients traités par anti-calcineurines [29, 30, 33] et augmente le risque d'évènements cardiaques majeurs [34]. Les dyslipidémies sont également très fréquentes [29, 30, 35]. Les stéroïdes, les anti-calcineurines et surtout les inhibiteurs de mTor sont responsables d'anomalies lipidiques parfois marquées [36]. Des études de cohorte ont montré que l'élévation du LDL cholestérol comme celle des triglycérides étaient des facteurs de risque de complications athéromateuses [21, 29]. Par ailleurs, l'utilisation de la fluvastatine diminue le risque de survenue d'évènements cardio-vasculaires chez les patients transplantés [32]. Le diabète, survenu avant ou après transplantation, concerne environ 10 à 25 p. 100 des patients selon les études [37-39]. Peu d'études sont disponibles sur la prévalence de l'hypertrophie ventriculaire gauche. Définie comme dans Framingham sur des critères électriques, elle n'est retrouvée que chez 7 p. 100 à 15 p. 100 des patients [21, 29, 40]. Son impact sur la survenue d'évènements cardiaques est similaire à celui observé dans la population générale [29, 40].

Facteurs de risque non traditionnels

De nombreux autres facteurs de risque que ceux identifiés dans les premières études de Framingham participent au risque cardio-vasculaire. Ainsi, une hyperhomocystéinémie est retrouvée chez 70 p. 100 des transplantés rénaux [41]. Plusieurs études ont montré qu'elle participait à l'augmentation de l'incidence des évènements coronariens et augmentait le risque de décès [30, 42].

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire et de nombreuses études ont montré que l'élévation de la protéine C réactive (PCR) était un facteur de risque indépendant de complications coronariennes dans la population générale [43] et chez les dialysés [44-46]. Nous avons montré que l'élévation de la PCR était fréquente chez les patients transplantés et contribuait de façon indépendante à la survenue des SCA [21].

Facteurs de risque spécifiques

Il est difficile d'apprécier l'excès de risque coronarien après transplantation principalement faute d'une population contrôlée adaptée. Cette problématique est pourtant essentielle. Si l'excès de risque n'est expliqué que ou essentiellement par la plus grande prévalence des facteurs de risque traditionnels, les recommandations

en matière de prise en charge du risque cardio-vasculaire doivent être celles de la population générale en considérant pour chaque patient le niveau de risque constaté. S'il existe un excès de risque lié à des facteurs spécifiques au transplanté, ces recommandations sont inadéquates et des études doivent définir de nouvelles recommandations. La question est donc de savoir si l'accumulation des facteurs de risque traditionnels et non traditionnels suffit à expliquer l'augmentation du risque cardio-vasculaire des transplantés rénaux ou si des conditions spécifiques modifient l'évolution de la maladie athéromateuse dans cette population.

Facteurs immunologiques

Nous avons montré que l'existence d'une lymphopénie CD4 prolongée induite par les globulines anti-lymphocytaires polyclonales (ATG) augmentait le risque d'événements athéromateux [47]. Dans cette étude, 302 transplantés rénaux consécutifs ont été suivis 24 mois et les patients ont été répartis selon des quartiles de taux de CD4. Nous avons constaté que l'incidence des événements athéromateux augmentait de façon linéaire du quartile de CD4 le plus élevé au quartile de CD4 le plus bas. En analyse multivariée, l'existence d'une lymphopénie CD4 multipliait par 10 le risque d'évènement athéromateux. L'extension du suivi de cette cohorte sur une période de sept ans a permis de montrer plus récemment que l'existence d'une lymphopénie CD4 était un facteur de risque de mortalité globale et cardio-vasculaire. Nous avons émis l'hypothèse que la lymphopénie T CD4 correspondait à une absence d'expansion Th2, Th3 ou TR1 lors de la reconstitution suivant la déplétion lymphocytaire induite par l'ATG, d'où une perte de l'effet anti-inflammatoire anti-athérogène. Des données récentes suggèrent que les lymphocytes T régulateurs diminuent la progression de l'athérosclérose [48, 49] et que l'interleukine 10 (IL-10) a un effet anti-athérogène [50-52]. Pour explorer cette hypothèse, nous avons étudié une nouvelle cohorte prospective de patients incidents. Les sous-populations lymphocytaires ont été évaluées le jour de la transplantation, 1 mois, 2 mois, 4 mois, un an puis tous les ans après transplantation. Cent soixante-six patients ayant reçu de l'ATG et quarante-deux ayant reçu un anticorps monoclonal anti-CD25 non déplétant (population témoin) ont été inclus. Nous avons montré que la reconstitution dépendait de la fonction thymique. Une expansion de lymphocytes CD4+Foxp3+ a été observée chez certains patients ayant reçu de l'ATG et ayant eu une reconstitution rapide. Les déterminants et l'implication de cette expansion de T régulateurs doivent être explorés. Par ailleurs, nous avons confirmé dans cette cohorte que l'existence d'une lymphopénie CD4 un an après transplantation était un facteur de risque indépendant de survenue d'événements athéromateux et de décès.

