

Les nouveaux facteurs de risque d'athérosclérose

Revue critique des données scientifiques

Daniel G. Hackam, MD

Sonia S. Anand, MD, PhD, FRCP

Les maladies cardio-vasculaires (MCV) représentent la première cause de décès et d'invalidité dans les pays développés, et leur fréquence est en augmentation rapide dans les pays en voie de développement.¹ On estime qu'avant l'année 2020 les MCV auront dépassé les maladies infectieuses en tant que première cause mondiale de décès et d'invalidité.² Les maladies vasculaires dues à l'athérosclérose (MVA), qui regroupent la maladie coronaire, les accidents vasculaires cérébraux et les artériopathies périphériques, sont responsables de la majorité des cas de MCV, à la fois dans les pays développés et dans les pays en voie de développement. Heureusement, des progrès majeurs ont été faits durant les 30 dernières années dans le diagnostic, la prévention et le traitement de l'athérosclérose.

Une des avancées médicales les plus importantes a été l'identification des principaux facteurs de risque de MCV, grâce à de grandes études de cohorte prospectives telles que la *Framingham Heart Study* et la *Seven Countries Study*.^{3,4} Les principaux facteurs de risque susceptibles d'être modifiés sont l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, le tabagisme et le diabète sucré. Il y a actuellement un ensemble considérable d'arguments scientifiques en faveur de la réduction de ces facteurs pour réduire la mortalité et la morbidité par MVA. En fait, le dépistage et le traitement de ces états pathologiques forment la base de nombreuses recommandations publiées concernant les stratégies d'évaluation et de réduction du risque.

Il est cependant évident qu'un pourcentage important d'événements cardio-vasculaires survient chez des individus n'ayant aucun de ces facteurs de risque établis. Les raisons en sont multiples; il y a en particulier des arguments permettant de penser que même des élévations modestes de la tension, de la cholestérolémie et de la glycémie combinées placent les individus dans une catégorie à risque de MCV.^{3,8,9} Malgré le fait que la plupart des événements cardio-vasculaires soient expliqués par l'existence de facteurs de risque traditionnels, la recherche d'agents étiologiques complémentaires se poursuit. De plus, alors que le risque attribuable à la population dans son ensemble des principaux facteurs de risque vasculaires est important, il est souvent diffi-

Contexte Les maladies vasculaires dues à l'athérosclérose représentent un problème majeur de santé publique. Un certain nombre de nouveaux facteurs de risque d'athérosclérose ont récemment été proposés pour permettre d'identifier les individus à haut risque.

Objectif Passer en revue les données issues de l'épidémiologie, de la recherche fondamentale et des essais cliniques concernant 4 facteurs de risque émergents: la protéine C-réactive, la lipoprotéine (a), le fibrinogène et l'homocystéine.

Sources des données Nous avons recherché dans la base de données Medline les articles parus entre janvier 1990 et janvier 2003, en utilisant les termes suivants: *atherosclerosis* (athérosclérose), *cardiovascular disease* (maladies cardio-vasculaires), *risk factors* (facteurs de risque), *prevention* (prévention), *screening* (dépistage), *C-reactive protein* (protéine C-réactive), *lipoprotein (a)* [lipoprotéine (a)], *fibrinogen* (fibrinogène) et *homocysteine* (homocystéine). Des comptes-rendus de conférences, des recueils de résumés, les bibliographies d'articles et d'ouvrages pertinents, ainsi que des dossiers personnels, ont été consultés afin d'identifier des articles complémentaires.

Sélection des études Nous avons sélectionné des mises au point et des travaux originaux portant sur l'épidémiologie de l'athérosclérose et sur les associations entre les facteurs de risque nouveaux et traditionnels et le risque vasculaire. Cette stratégie de recherche nous a permis d'identifier 373 études pertinentes.

Recueil des données Une panoplie variée de travaux a été examinée, ces travaux comprenant des essais contrôlés randomisés, des études de cohorte prospectives, des revues systématiques, des enquêtes cas-témoins, des enquêtes transversales et des études portant sur les mécanismes d'action. Le recueil des données a été effectué par un des auteurs.

