

VIE DES SOCIÉTÉS

Épidémiologie génétique et maladies rénales. Commission d'épidémiologie de la Société de néphrologie

La Commission d'épidémiologie de la Société de néphrologie a organisé sa journée annuelle le 9 décembre 2005. Le thème était : épidémiologie génétique et maladies rénales.

La présentation de Philippe Broët (faculté de médecine, université Paris-Sud) était consacrée à génomique et biostatistique. Ce domaine de la recherche biomédicale est plein essor. En effet, si l'identification des gènes est aujourd'hui possible, il reste à élucider le rôle respectif de chacun d'entre eux. En particulier, l'étude du transcriptome et la biologie moléculaire font appel à des analyses simultanées pangénomiques, tenant compte des interactions entre gènes. Trois types d'études sont développés :

- les études d'association « class comparison » recherchent les associations entre gènes et pathologies. Elles sont les plus avancées, en particulier dans l'étude des cancers. Elles sont sujettes à une importante variabilité, technologie dépendante : conservation des tissus, hétérogénéité des lots, cohybridation sur séquence... ;
- les études prédictives « class prediction » visent à identifier les gènes liés à une mesure biologique ;
- les études typologiques « class discovery » font appel, comme les précédentes, à des techniques biostatistiques sophistiquées. Elles visent à identifier des sous-ensembles de gènes et à structurer les relations entre génomique et phénotype.

Murielle Bochud (Division of Molecular and Genetic Epidemiology, Cleveland) a présenté ces études sur l'héritabilité de la fonction rénale et de la tension artérielle dans des familles d'origine africaine (voir résumé ci-dessous).

Bruno Fouqueray (hôpital Tenon) et Olivier Moranne (Inserm U 258) ont présenté leurs travaux sur la cohorte Néphrogène : étude des déterminants génétiques de progression de la maladie rénale chronique (voir résumé ci-dessous).

Emmanuel Villar (Lyon-Sud) n'a pu être présent pour une raison indépendante de sa volonté. Son

intervention devait concerner les facteurs de risque cardiovasculaire et génétique : le point de vue du néphrologue (voir résumé ci-dessous).

HÉRITABILITÉ DE LA FONCTION RÉNALE ET DE LA TENSION ARTÉRIELLE DANS DES FAMILLES D'ORIGINE AFRICAINE

Murielle Bochud, Michel Burnier

Service de néphrologie, CHU de Vaudois, 46, rue du Bugnon, 1011 Lausanne, Suisse

Lorsque l'héritabilité d'un trait est élevée, un impact important des facteurs génétiques dans l'étiologie de ce trait est suspecté. Nous avons estimé l'héritabilité de la fonction rénale et de la tension artérielle ambulatoire dans des familles africaines. L'étude s'est déroulée dans les îles Seychelles (Océan indien). Des familles avec au moins deux hypertendus ont été identifiées à partir d'un registre national de population des hypertendus. Les analyses statistiques ont été effectuées avec les programmes FCOR et ASSOC de SAGE (Statistical Analyses for Genetic Epidemiology). FCOR permet de calculer des corrélations intrafamiliales. À l'aide de ASSOC, des estimations de l'héritabilité au sens restreint, à savoir la proportion de la variance totale due à la variance génétique additive, ajustées pour l'âge et le sexe, ont été calculées par méthode de maximum de vraisemblance.

Les 494 participants ont été recrutés de juillet 1999 à janvier 2002. Trois différentes mesures du taux de filtration glomérulaire (la clairance de l'inuline [CI], la clairance de la créatinine de 24 heures [CC] et l'estimation fondée sur la formule de Cockcroft et Gault [CG]) étaient disponibles pour 357 participants provenant de 66 familles d'une ou deux générations. CI a été mesurée selon un protocole standardisé développé dans la division de néphrologie de l'hôpital universitaire de Lausanne (CHUV). Après une période d'équilibration de deux heures, deux clairances de l'inuline d'une heure ont été effectuées. Une collecte d'urine de 24 heures a été effectuée pour la mesure de la créatinine et des électrolytes. Afin d'évaluer l'effet d'une récolte urinaire incomplète sur nos résultats, nous avons aussi analysé les données après exclusion des participants avec un taux d'excrétion

urinaire de créatinine inférieure au percentile 20. La tension artérielle de 24 heures a été mesurée à l'aide d'appareils Dyasis Integra, fonctionnant en mode auscultatoire. La tension ambulatoire de 24 heures était disponible pour 314 participants provenant de 74 familles.