Nous avons également comparé la production lymphocytaire d'IL-10 et d'IFN- γ en réponse à des antigènes du CMV chez des patients sans et avec antécédents coronariens. Si la production d'IFN- γ était identique dans les deux groupes, en revanche les patients ayant des antécédents coronariens avaient une plus faible production d'IL-10. Ces résultats suggèrent que l'incapacité à générer une réponse anti-inflammatoire est cruciale pour le développement de l'athérosclérose dans cette population.

L'immunité innée joue un rôle majeur dans l'athérogenèse [53, 54]. Nous avons montré que les transplantés ayant un polymorphisme de Toll-like receptor 4 avaient un risque réduit d'événements coronariens [55] confirmant le rôle de l'immunité innée dans l'athérosclérose post-transplantation.

Toutes ces données suggèrent que le statut immunologique des patients transplantés influence le développement de lésions athéromateuses et que certains traitements immunosuppresseurs peuvent directement influencer la survenue de complications cardio-vasculaires.

Cytomégalovirus (CMV)

Malgré l'utilisation de plus en plus répandue de traitements antiviraux préventifs, l'infection à CMV reste fréquente après transplantation. Le CMV a un tropisme particulier pour les cellules endothéliales et les mécanismes des lésions endothéliales induites par le CMV ont été bien décrits [56, 57]. *In fine*, le CMV transforme le phénotype anticoagulant des cellules endothéliales en phénotype pro-coagulant. Par ailleurs, dans des modèles animaux, le virus de Marek, proche du CMV humain, induit des lésions athéromateuses qui sont prévenues par une vaccination spécifique [58]. L'infection par le CMV a été impliquée dans la récurrence d'événements coronariens chez des patients ayant eu un stent intra-coronaire [59]. Le CMV a également été impliqué dans la maladie coronaire du greffon cardiaque [60, 61]. L'infection à CMV pourrait également influencer la mortalité globale [62] et cardio-vasculaire [63] après transplantation rénale. Actuellement, nous ne disposons cependant pas de données sur l'impact des prophylaxies anti-virales sur l'évolution des maladies coronaires après transplantation rénale.

Diabète post-transplantation

La survenue d'un diabète de novo après transplantation est une complication fréquente. Son incidence varie de 10 à 25 p. 100 [38, 64]. Les stéroïdes et les inhibiteurs des calcineurines jouent un rôle important dans la physiopathologie de cette complication [38, 64]. Des travaux récents de notre groupe montrent que le diabète de novo augmente de façon indépendante le risque d'événements athéromateux [39]. Kasiske et al. [65] ont également montré que l'existence d'un diabète de novo augmentait le risque de décès après transplantation. Ce résultat doit être interprété avec précaution compte tenu du faible niveau d'ajustement de cette étude.

Insuffisance rénale

De nombreuses études [66, 67] ont montré dans la population générale qu'une réduction même modérée du débit de filtration glomérulaire augmentait le risque d'événement coronarien. Des résultats similaires ont été rapportés en transplantation rénale [10, 30, 68, 69]. Préserver la fonction du greffon pourrait ainsi avoir un impact sur la survenue de complications coronariennes.