Synthèse des données Les données disponibles issues de l'épidémiologie et de la recherche fondamentale sont, à divers degrés, en faveur de l'existence d'associations indépendantes entre ces 4 possibles facteurs de risque et les maladies vasculaires dues à l'athérosclérose. Il y a, cependant, relativement peu de données concernant le rendement additionnel qui pourrait être apporté par le dépistage de ces facteurs aux stratégies d'évaluation globale du risque validées actuellement utilisées. De plus, il existe peu d'études d'intervention contrôlées qui aient évalué des thérapies éprouvées de réduction du risque dans une population ciblée en fonction de ces facteurs ou qui aient évalué spécifiquement le traitement de ces facteurs par les thérapies actuellement disponibles. Le pouvoir des principaux facteurs de risque établis pour expliquer la survenue d'un événement cardio-vasculaire a été systématiquement sous-estimé.

Conclusions Bien que la protéine C-réactive, la lipoprotéine (a), le fibrinogène et l'homocystéine soient des facteurs associés à un risque cardio-vasculaire, leur utilisation optimale en dépistage systématique, et pour quantifier le risque, reste à déterminer.

JAMA 2003; 290: 932-940.

www.jama.com

le de distinguer, parmi les individus à risque de base modéré, ceux qui pourraient bénéficier d'une stratégie agressive de réduction du risque. Il peut donc être justifié d'avoir des tests complémentaires pour faciliter la prévision du risque chez ces individus.

Ces dernières années, un certain nombre de nouveaux marqueurs ou facteurs de risque possibles ont été proposés pour devenir des facteurs prédictifs importants de l'athérosclérose et de ses complications (voir Encadré). Notre travail met l'accent sur 4 importants facteurs prédictifs de risque émergents: la protéine C-réactive (CRP), la lipoprotéine (a) [Lp (a)], le fibrinogène et l'homocystéine. Ces 4 facteurs ont été sélectionnés pour plusieurs raisons: il existe des arguments importants en faveur de leurs capacités prédictives, les maladies cardio-vasculaires prématurées

ont une base génétique, nous disposons de traitements pour modifier ces facteurs et/ou ils sont le sujet d'essais cliniques achevés ou en cours (voir Tableau).

MÉTHODES

Nous avons fait une recherche, dans la base de données Medline, d'articles parus entre janvier 1990 et janvier 2003, en utilisant les

Affiliations des auteurs: Population Health Research Institute et Department of Medicine, Faculty of Health Sciences, McMaster University, Hamilton, Ontario.

Correspondance: Sonia S. Anand, MD, PhD, FRCP, Department of Medicine, Faculty of Health Sciences, McMaster University, 1200 Main St W, HSC — Rm 3X28, Hamilton, Ontario, Canada L8N 3Z5 (e-mail: anands@mcmaster.ca).

Rédacteur de la section Cardiologie clinique: Michael S. Lauer, MD, Contributing Editor.

termes suivants: *atherosclerosis* (athérosclérose), *cardiovascular disease* (maladies cardiovasculaires), *risk factors* (facteurs de risque), *prevention* (prévention), *screening* (dépistage), *C-reactive protein* (protéine C-réactive), *lipoprotein (a)* (lipoprotéine a), *fibrinogen* (fibrinogène) et *homocysteine* (homocystéine). Des comptes-rendus de conférences, des recueils de résumés, les bibliographies d'articles et d'ouvrages pertinents, ainsi que des dossiers personnels, ont été consultés afin d'identifier des articles complémentaires. Nous avons sélectionné des mises au point et des travaux originaux sur l'épidémiologie de l'athérosclérose et sur les associations existant entre les facteurs de risque nouveaux et traditionnels et le risque vasculaire. Une panoplie variée de travaux a été examinée, ces travaux comprenant des essais contrôlés randomisés, des études de cohorte prospectives, des revues systématiques, des enquêtes cas-témoins, des enquêtes transversales et des études portant sur les mécanismes d'action. Le recueil des données a été effectué par un des auteurs (D.G. Hackam). Pour cet exposé, nous nous sommes concentrés sur les évaluations de la signification clinique et de la valeur prédictive additionnelle de 4 facteurs de risques potentiels, par comparaison avec les outils de prédiction du risque validés et bien établis, tels que le score de risque de Framingham (SRF).³