La taille moyenne des fratries était de $4,3 \pm 1,7$. Les corrélations (\pm écart-type) entre les mesures de fonction rénale ajustées pour l'âge et le sexe étaient modérées (CI-CC, $r = 0,51 \pm 0,04$; CI-CG, $r = 0,53 \pm 0,04$; CC-CG, $r = 0,66 \pm 0,03$), y compris dans le sous-groupe avec collection urinaire plus complète (CI-CC, $r = 0,56 \pm 0,04$; CI-CG, $r = 0,49 \pm 0,05$; CC-CG, $r = 0,75 \pm 0,03$). Les corrélations parents-enfants étaient de $0,25 \pm 0,11$, $0,08 \pm 0,10$ et $0,19 \pm 0,14$; celles entre frères et sœurs de $0,12 \pm 0,06$, $0,20 \pm 0,06$ et $0,41 \pm 0,07$, respectivement pour IC, CC et CG. L'héritabilité de la fonction rénale, ajustée pour l'âge et le sexe, était de $0,40 \pm 0,13$, $0,52 \pm 0,13$ et $0,72 \pm 0,17$, pour IC, CC et CG. Les corrélations génétiques étaient de 0,56, 0,18 et 0,48 entre CI-CC, CI-CG et CC-CG.

L'héritabilité de la tension artérielle était de $0,37 \pm 0,12$, ($p = 0,003$), $0,24 \pm 0,12$, ($p = 0,05$), $0,54 \pm 0,12$, ($p < 0,001$) le jour, et de $0,34 \pm 0,12$, ($p = 0,01$), $0,37 \pm 0,12$, ($p = 0,01$), $0,47 \pm 0,12$, ($p < 0,0001$) la nuit, respectivement pour la tension systolique, la diastolique et la pression pulsée. Les estimations d'héritabilité augmentaient progressivement en fonction du nombre de mesures de tension artérielle sélectionnées aléatoirement, de $0,06 \pm 0,09$, ($p = 0,47$), à $0,19 \pm 0,10$, ($p = 0,06$), $0,37 \pm 0,12$, ($p = 0,003$) et $0,38 \pm 0,12$, ($p = 0,002$) pour une, deux, cinq et dix mesures de tension systolique de jour. Elles n'étaient pas significativement différentes de zéro dans le groupe de patients sous traitement antihypertenseur au moment du recrutement.

En conclusion, nos résultats montrent une corrélation modérée, à la fois phénotypique et génétique, entre ces différentes mesures de la fonction rénale, ce qui, malgré leur héritabilité significative, souligne la limitation de l'utilisation de CC ou de CG pour l'identification des déterminants génétiques de la fonction rénale. En outre, nous montrons l'héritabilité de la tension artérielle ambulatoire dans des familles africaines, le rôle confondant majeur du traitement antihypertenseur et l'importance du nombre de mesures dans l'estimation de l'héritabilité de la tension artérielle. Nos données mettent en relief l'importance d'utiliser des phénotypes de qualité pour la recherche de gènes impliqués dans des maladies complexes.