Durée de dialyse

La durée de dialyse a un impact majeur sur la survenue d'événements cardiaques majeurs après transplantation [6]. Les stratégies de prévention doivent prendre en compte ce paramètre en l'intégrant à la détermination du risque et en agissant pour réduire la durée d'attente sur liste.

Anémie

Plusieurs études récentes ont montré l'impact de l'anémie sur la mortalité globale et cardio-vasculaire après transplantation [9, 10]. Dans les différentes études de notre groupe, nous n'avons cependant jamais pu identifier l'anémie comme étant un facteur indépendant de complications coronariennes ou plus généralement athéromateuses [21, 30]. D'autres études comportant une définition des événements cardio-vasculaires restreintes aux complications athéromateuses ont rapporté des résultats identiques [29, 30]. Des confusions entre manifestations d'insuffisance cardiaque congestive et d'insuffisance coronarienne pourraient expliquer les contradictions observées entre différentes études.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Dépistage de l'ischémie coronarienne avant transplantation

Le dépistage et la correction d'une ischémie coronarienne avant transplantation pourraient éviter la survenue de syndromes coronariens aigus après transplantation. L'incidence élevée des SCA après transplantation justifie *a priori* ces programmes de dépistage. Cette attitude est d'autant plus légitime qu'une atteinte coronarienne méconnue est très fréquente au moment de la prise en charge en dialyse. Récemment, Ohtake et al. [70] ont étudié 30 patients au moment de l'initiation de l'hémodialyse. Tous ont eu une coronarographie et plus de 50 p. 100 avaient une sténose coronarienne > 50 p. 100. Dix des 12 (83,3 p. 100) patients diabétiques avaient des sténoses coronariennes significatives [70].

Les tests non invasifs de mesure de la perfusion myocardique (scintigraphie thallium sensibilisée par de dipyridamole/échographie de stress) ont fait l'objet de nombreuses évaluations chez les patients en insuffisance rénale terminale. Une récente méta-analyse a mis en évidence que les candidats à la transplantation ayant un test de dépistage de l'ischémie coronarienne positif avaient un risque accru d'évènement cardiaque après transplantation [8].

Pour la prédiction de la mort cardiaque, les résultats groupés indiquaient une sensibilité de 80 p. 100, mais une spécificité de seulement 59 p. 100. Pour prédire l'existence de sténoses coronariennes, la plupart des études, à l'exception de deux [71, 72], faisaient état d'une sensibilité et d'une spécificité inférieures à 60 p. 100 [8]. De Lima et al. [73] ont quant à eux comparé les performances d'un score clinique, de la scintigraphie myocardique, de l'échographie de stress et de la coronarographie pour prédire le risque d'évènement cardiaque majeur. Seuls le score clinique et la coronarographie permettaient de correctement sélectionner les patients à risque. La réalisation de tests peu performants dans une population à haut risque fait courir le risque d'un nombre important de faux négatifs. Pour une sensibilité et une spécificité des tests non invasifs de 70 p. 100, si la probabilité de maladie coronaire est de 40 p. 100, la valeur prédictive négative est de 80 p. 100. En revanche, pour un patient dont la probabilité de maladie coronaire avoisine 80 p. 100 (diabétique), existence d'une artériopathie périphérique), la valeur prédictive négative n'est que de 37 p. 100. Chez ces patients à haut risque, la coronarographie doit donc sans doute être préférée malgré les risques inhérents

à cette procédure. Par ailleurs, un geste de revascularisation effectuée avant transplantation pourrait réduire le risque d'évènement cardiaque majeur après transplantation [74]. De nouvelles stratégies sont requises pour dépister plus efficacement l'existence d'une ischémie coronarienne chez les patients en attente de transplantation rénale.

TRAITEMENTS DES FACTEURS DE RISQUE

Modification du traitement immunosuppresseur

Les immunosuppresseurs modifient fortement un grand nombre de facteurs de risque cardio-vasculaire. De ce fait, certaines modifications de l'immunosuppression pourraient améliorer le profil de risque cardio-vasculaire. Plusieurs études ont montré l'efficacité de ces approches.