RÉSULTATS

Protéine C-réactive

La protéine C-réactive (CRP) est un réactant de la phase aiguë circulant, dont la concentration est plusieurs fois augmentée durant la réponse inflammatoire, en cas de blessure tissulaire ou d'infection.¹⁰ La CRP est synthétisée principalement dans le foie et sa libération est stimulée par l'interleukine 6 (IL-6) et par d'autres cytokines pro-inflammatoires. On s'est fortement intéressé ces dernières années à cette protéine en tant que facteur biologique prédictif prometteur de l'athérosclérose.¹¹ Ceci provient en partie d'une récente modification de pensée sur la pathogénie de l'athérosclérose, pathologie principalement considérée jusque-là comme due à une accumulation de lipides amorphes. Il est maintenant largement admis que l'inflammation est au centre de chaque étape du processus athérosclérotique, depuis son point de départ jusqu'à la rupture de la plaque athérosclérotique, cette dernière étant l'événement fondamental à l'origine des syndromes coronaires aigus.¹² Le processus inflammatoire local peut, en particulier, déclencher l'apparition d'un événement vasculaire en favorisant l'instabilité de la plaque.¹³

Un ensemble grandissant de travaux suggère que même de petites augmentations de la CRP, au sein de valeurs normales, sont prédictives de futurs événements vasculaires chez des individus asymptomatiques, en bonne santé apparente.¹⁴ Danesh et coll.¹⁵ ont récem-

ment rapporté une méta-analyse de 14 études prospectives à long terme évaluant la CRP et le risque d'infarctus du myocarde non léthal ou de décès par maladie coronarienne. L'analyse comprenait 2557 sujets ayant un âge moyen de 58 ans au démarrage des études, le suivi moyen étant de 8 ans. Le risque relatif ajusté combiné de développer une maladie coronarienne chez les sujets ayant des taux de départ de CRP situés dans la zone haute, par rapport à ceux ayant des taux de départ situés dans la zone basse (l'ensemble des taux étant réparti en 3 groupes, avec une zone haute, une zone moyenne et une zone basse) a été de 1,9 (intervalle de confiance [IC] à 95 %: 1,5 - 2,3). Toutes les études composant cette méta-analyse avaient pratiqué un ajustement sur l'âge, le sexe, le tabagisme et d'autres facteurs importants de risque vasculaire.

Les capacités prédictives de la CRP semblent s'étendre également aux patients porteurs d'une maladie vasculaire préexistante. Un certain nombre d'études prospectives ont démontré que la CRP est prédictive de la récurrence d'événements et/ou d'une augmentation de la mortalité chez les patients ayant fait un accident ischémique cérébral,¹⁶⁻¹⁸ un syndrome coronarien aigu,¹⁹⁻²¹ ou ayant un angor stable chronique,^{22,23} ou une artériopathie périphérique.^{24,25} Un taux élevé de CRP avant une intervention coronarienne percutanée laisse également présager un pronostic plus défavorable,²⁶⁻²⁸ la même constatation ayant été faite chez des patients ayant subi un pontage aortocoronarien.²⁹ La protéine C-réactive est corrélée à la présence d'une obésité abdominale et un taux élevé de cette protéine est prédictif du risque de développer un diabète de type 2.³⁰⁻³² La valeur prédictive de la CRP s'ajoute à celle de plusieurs marqueurs de remplacement de l'athérosclérose, en particulier l'épaisseur intima-média carotidienne, le taux de calcium coronarien et l'existence d'un syndrome métabolique.³³⁻³⁵