COHORTE GN-PROGRESS : DÉTERMINANTS GÉNÉTIQUES DE LA PROGRESSION DE LA MALADIE RÉNALE CHRONIQUE

Olivier Moranne ^a, Bénédicte Stengel ^a, Jérôme Rossert ^b

^a Service de néphrologie-transplantation, Inserm U258, hôpital européen Georges-Pompidou, université René-Descartes-Paris-V, APHP, 20, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France

^b Service de néphrologie-transplantation, Inserm U652, hôpital européen Georges-Pompidou, université René-Descartes-Paris-V, APHP, 20, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France

Les glomérulopathies représentent 15 % des causes d'insuffisance rénale terminale (IRT), les plus fréquentes étant la néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA (IgA), la glomérulopathie extramembraneuse (GEM) et l'hyalinose segmentaire et focale (HSF). Il existe une variabilité interindividuelle de la progression de ces maladies rénales qui est partiellement expliquée par des facteurs pronostiques connus que sont : l'âge, le sexe, la pression artérielle, la protéinurie, le tabagisme. D'autres facteurs sont évoqués pour expliquer cette variabilité, en particulier génétiques et environnementaux.

L'étude GN-PROGRESS a pour objectifs de décrire l'évolution de ces glomérulopathies et de quantifier la part des facteurs de risque connus, de plusieurs gènes candidats et des facteurs environnementaux dans leur progression vers l'IRT.

Cette cohorte historique a été constituée à partir des listes de biopsies rénales réalisées en Île-de-France entre 1994 et 2001. Mille cent soixante-dix-neuf dossiers médicaux ont été étudiés, et 562 cas de glomérulopathies primitives [307 IgA, 130 GEM, 127 HSF], diagnostiquées chez des sujets caucasiens de plus de 18 ans ont été confirmés par un collège d'experts néphrologues et anatomopathologistes. Parmi eux, 356 patients ont accepté de participer à l'étude des facteurs génétiques et environnementaux : 192 cas d'IgA, 70 cas d'HSF et 76 cas de GEM.

Deux critères de progression de la maladie rénale sont étudiés : le délai de survenue d'une maladie rénale chronique de stade 5 (débit de filtration glomérulaire [DFG] estimé par la formule MDRD simplifiée inférieure à 15 ml/min/1,73 m² ou dialyse) et l'évolution annuelle moyenne du DFG.

L'étude des facteurs génétiques sera réalisée par une approche gène candidat avec l'analyse de différents polymorphismes portant sur des gènes codant pour des protéines susceptibles d'être impliquées dans la progression de la maladie rénale.

L'analyse de ces polymorphismes sera réalisée au Centre national de génotypage (Evry).

Les polymorphismes de gènes retrouvés, associés à la progression de ces glomérulopathies primitives, seront à nouveau testés dans la cohorte néphrotest (Dr B. Fouqueray) qui inclut différents types de maladie rénale chronique.

L'étude GN-PROGRESS a des implications pour la pratique clinique et la prévention ; car elle devrait permettre d'identifier les patients à haut risque de progression vers l'IRT et contribuer à orienter la recherche vers de nouvelles cibles thérapeutiques.

Remerciements aux experts qui ont confirmé les diagnostics : P. Ronco, D. Chauveau, D. Nochy, F. Martinez, F. Vrtovnik, D. Droz, O. Kourilsky, X. Belenfant, et Y. Allory ainsi qu'aux services de néphrologie des hôpitaux de Paris et de région participants : Bicêtre, Gallien (Quincy s/senart), hôpital européen Georges-Pompidou, Henri-Mondor, Louise-Michel (Evry), Pitié-Salpêtrière, A.-Gregoire (Montreuil), Necker, Saint-Louis, Tennon. Étude financée par des appels du PHRC, du ministère de l'Environnement et du ministère de la Recherche.

FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE ET GÉNÉTIQUE : LE POINT DE VUE DU NÉPHROLOGUE

Emmanuel Villar

Service de néphrologie, dialyse et transplantation, centre hospitalier Lyon-Sud, hospices civils de Lyon, 69450 Pierre-Bénite cedex, France

Insuffisance rénale et facteurs de risque cardiovasculaire : un cercle vicieux

L'insuffisance rénale chronique (IRC) quel que soit son stade, est associée à une morbidité cardiovasculaire élevée [1,2]. L'IRC terminale traitée s'accompagne d'une morbidité nettement supérieure à celle de la population générale [3]. En Rhône-Alpes, la mortalité en dialyse est de plus de six fois supérieure à celle de la population générale de même âge et de même sexe [4,5]. Cette surmortalité varie en fonction de l'âge à la première dialyse, de près de 20 fois supérieure chez les patients de moins de 45 ans à trois fois supérieure chez les patients âgés de plus de 85 ans [4,5]. Elle varie également en fonction de la néphropathie initiale : le risque relatif de mortalité ajusté sur le sexe et l'âge par rapport à la population générale est égal à 5 chez les patients présentant une néphropathie vasculaire, à 9 chez les patients présen-

tant une néphropathie diabétique alors qu'il est égal à 2 chez les patients porteurs d'une polykystose [4,5]. Les décès de cause cardiovasculaire prédominent chez les patients dialysés [3,6].

Le patient avec IRC présente fréquemment un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire [1]. Il est également démontré que l'IRC est un facteur de risque indépendant de morbidité cardiovasculaire [7-9]. De plus, les pathologies cardiovasculaires, notamment l'hypertension artérielle, sont des facteurs de risque d'IRC [1]. Enfin, les facteurs de risque cardiovasculaire sont également des facteurs de progression de l'IRC [1]. Donc la prise en charge cardiovasculaire doit être globale.

Facteurs de risque cardiovasculaire : apport de la génétique

Les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels dans la population générale sont l'âge, le sexe masculin, les antécédents cardiovasculaires personnels et familiaux, l'hypertension artérielle, l'hypertrophie ventriculaire gauche, le diabète et le syndrome métabolique, les dyslipidémies, la surcharge pondérale et le tabagisme [1,10,11].

Ces facteurs de risque cardiovasculaire sont pertinents chez les patients en IRC ; mais ils n'expliquent pas le surrisque cardiovasculaire par rapport à la population générale [10]. D'autres facteurs de risque cardiovasculaire ou marqueurs de risque ont été mis en évidence chez les patients insuffisants rénaux, qu'ils soient spécifiquement présents chez l'urémique ou que leur association avec l'insuffisance rénale s'exprime par un risque cardiovasculaire très augmenté [11,12]. Ce sont les perturbations du métabolisme phosphocalcique [13], l'anémie [14], l'inflammation et le stress oxydant [15,16], la dysfonction endothéliale [17], l'hyperhomocystéinémie [18] et la dénutrition [19].

Cependant, certains de ces facteurs de risque sont associés à une diminution de la mortalité chez les patients dialysés. La surcharge pondérale, l'hypercholestérolémie et l'hypertension artérielle semblent en effet améliorer la survie en dialyse (notion d'épidémiologie inversée ou « reverse epidemiology ») [20].

Différents gènes candidats associés à ces facteurs de risque ont été étudiés quant à l'impact de leur polymorphisme sur le risque cardiovasculaire [11]. La lipoprotéine(a) est une particule riche en cholestérol constituée d'Apo(a) et d'Apo B-100. La taille de l'isoforme Apo(a), déterminée génétiquement, est prédictive des événements cardiovasculaires chez les insuffisants rénaux [21]. Un des polymorphismes du gène codant pour eNOS, enzyme endothéliale synthétisant NO à partir de la

L-arginine, est associé à une augmentation des événements cardiovasculaires dans une population de patients hémodialysés japonais, non diabétiques [22]. L'enzyme méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR) participe au métabolisme de l'homocystéine en réduisant son taux plasmatique. La présence de l'allèle 677 T réduit l'activité de MTHFR et est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire [23].

De la même manière, certains polymorphismes de promoteurs de cytokines régulatrices de l'inflammation (IL-10, TNF- α , IL-6, TGF- β 1), de gènes des protéines du système rénine-angiotensine (génotype DD de l'enzyme de conversion, polymorphisme du gène de l'angiotensinogène), de gènes impliqués dans la régulation métabolique, inflammatoire ou de la réponse immune (*peroxysome proliferator-activated receptor* PPAR, *advanced glycation end products receptors* RAGE, gène promoteur de la protéine-C-réactive, *toll-like receptor 4* TLR-4) ont pu être associés à une augmentation du risque cardiovasculaire [11].