L'arrêt précoce des stéroïdes a été associé à une amélioration du profil de risque cardio-vasculaire [75-78]. Une diminution du cholestérol, des triglycérides et de la pression artérielle a été observée dans les études comportant une réduction des doses ou un arrêt complet des inhibiteurs des calcineurines [79-81]. La conversion de la ciclosporine pour le tacrolimus a des effets bénéfiques sur le profil lipidique et la pression artérielle [27, 82]. En revanche, l'effet diabétogène du tacrolimus est supérieur à celui de la ciclosporine [83]. Par ailleurs, compte tenu des relations entre fonction rénale et accidents cardio-vasculaires, la néphrotoxicité des anti-calcineurines pourrait avoir un impact direct sur le risque de complications coronariennes. Enfin de nouvelles molécules comme le Belatacept semble avoir peu d'effet sur le risque cardio-vasculaire [84].

Une approche globale de l'effet des immunosuppresseurs, utilisant l'algorithme de risque issu de Framingham, a été effectuée dans différentes études [26, 27, 28]. Le résultat de ces études est à interpréter avec précaution compte tenu de la complexité de l'approche analytique du risque cardio-vasculaire chez le transplanté rénal.

Si l'effet des minimisations, arrêts ou conversions d'immunosuppresseurs sur les facteurs de risque cardio-vasculaire est bien établi, la justification ultime de modifications de l'immunosuppression pour raison cardio-vasculaire serait de démontrer, à efficacité comparable sur la survie du greffon, un effet favorable sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires. Ces données n'existant pas à ce jour, les recommandations thérapeutiques ne peuvent reposer que sur l'utilisation des traitements ayant fait la preuve de leur efficacité dans la population générale sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires.

Prévention pharmacologique

Les mesures préventives doivent comporter le traitement rigoureux des facteurs de risque et l'utilisation large des classes thérapeutiques ayant fait la preuve de leur efficacité sur la mortalité cardio-vasculaire.

L'utilisation des statines en transplantation rénale est soutenue par les résultats de l'étude ALERT [32]. Néanmoins, la prescription de ces traitements doit tenir compte de leur moindre tolérance dans cette population et de l'estimation du risque cardio-vasculaire absolu du patient. Les statines auraient des effets immuno-

suppresseurs, cependant seulement observés en transplantation cardiaque [85]. Ces effets incluent l'inhibition de l'induction des molécules HLA de classe II par l'interféron et le blocage sélectif de LFA-1 [85]. Néanmoins, à ce jour, aucune donnée clinique ne soutient cette hypothèse en transplantation rénale [85].

L'utilisation des anti-agrégants plaquettaires peut poser problème en début de transplantation où biopsie et intervention chirurgicale sont plus fréquentes. Aucune étude à ce jour n'a évalué leur rapport bénéfice/risque en transplantation rénale.

La prescription de bêtabloquants, même en l'absence de données spécifiques dans cette population, ne peut être que recommandée chez les patients à haut risque.

Plusieurs études ont montré l'intérêt des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II dans la prévention de la néphropathie chronique de l'allogreffe [86, 87]. Bien que non démontré dans cette population, leur intérêt dans la prise en charge du risque cardio-vasculaire est probable.

Il est à noter que les résultats de la revascularisation coronarienne par angioplastie ou chirurgie après transplantation rénale sont équivalents à ceux observés dans la population générale [88].

Plusieurs études effectuées dans la population générale ont montré que la probabilité de recevoir un traitement optimal était inversement proportionnelle au risque cardio-vasculaire absolu. Ceci est également vérifié chez les insuffisants rénaux [89]. Toute l'attention des cliniciens doit être attirée sur la nécessité de prendre en compte ce risque et d'adapter la prise en charge thérapeutique au niveau réel de ce risque. L'utilisation de statines, anti-agrégants plaquettaires, bêtabloquants et inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doit être recommandée chez les patients ayant des antécédents coronariens survenus avant ou après la transplantation et chez ceux en prévention primaire ayant un niveau de risque cardio-vasculaire élevé.