Il est difficile de savoir si la CRP est un marqueur ou un médiateur de l'inflammation. Il existe des arguments permettant de penser que la CRP joue peut-être un rôle direct dans la pathogénie de l'athérosclérose. La protéine a une régulation positive marquée dans les plaques d'athérome,³⁶ dans lesquelles elle peut favoriser la capture du cholestérol des LDL (*low-density lipoprotein*, lipoprotéines de basse densité) par les macrophages, étape-clé de l'athérogénèse.³⁷ La protéine C-réactive peut également induire l'expression de molécules d'adhérence intercellulaire par les cellules endothéliales,²⁸ facilitant ainsi le recrutement de monocytes circulant vers les sites de plaques, et elle peut se lier dans le sérum au complément et activer celui-ci.³⁹ Ces effets semblent se produire par l'intermédiaire d'une sécrétion, induite par la CRP, d'endothéline 1 et d'IL-6.⁴⁰

Il existe, cependant, des limites importantes à l'intérêt que pourrait présenter la CRP

Encadré. Nouveaux facteurs de risque des maladies vasculaires dues à l'athérosclérose

Marqueurs de l'inflammation

Protéine C-réactive (CRP)
Interleukines (par exemple, l'IL-6)
Protéine amyloïde A sérique
Molécules d'adhérence vasculaire et cellulaire
Ligand-CD40 soluble
Compte des leucocytes

Marqueurs de thrombose/d'hémostasie

Fibrinogène
Antigène du facteur de von Willebrand
Inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1)
Activateur tissulaire du plasminogène
Facteurs V, VII, et VIII
D-dimère
Fibrinopeptide A
Fragment de prothrombine 1,2

Facteurs liés aux plaquettes

Agrégation plaquettaire
Activité plaquettaire
Taille et volume plaquettaires

Facteurs liés aux lipides

LDL petites et denses
Lipoprotéine (a)
Remnants de lipoprotéines
Apolipoprotéines A1 et B
Sous-types de lipoprotéines de haute densité
LDL oxydées

Autres facteurs

Homocystéine
Phospholipase A 2 associée aux lipoprotéines
Microalbuminurie
Résistance à l'insuline
Génotype du PAI-1
Génotype de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
Génotype de l'ApoE
Agents infectieux : cytomégalo virus, *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, virus Herpes simplex
Facteurs psychosociaux

comme outil d'évaluation globale du risque.^{41,42} La CRP, en particulier, a une mauvaise spécificité quand une pathologie inflammatoire coexiste⁴³ (par exemple, une polyarthrite rhumatoïde, une affection pulmonaire chronique ou une infection) et les données qui la concernent sont rares en dehors de la population blanche. De plus, la CRP est fortement corrélée à d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire tels que le fibrinogène; dans les études examinant le supplément de valeur prédictive apporté par la CRP, son indépendance par rapport au fibrinogène n'a pas été démontrée.⁴⁴ Il a, par exemple, été montré, chez des patients ayant une maladie vasculaire établie, que le fibrinogène, mais pas la CRP, était un facteur prédictif indépendant et significatif de récurrence

LES NOUVEAUX FACTEURS DE RISQUE D'ATHÉROSCLÉROSE

d'un événement cardio-vasculaire, après ajustement sur les facteurs de risque traditionnels.⁴⁵ Nous n'avons eu connaissance que d'une seule étude ayant comparé officiellement le supplément de valeur prédictive apporté par la CRP à celle d'un modèle de prévision du risque établi (le SRF).¹⁴ Dans cette dernière analyse, les auteurs ont montré que la CRP demeure un facteur prédictif de risque cardio-vasculaire après ajustement sur le SRF, bien que l'importance du risque ait été diminuée après l'ajustement. La valeur prédictive supplémentaire apportée par la CRP aux facteurs de Framingham peut avoir été surestimée étant donné que le modèle n'était ajusté ni sur l'indice de masse corporelle, ni sur la quantité de graisse abdominale ni sur le niveau d'activité physique, 3 facteurs qui sont significativement corrélés à la CRP. En outre, dans cette importante étude prospective de cohorte, les covariables, telles que la pression artérielle, la consommation de tabac et le diabète, n'étaient pas mesurées par les investigateurs, mais rap-

portées par les patients eux-mêmes, ce qui est susceptible d'entraîner une sous-estimation de l'influence de ces facteurs sur le risque vasculaire.⁴⁶