Facteurs de risque cardiovasculaire : interventions thérapeutiques

L'identification de facteurs de risque cardiovasculaire modifiables permet de mettre en œuvre des interventions thérapeutiques. Dans la population générale, il est démontré que les règles hygiénodététiques (réduction du surpoids, arrêt du tabagisme, régime hyposodé), la correction de l'hypertension artérielle, l'utilisation de bloqueurs du système rénine angiotensine, le contrôle du diabète, les traitements hypocholestérolémiants diminuent significativement le risque cardiovasculaire.

Différentes études d'intervention réalisées chez les patients insuffisants rénaux chroniques montrent que les résultats dans la population générale ne sont pas forcément reproductibles chez ces patients. Récemment, l'étude 4D n'a pas montré de bénéfice à traiter les patients diabétiques de type 2 hypercholestérolémiques hémodialysés par atorvastatine en termes de réduction la morbidité cardiovasculaire [24]. Chez les transplantés rénaux hypercholestérolémiques, l'étude ALERT n'a pas montré d'effet significatif de fluvastatine sur le critère de jugement principal composite cardiovasculaire (décès de cause cardiaque, infarctus du myocarde, revascularisation coronarienne) [25]. D'autres études randomisées n'ont pas permis de réduire la morbidité cardiovasculaire des patients insuffisants rénaux chroniques : FOSIDIAL (absence de bénéfice à traiter les patients insuffisants cardiaques dialysés par fosinopril) [26], CREATE (absence de bénéfice à augmenter la va-

leur cible de correction du taux d'hémoglobine à 130 g/l chez les patients insuffisants rénaux chroniques préterminaux) [27] ou HEMO Study (absence de bénéfice à utiliser une membrane de dialyse haute perméabilité et une cible de Kt/V supérieure à 1,5) [28].

Conclusion

Un des objectifs de l'épidémiologie est de fournir des hypothèses pour la conduite d'essais d'interventions. L'intérêt de l'identification de génotypes associés à l'augmentation d'un risque de morbidité, ici le risque cardiovasculaire, est d'identifier des populations à haut risque afin d'adapter la surveillance et la prise en charge thérapeutique.

Les résultats des études publiées dans le domaine de la réduction du risque cardiovasculaire chez les patients insuffisants rénaux chroniques sont en partie décevants [24-28]. La puissance des études réalisées chez les patients insuffisants rénaux n'est pas toujours comparable à celles conduites dans la population générale et pourrait expliquer des résultats non significatifs. En effet, l'insuffisance rénale est un facteur de risque cardiovasculaire majeur et le poids de son effet sur la morbidité cardiovasculaire est tel qu'il pourrait masquer l'effet éventuel bénéfique d'interventions thérapeutiques. Des essais d'interventions portant sur plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire devront être explorés dans l'avenir : correction conjointe avec différentes cibles thérapeutiques d'une dénutrition, de l'anémie et de l'hypercholestérolémie par exemple.

Enfin, la population des patients insuffisants rénaux est inhomogène, comme en témoignent des profils de risque de décès après prise en dialyse différents entre les sous-groupes de patients étudiés [3-5]. Les patients diabétiques de type 2 insuffisants rénaux chroniques, du fait d'un risque cardiovasculaire très élevé, doivent notamment bénéficier d'études ciblées [29].

Les interactions entre l'IRC, les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, les facteurs de risque spécifiques de l'urémie et les facteurs de risque génétiques restent donc un champ d'exploration ouvert en 2005.

RÉFÉRENCES

- [1] Menon V, Gul A, Sarnak MJ. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:1413-8.
- [2] Kasiske BL. Cardiovascular disease after renal transplantation. *Semin Nephrol* 2000;20:176-87.