BIBLIOGRAPHIE

1. CECKA JM. The OPTN/UNOS renal transplant registry. *Clin Transpl*, 2004, **23**, 1-16.
2. OIU J, CAI J, TERASAKI PL. Death with a functioning graft in kidney transplant recipients. *Clin Transplant*, 2004, **18**, 379-386.
3. KASISKE BL. Cardiovascular disease after renal transplantation. *Semin Nephrol*, 2000, **20**, 176-187.
4. KASISKE BL, MCLEAN JR, SNYDER JJ. Acute myocardial infarction and kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2006, **17**, 900-907.
5. GILL JS, MA I, LANDSBERG D et al. Cardiovascular events and investigation in patients who are awaiting cadaveric kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2005, **16**, 808-816.
6. MEIER-KRIESCHE HU, SCHOLD JD, SRINIVAS TR et al. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant*, 2004, **4**, 1662-1668.
7. KASISKE BL, CANGRO CB, HARIHARAN S et al. The evaluation of renal transplantation candidates : Clinical practice guidelines. *Am J Transplant*, 2001, **1**, S3-S95.
8. RABBAT CG, TRELEAVEN DJ, RUSSEL JD et al. Prognostic value of myocardial perfusion studies in patients with end-stage renal disease assessed for kidney or kidney-pancreas transplantation : A meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**, 431-439.
9. IMOAGENE-OYEDEJI AE, ROSAS SE, DOYLE AM et al. Posttransplantation anemia at 12 months in kidney recipients treated with mycophenolate mofetil : risk factors and implications for mortality. *J Am Soc Nephrol*, 2006, **17**, 3240-3247.

10. LENTINE KL, SCHNITZLER MA, ABBOTT KC et al. De novo congestive heart failure after kidney transplantation : a common condition with poor prognostic implications. *Am J Kidney Dis*, 2005, **46**, 720-733.
11. KAZORY A, DUCLOUX D. Acquired hypercoagulable state in renal transplant recipients. *Thromb Haemost*, 2004, **91**, 646-654.
12. COLLET JP, MONTALESCOT G, BLANCHET B et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation*, 2004, **110**, 2361-2367.
13. ABBOTT KC, BUCCI JR, CRUESS D et al. Graft loss and acute coronary syndromes after renal transplantation in the United States. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13**, 2560-2569.
14. JARDINE AG, FELLSTROM B, LOGAN JO et al. Cardiovascular risk and renal transplantation : post hoc analyses of the Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study. *Am J Kidney Dis*, 2005, **46**, 529-536.
15. BASTUIJ-GARIN S, DEVERLY A, MOYSE D et al. The Framingham prediction rule is not valid in a European population of treated hypertensive patients. *J Hypertens*, 2002, **20**, 1973-1980.
16. AMOUEL P, ARVEILER D, CAMBOU JP et al. Myocardial infarction case-fatality gradient in three French regions : the influence of acute coronary care. *Int J Epidemiol*, 1994, **23**, 700-709.
17. TUNSDALL-PEDOE H, KUULASMAA K, MAHONEN M et al. Contribution of trends in survival and coronary events rates to changes in coronary heart disease mortality : 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet*, 1999, **353**, 1547-1557.
18. KASISKE BL, GUIJARRO C, MASSY ZA et al. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 1996, **7**, 158-165.
19. BENTDAL OH, LEIVESTAD T, FAUCHALD P et al. The national kidney transplant program in Norway still results in unchanged waiting lists. *Clin Transpl*, 1998, **12**, 221-228.
20. PONTICELLI C, VILLA M, CESANA B et al. Risk factors for late kidney allograft failure. *Kidney Int*, 2002, **62**, 1848-1854.
21. DUCLOUX D, KAZORY A, CHALOPIN JM. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients : a prospective study. *Kidney Int*, 2004, **66**, 441-447.
22. FERNANDEZ-FRESNEDO G, ESCALADA R, RODRIGO F et al. Pulse pressure is an independent risk factor of cardiovascular disease in renal transplant patients. *Transplant Proc*, 2003, **35**, 1730-1731.
23. OJO AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation*, 2006, **82**, 603-611.
24. JACKSON R. Guidelines on preventing cardiovascular disease in clinical practice. *BMJ*, 2000, **320**, 659-661.
25. WOOD D, DURRINGTON P, POULTER NR et al. Joint British recommendations on the prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart*, 1998, **80**, S1-S29.
26. BLUM CB. Effects of sirolimus on lipids in renal allograft recipients : an analysis using the Framingham risk model. *Am J Transplant*, 2002, **2**, 551-559.
27. KRAMER BK, ZULKE C, KAMMERL MC et al. European Tacrolimus vs Cyclosporine Microemulsion Renal Transplantation Study Group. Cardiovascular risk factors and estimated risk for CAD in a randomized trial comparing calcineurin inhibitors in renal transplantation. *Am J Transplant*, 2003, **3**, 982-987.
28. ARTZ MA, BOOTS JM, LIGTENBERG G et al. Improved cardiovascular risk profile and renal function in renal transplant patients after randomized conversion from cyclosporine to tacrolimus. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**, 1880-1888.
29. KASISKE BL, CHAKKERA HA, ROEL J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2000, **11**, 1735-1743.
30. DUCLOUX D, MOTTE G, CHALLIER B et al. Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic, stable renal transplant recipients : a prospective study. *J Am Soc Nephrol*, 2000, **11**, 134-137.
31. KIBERD B, KEOUGH-RYAN T, PANEK R. Cardiovascular disease reduction in the outpatient kidney transplant clinic. *Am J Transplant*, 2003, **3**, 1393-1399.
32. HOLDAAS H, FELLSTROM B, JARDINE AG et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients : A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003, **361**, 2024-2031.