Des analyses rétrospectives effectuées sur des sous-groupes ont soulevé la possibilité que les statines et l'aspirine (qui diminuent les taux de CRP) pourraient conduire à diminuer les taux d'événements cardio-vasculaires même chez les patients sans hyperlipidémie manifeste.^{47,48} Certains investigateurs soutiennent de plus qu'une stratégie de dosage de la CRP en vue d'un traitement ciblé de statines, en prévention primaire des maladies cardio-vasculaires, chez les patients n'ayant pas d'hyperlipidémie manifeste, pourrait être rentable en terme de coût-efficacité.⁴⁹ Cependant, bien que plusieurs essais cliniques prospectifs soient en cours, il n'y en a aucun, à ce jour, qui ait établi que de cibler les patients ayant des taux élevés de CRP diminuait les taux d'événements vasculaires ou qui ait évalué si les interventions ayant pour objectif d'abaisser les taux

de CRP se traduisaient par une réduction du risque vasculaire.⁵⁰

Lipoprotéine (a)

La lipoprotéine (a) est une particule de type LDL, dans laquelle une fraction d'apolipoprotéine (a) [apo (a)] est liée par un pont disulfure à l'apo B-100.⁵¹ Les concentrations de Lp (a) sont fortement déterminées génétiquement et varient de manière importante entre les individus selon la taille des isoformes d'apo (a); inversement, les taux de Lp (a) varient peu avec l'alimentation ou l'exercice physique, contrairement à d'autres lipoprotéines comme les LDL ou les HDL (*high-density lipoprotein*, lipoprotéines de haute densité).⁵² Le large éventail de taux plasmatiques de Lp (a) rencontré au sein d'une population est due en grande partie à la variabilité du nombre de répétitions du motif kringle 4 similaire à celui du plasminogène et au fait qu'il existe une corrélation inverse entre le nombre de répétitions

Tableau. Caractéristiques de 4 facteurs de risque émergents de maladies vasculaires dues à l'athérosclérose*.

Facteur de risque	Propriétés chimiques	Site de synthèse	Fonction biologique	Facteur modulant		Prévision du risque†	
				Facteur d'augmentation	Facteur de diminution	Globale	Additionnelle
CRP	Protéine pentamérique	Foie	Impliquée dans l'immunité innée Réactant de la phase aiguë	Inflammation	Perte de poids	Forte	Moyenne
				Tabac	Activité physique		
				THS (œstrogène + progestatif)	Statines Fibrates		
Lipoprotéine (a)	Particule de type LDL Homologie avec le plasminogène 34 allèles différents	Foie	Réactant de la phase aiguë	Inflammation	Acide nicotinique	Moyenne	Inconnue
				Facteurs génétiques	THS (œstrogène + progestatif)		
					Facteurs génétiques		
Fibrinogène	Glycoprotéine sérique	Foie	Clivé par la thrombine pour former la fibrine Réactant de la phase aiguë	Inflammation	Arrêt du tabac	Moyenne	Minime
				Tabac	Fibrates		
				Age	Acide nicotinique		
					Exercice physique		
Homocystéine	Sous-produit d'acide aminé Converti en cystéine et/ou en méthionine	Intracellulaire	Pas de rôle biologique connu	Insuffisance rénale	Apport en acide folique/ vitamine B ₆ , vitamine B ₁₂	Moyenne	Minime
				Hypothyroïdie	Facteurs génétiques		
				Déficit en acide folique/vitamine B ₆ , vitamine B ₁₂			
				Méthotrexate			
				Facteurs génétiques			

Abréviations : LDL = lipoprotéines de basse densité ; THS = traitement hormonal substitutif de la ménopause.

* Nous ne savons pas si le traitement spécifique de ces facteurs réduit le risque de maladie vasculaire par athérosclérose.