- [3] USRDS. 2004 Annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD, USA: National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2004.
- [4] Villar E, Remontet L, Labeeuw M, Ecochard R, au nom des néphrologues de la région Rhône-Alpes. Survie en dialyse par rapport à la population générale : cohorte des patients incidents en dialyse en Rhône-Alpes 1999-2003. Réunion annuelle de l'Association régionale des néphrologues de Rhône-Alpes, octobre 2005.
- [5] Villar E, Remontet L, Labeeuw M, et al. Risque relatif de décès en dialyse par rapport à la population générale : données à cinq ans dans la cohorte SEGRELYS. VII^e Congrès de la Société de néphrologie et de la Société francophone de dialyse. Clermont-Ferrand, septembre 2005.
- [6] Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MF, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:516-23.
- [7] Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:47-55.
- [8] Sarnak MJ, Lavey AS, et al., Schoolwerth. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation* 2003;108:2154-69.
- [9] Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
- [10] Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1918-27.
- [11] Rao M, Jaber BL, Balakrishnan VS, for the DialGen Consortium. Gene polymorphism association studies in dialysis: cardiovascular disease. *Semin Dial* 2005;3:217-25.
- [12] Eikmans M, Aben JA, Koop K, Baelde HJ, de Heer E, Bruijn JA. Genetic factors in progressive renal disease: the good ones, the bad ones and the ugly ducklings. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:257-60.
- [13] Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, et al. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:429-36.
- [14] Levin A, Djurdev O, Duncan J, Rosenbaum D, Werb R. Haemoglobin at time of referral prior to dialysis predicts survival: an association of haemoglobin with long-term outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:370-7.
- [15] Miyata T, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K, et al. Alterations in non-enzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of "carbonyl stress" in long-term uremic complication. *Kidney Int* 1999;55:389-99.
- [16] Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamci F, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001;358:2113-7.
- [17] Annuk M, Soveri I, Zilmer M, et al. Endothelial function, CRP and oxidative stress in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2005;18:721-6.
- [18] Mustapha A, Naso A, Nahlawi M, et al. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end stage renal disease. *Circulation* 1998;97:138-41.
- [19] Kalantar-Zadeh K. Recent advances in understanding the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome in chronic kidney disease patients: what is next? *Semin Dial* 2005;18:365-9.
- [20] Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, et al. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003;63:793-808.
- [21] Stenvinkel P, Heimbürger O, Tuck C, et al. Apo(a) isoform size, nutritional status, and inflammatory markers in chronic renal failure. *Kidney Int* 1998;53:1336-42.
- [22] Azakimori Y, Yorioka N, Tanaka J, et al. Association between eNOS gene polymorphism and cardiovascular events in nondiabetic hemodialysis patients: a prospective study. *Am J Kidney Dis* 2004;44:112-20.
- [23] Wronne EM, Zehnder J, Hornberger JM, et al. A MTHFR variant, homocysteine, and cardiovascular disease in renal disease. *Kidney Int* 2001;60:1106-13.
- [24] Manner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48.
- [25] Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipient: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024-31.
- [26] Coletta AP, Cleland JG, Freemantle N, et al. Clinical trials update from the European Society of cardiology heart failure meeting: SHAPE, BRING-UP 2, VAS, COLA II, FOSIDIAL, BETACAR, CASINO and meta-analysis of cardiac resynchronisation therapy. *Eur J Heart Fail* 2004;6:673-6.
- [27] ERA EDTA Congress. 2005.
- [28] Eknoyan G, Beck GF, Cheung AK, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux on maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;347:2010-9.
- [29] Villar E, Lièvre M, Labeeuw M, Pouteil-Noble C. Protocole de l'étude NEPHRODIAB2. *Néphrologie* 2003;24:317-9.

Luc Frimat

Service de néphrologie, hôpitaux de Brabois,
54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France
Adresse e-mail :
l.frimat@chu-nancy.fr (L. Frimat).

doi: 10.1016/S1769-7255(06)00047-2