33. MAILLOUX LU, LEVEY AS. Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*, 1998, **32**, S120-S141.
34. OPELZ G, DOHLER B. Improved long-term outcomes after renal transplantation with blood pressure control. *Am J Transplant*, 2005, **5**, 2725-2731.
35. FELLSTROM B. Impact and management of hyperlipidemia posttransplantation. *Transplantation*, 2000, **70**, S51-S57.
36. SAHADEVAN M, KASISKE BL. Hyperlipidemia in kidney disease : causes and consequences. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2002, **11**, 323-329.
37. MOORE R, BOUCHER A, CARTER J et al. Diabetes mellitus in transplantation : 2002 consensus guidelines. *Transplant Proc*, 2003, **35**, 1265-1270.
38. DAVIDSON J, WILKINSON A, DANTAL J. New onset diabetes after transplantation : 2003 international consensus guidelines Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation*, 2003, **75**, S3-S24.
39. DUCLOUX D, KAZORY A, CHALOPIN JM. Posttransplant diabetes mellitus and atherosclerotic events in renal transplant recipients : a prospective study. *Transplantation*, 2005, **79**, 438-443.
40. RIGATTO C, FOLEY R, JEFFERY J et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients : prognostic value and impact of blood pressure and anemia. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**, 462-468.
41. DUCLOUX D, RUEDIN C, GIBEY R et al. Prevalence, determinants, and clinical significance of hyperhomocyst(e)inaemia in renal-transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, **13**, 2890-2893.
42. WINKELMAYER WC, KRAMAR R, CURHAN GC et al. Fasting plasma total homocysteine levels and mortality and allograft loss in kidney transplant recipients : A prospective study. *J Am Soc Nephrol*, 2005, **16**, 255-260.
43. RIDKER PM, CUSHMAN M, STAMPFER MJ. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*, 1997, **336**, 973-979.
44. ZIMMERMANN J, HERRLINGER S, PRUY A et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 1999, **55**, 648-658.
45. ARICI M, WALLS J. End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality : Is C-reactive protein the missing link ? *Kidney Int*, 2001, **59**, 407-414.
46. DUCLOUX D, BRESSON-VAUTRIN C et al. C-reactive protein and cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int*, 2002, **62**, 1417-1422.
47. DUCLOUX D, CHALLIER B, SAAS P et al. CD4 cell lymphopenia and atherosclerosis in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**, 767-772.
48. HELLER EA, LIU E, TAGER AM et al. Chemokine CXCL10 promotes atherogenesis by modulating the local balance of effector and regulatory T cells. *Circulation*, 2006, **113**, 2301-2312.
49. GOTSMAN I, GRABIE N, GUPTA R et al. Impaired Regulatory T-Cell Response and Enhanced Atherosclerosis in the Absence of Inducible Costimulatory Molecule. *Circulation*, 2006, **114**, 2047-2055.
50. LIU Y, LI D, CHEN J et al. Inhibition of atherogenesis in LDLR knockout mice by systemic delivery of adeno-associated virus type 2-hIL-10. *Atherosclerosis*, 2006, **188**, 19-27.
51. POTTEAUX S, ESPOSITO B, VAN OOSTROM O et al. Leukocyte-derived interleukin 10 is required for protection against atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24**, 1474-1478.
52. MALLAT Z, BESNARD S, DURIEZ M et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res*, 1999, **85**, e17-e24.
53. BJORKBACKA H, KUNJATHOOR VV, MOORE KJ et al. Reduced atherosclerosis in MyD88-null mice links elevated serum cholesterol levels to activation of innate immunity signaling pathways. *Nat Med*, 2004, **10**, 416-421.
54. KIECHL S, LORENZ E, REINDL M et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis. *N Engl J Med*, 2002, **347**, 185-192.
55. DUCLOUX D, DESCHAMPS M, YANNARAKI M et al. Relevance of Toll-like receptor-4 polymorphisms in renal transplantation. *Kidney Int*, 2005, **67**, 2454-2461.
56. BRUGGEMAN CA, DEBIE WH, MULLER AD. Cytomegalovirus alters von Willebrand factor content in human endothelial cells. *Thromb Haemost*, 1988, **59**, 264-270.