† Prévision globale du risque : minime signifie que les données indiquant que le facteur est prédictif, de façon indépendante, du risque cardio-vasculaire sont limitées (c'est-à-dire que les données proviennent d'enquêtes cas-témoin/transversales et/ou sont rétrospectives) ; moyenne signifie que les données indiquant que le facteur est prédictif, de façon indépendante, du risque cardio-vasculaire sont d'importance moyenne (c'est-à-dire que les données proviennent d'études longitudinales, prospectives, à long-terme) ; forte signifie que les données indiquant que le facteur est prédictif, de façon indépendante, du risque cardio-vasculaire sont importantes et constantes (c'est-à-dire que les données proviennent de multiples études prospectives). Prévision additionnelle du risque : fait référence à une valeur prédictive du facteur de risque s'ajoutant à celle d'un modèle validé de prévision du risque, tel que le score de risque de Framingham.

du type 2 du motif kringle 4 dans le gène de l'apo (a) et les taux plasmatiques de Lp (a).⁵³ La fonction biologique de la Lp (a) est toujours mal connue, mais il existe des arguments importants permettant de penser que ses rôles phylogénétiques peuvent avoir été de répondre à des atteintes tissulaires et à des lésions vasculaires, d'empêcher les agents infectieux pathogènes de pénétrer dans les cellules, et de favoriser la cicatrisation des blessures.⁵⁴

La lipoprotéine (a) est un réactant de la phase aiguë; sa concentration est multipliée par plus de 2 en réponse à la cytokine pro-inflammatoire IL-6.⁵⁵ La lipoprotéine (a) se lie fortement aux cellules endothéliales, aux macrophages, aux fibroblastes et aux plaquettes, ainsi qu'à la matrice sous-endothéliale; à ce niveau, elle peut favoriser la prolifération de cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins et le chimiotactisme des monocytes humains.⁵⁶⁻⁵⁸ Cependant, le plus important de ses rôles présumés dans l'athéromatose est peut-être d'inhiber la fibrinolyse du caillot aux sites d'atteintes tissulaires. En raison de l'exceptionnelle ressemblance de sa structure avec celle du plasminogène, on pense que la Lp (a) rentre en compétition avec ce dernier pour se lier aux récepteurs du plasminogène, au fibrinogène et à la fibrine.⁵⁹ La lipoprotéine (a) peut aussi induire la production de l'inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène (principal inhibiteur du système fibrinolytique) et peut inhiber la sécrétion de l'activateur tissulaire du plasminogène par les cellules endothéliales.^{60,61}

En raison de ces propriétés, et également de sa capacité à être une source importante de cholestérol pour les sites d'atteinte vasculaire (le cholestérol représente presque 40 % de sa masse), on pense que la Lp (a) est une lipoprotéine hautement athéromatogène; les données épidémiologiques sont nettement en faveur de cette hypothèse, quoiqu'il existe plusieurs exceptions notables.^{62,63} Une récente méta-analyse de 27 études prospectives ayant un suivi moyen de 10 ans a montré un risque relatif combiné de 1,6 (IC à 95 % : 1,4 - 1,8) pour les sujets dont les taux de départ de Lp (a) se situaient dans la zone haute par comparaison avec ceux dont les taux de départ se situaient dans la zone basse (l'ensemble des taux étant répartis en 3 groupes, avec une zone haute, une zone moyenne et une zone basse).⁶⁴ Cette association n'était pas diminuée après ajustement sur les facteurs de risque traditionnels. De plus, il est possible qu'un taux de Lp (a) élevé soit particulièrement nuisible en présence de taux élevés de LDL, de diabète, de taux bas de HDL, d'hypertension artérielle, d'hyperhomocystéinémie ou de concentrations élevées de fibrinogène.⁶⁵⁻⁶⁸