57. VAN DAM-MIERAS MC, MULLER AD, VAN HINSBERG VW. The procoagulant response of cytomegalovirus infected endothelial cells. *Thromb Haemost*, 1992, **68**, 364-370.
58. FABRICANT CG, FABRICANT J. Atherosclerosis induced by infection with Marek's disease herpesvirus in chickens. *Am Heart J*, 1999, **138**, 5465-5468.
59. NEUMANN FJ, KASTRATI A, MIETHKE T. Previous cytomegalovirus infection and risk of thrombotic events after stent placement. *Circulation*, 2000, **101**, 11-17.
60. TU W, POTENA L, STEPICK-BIEK P et al. T-cell immunity to subclinical cytomegalovirus infection reduces cardiac allograft disease. *Circulation*, 2006, **114**, 1608-1615.
61. POTENA L, HOLWEG CT, CHIN C et al. Acute rejection and cardiac allograft vascular disease is reduced by suppression of subclinical cytomegalovirus infection. *Transplantation*, 2006, **82**, 398-405.
62. HJELMESAETH J, HARTMANN A, LEIVESTAD T et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int*, 2006, **69**, 588-595.
63. KALIL RS, HUDSON SL, GASTON RS. Determinants of cardiovascular mortality after renal transplantation : a role for cytomegalovirus ? *Am J Transplant*, 2003, **3**, 79-81.
64. MONTORI VM, BASU A, ERVIN PJ et al. Posttransplantation diabetes : A systematic review of the literature. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 583-592.
65. KASISKE BL, SNYDER JJ, GILBERTSON D et al. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*, 2003, **3**, 178-185.
66. RUILOPE LM, SALVETTI A, JAMERSON K et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12**, 218-225.
67. MANN JF, GERSTEIN HC, DULAU-FLOREA I et al. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency, 2003, **84**, S192-S196.
68. MEIER-KRIESCHE HU, BALIGA R, KAPLAN B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation*, 2003, **75**, 1291-1295.
69. FELLSTROM B, JARDINE AG, SOVERI I et al. Assessment of Lescol in Renal Transplantation trial. Renal dysfunction as a risk factor for mortality and cardiovascular disease in renal transplantation : experience from the Assessment of Lescol in Renal Transplantation trial. *Transplantation*, 2005, **79**, 1160-1163.
70. OHTAKE T, KOBAYASHI S, MORIYA H et al. High prevalence of occult coronarography stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy : an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol*, 2005, **16**, 1141-1148.
71. HERZOG CA, MARWICK TH, PHELEY AM et al. Dobutamine stress echocardiography for the detection of significant coronary artery disease in renal transplant candidates. *Am J Kidney Dis*, 1999, **33**, 1080-1090.
72. BOUDREAU RJ, STRONG JT, DUCRET RP et al. Perfusion thallium imaging of type I diabetes patients with end-stage renal disease : Comparison of oral and intravenous dipyridamole administration. *Radiology*, 1990, **175**, 103-105.
73. DE LIMA JJ, SABBAGA E, VIEIRA ML et al. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension*, 2003, **42**, 263-268.
74. MANSKE CL, WANG Y, RECTOR T et al. Coronary revascularization in insulin-dependent diabetic patients with chronic renal failure. *Lancet*, 1992, **340**, 998-1002.
75. PELLETIER RP, AKIN B, FERGUSON RM. Prospective, randomized trial of steroid withdrawal in kidney recipients treated with mycophenolate mofetil and cyclosporine. *Clin Transplant*, 2006, **20**, 10-18.
76. PASCUAL J, QUEREDA C, ZAMORA J et al. Spanish Group for Evidence-Based Medicine in Renal Transplantation. Steroid withdrawal in renal transplant patients on triple therapy with a calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil : a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Transplantation*, 2004, **78**, 1548-1556.
77. SMAK GREGOOR PJ, DE SEVAUX RG, LIGTENBERG G et al. Withdrawal of cyclosporine or prednisone six months after kidney transplantation in patients on triple drug therapy : a randomized, prospective, multicenter study. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13**, 1365-1373.
78. VANRENTERGHEM Y, LEBRANCHU Y, HENE R et al. Double-blind comparison of two corticosteroid regimens plus mycophenolate mofetil and cyclosporine for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation*, 2000, **70**, 1352-1359.