Néanmoins, l'utilisation de la Lp (a) comme outil de dépistage se heurte à certaines limites. Il n'existe aucune méthode standardisée et universellement acceptée pour la détermination de la Lp (a). Cependant, un groupe

de travail de l'*International Federation of Clinical Chemistry*, après avoir démontré l'inexactitude des valeurs de Lp (a) déterminées par des méthodes sensibles à la taille de l'apo (a), a récemment recommandé une mise en application large d'un matériel de référence proposé pour le dosage de la Lp (a), ce matériel ayant été validé comme n'étant pas affecté par l'hétérogénéité dans la taille de l'apo (a).⁶⁹ Les concentrations de lipoprotéine (a) ne sont pas modifiées par la plupart des traitements disponibles abaissant les taux de lipides, à l'exception de l'acide nicotinique à fortes doses qui est souvent mal toléré.⁷⁰ Ceci rend difficile la démonstration que la Lp (a) joue un rôle direct dans les maladies vasculaires, et il n'a jamais été effectué d'étude d'intervention contrôlée à large échelle pour évaluer les relations entre une réduction de la Lp (a) et des critères cardio-vasculaires sévères. Enfin, la valeur prédictive de la mesure de Lp (a) qui pourrait s'ajouter à celle des méthodes de dépistage classiques pour l'évaluation globale du risque n'a pas été officiellement étudiée.

Fibrinogène

Le fibrinogène est une glycoprotéine circulante qui agit à l'étape finale du processus de coagulation en réponse à une blessure tissulaire ou vasculaire.⁷¹ Son clivage par la thrombine aboutit à la production de fragments solubles de fibrine, qui sont les composants les plus abondants des caillots sanguins. À côté de son rôle dans la thrombose, le fibrinogène a un certain nombre d'autres fonctions qui lui confèrent une crédibilité biologique pour être un acteur possible de la maladie vasculaire. Ces fonctions sont : (1) la régulation de l'adhérence, du chimiotactisme et de la prolifération cellulaires⁷²; (2) la vasoconstriction au niveau des sites de blessures des parois vasculaires⁷¹; (3) la stimulation de l'agrégation plaquettaire⁷³; et (4) la détermination de la viscosité sanguine.⁷⁴ Le fibrinogène, comme la CRP, est un réactant de la phase active. La synthèse hépatique du fibrinogène peut être multipliée par 4 en réponse à des stimulations inflammatoires ou infectieuses.⁷⁵

Les données épidémiologiques sont en faveur d'une association indépendante entre des taux élevés de fibrinogène et la mortalité et la morbidité cardio-vasculaires. Deux méta-analyses récentes,^{73,76} portant respectivement sur 18 et sur 22 études prospectives à long terme, ont démontré des rapports de risque fortement significatifs sur le plan statistique chez les individus dont les taux de base de fibrinogène se situaient dans la zone haute par rapport à ceux dont les taux de base se situaient dans la zone basse (l'ensemble des taux de départ étant réparti en 3 groupes, avec une zone haute, une zone moyenne et une zone basse) (respectivement : rapport de risques : 1,8; IC à 95 % : 1,6 - 2,0, et odds ratio [OR] : 1,99; IC à 95 % : 1,85 - 2,13). D'autres

études ont démontré des associations entre le fibrinogène et l'accident ischémique cérébral.^{75,77,78} ainsi qu'entre le fibrinogène et les artériopathies périphériques,^{79,80} associations également largement indépendantes des facteurs de risque classiques.