79. OBERBAUER R, KREIS H, JOHNSON RW et al. Rapamune Maintenance Regimen Study Group. Long-term improvement in renal function with sirolimus after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients : 2-year results of the Rapamune Maintenance Regimen Study. *Transplantation*, 2003, **76**, 364-370.
80. DUDLEY C, POHANKA E, RIAD H et al. Mycophenolate Mofetil Creeping Creatinine Study Group. Mycophenolate mofetil substitution for cyclosporine a in renal transplant recipients with chronic progressive allograft dysfunction : the « creeping creatinine » study. *Transplantation*, 2005, **79**, 466-475.
81. DUCLOUX D, FOURNIER V, BRESSON-VAUTRIN C et al. Mycophenolate mofetil in renal transplant recipients with cyclosporine-associated nephrotoxicity : a preliminary report. *Transplantation*, 1998, **65**, 1504-1506.
82. CANTAROVICH D, REYOU M, MEGNIBETO A et al. Switching from cyclosporine to tacrolimus in patients with chronic transplant dysfunction or cyclosporine-induced adverse events. *Transplantation*, 2005, **79**, 72-78.
83. WEBSTER AC, WOODROFFE RC, TAYLOR RS et al. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients : meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ*, 2005, **331**, 810-817.
84. VINCENTI F, LARSEN C, DURRBACH A et al. Belatacept Study Group. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 770-781.
85. KOBASHIGAWA JA. Statins in solid organ transplantation : is there an immunosuppressive effect ? *Am J Transplant*, 2004, **4**, 1013-1018.
86. HEINZE G, MITTERBAUER C, REGELE H et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type I receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2006, **17**, 889-899.
87. ZALTZMAN JS, NASH M, CHIU R et al. The benefits of renin-angiotensin blockade in renal transplant recipients with biopsy-proven allograft nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, **19**, 940-944.
88. HERZOG CA, MA JZ, COLLINS AJ. Long-term outcome of renal transplant recipients in the United States after coronary revascularization procedures. *Circulation*, 2004, **109**, 2866-2871.
89. SCHIELE F, LEGALERY P, DIDIER K et al. Impact of renal dysfunction on 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 2006, **151**, 661-667.