Il a été montré que plusieurs autres facteurs, en dehors de l'inflammation, modulent les taux de fibrinogène. La consommation de tabac et l'arrêt de cette consommation sont associés, respectivement, à une augmentation et à une diminution d'environ 0,15 g/l du fibrinogène plasmatique.⁸¹ De plus, il existe une relation dose-effet entre le nombre de cigarettes fumées et le taux de fibrinogène.⁸² Les taux de fibrinogène ont tendance à être plus élevés chez les patients diabétiques, hypertendus, obèses ou à mode de vie sédentaire.⁷⁶ Les fibrates et l'acide nicotinique abaissent les taux de fibrinogène (en plus des paramètres lipidiques), tandis que les statines et l'aspirine n'ont pas cet effet.⁸³ Un essai contrôlé randomisé récemment achevé a examiné les effets du bézafibrate (400 mg/jour) sur les taux d'événements cardio-vasculaires chez 1568 patients atteints d'une artériopathie périphérique. Malgré une réduction de 13 % du fibrinogène (ainsi qu'un effet favorable sur les lipides sériques, particulièrement sur les triglycérides), il n'y a eu aucune réduction ni de l'incidence des événements coronaires ni de celle des accidents vasculaires cérébraux. D'autres essais cliniques sont nécessaires avant que l'on puisse déterminer si le fibrinogène joue un rôle causal dans l'athéromatose ou s'il est simplement un indicateur de gravité de dégâts vasculaires en cours de formation. Enfin, nous n'avons trouvé qu'une seule étude examinant le rendement additionnel du dépistage du fibrinogène et le comparant à un schéma valide tel que le SRF.⁸⁵ Bien qu'un taux de fibrinogène élevé soit resté un facteur prédictif indépendant d'événements cardio-vasculaires après ajustement sur le SRF, dans la mesure où cette étude avait inclus une cohorte de sujets à haut risque, suivis en prévention secondaire dans un centre médical de prévention vasculaire, la possibilité d'un biais de sélection et une causalité inverse ne peuvent être exclus.

Homocystéine

L'homocystéine est un acide aminé soufré hautement réactif, qui est un sous-produit du métabolisme de l'acide aminé essentiel méthionine.⁸⁶ Les cellules métabolisent à nouveau l'homocystéine par différentes voies possibles, impliquant plusieurs enzymes distinctes; ces enzymes utilisent de manière variée, comme substrats ou cofacteurs, des vitamines du groupe B, à savoir l'acide folique, la cobalamine (vitamine B₁₂) et la pyridoxine (vitamine B₆).⁸⁷

Dans les années 1960 et 1970, il a été décrit 3 différentes erreurs innées du métabolisme de l'homocystéine impliquant ces enzymes (homocystinuries homozygotes).^{88,89} Les indi-

vidus homozygotes pour ces mutations ont en commun des taux extrêmement élevés d'homocystéine dans le sang et les urines; une thrombose artérielle ou veineuse se produit avant l'âge de 30 ans chez la moitié des personnes affectées par la maladie.⁸⁷ Ce risque peut être notablement diminué par l'administration de vitamines B à hautes doses, qui abaissent partiellement les taux d'homocystéine, ramenant ceux-ci vers la zone de normalité.^{90,91}

Il a été émis l'hypothèse que des élévations moyennes à modérées d'homocystéine dans la population générale prédisposeraient à l'athérosclérose de la même manière que les facteurs de risque classiques. Ceci est important à considérer car nous disposons d'un traitement peu coûteux, sûr et efficace pour abaisser les taux d'homocystéine (vitamines du groupe B).⁹² Des études sur son mécanisme d'action ont démontré que l'homocystéine peut entraîner des lésions vasculaires en favorisant l'agrégation plaquettaire, le stress oxydatif, un dysfonctionnement endothélial, une hypercoagulabilité, une prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires et le stress du réticulum endoplasmique.^{86,87,93}

Une mutation courante du gène codant pour une des enzymes qui métabolisent l'homocystéine (la 5,10 méthylène-tétrahydrofolate réductase [MTHFR]) conduit à une augmentation modérée du taux d'homocystéine, de l'ordre de 25 %, particulièrement en cas d'apports insuffisants en folates.⁹⁴ Jusqu'à 15 % de la population caucasienne est homozygote pour ce variant MTHFR (C677T), fournissant ainsi un réservoir de sujets pour une expérimentation naturelle permettant de détecter les relations entre le génotype MTHFR anormal, des taux élevés d'homocystéinémie et la maladie vasculaire.⁸⁷ Récemment, 2 vastes méta-analyses^{95,96} étudiant le polymorphisme C677T de la MTHFR ont confirmé de modestes, mais statistiquement significatives, augmentations du risque de cardiopathie ischémique chez les sujets homozygotes pour l'allèle mutant (TT) comparés aux homozygotes pour le gène sauvage (CC), avec des OR combinés de, respectivement, 1,21 (IC à 95 % : 1,06 – 1,39) et 1,16 (IC à 95 % : 1,05 – 1,28).

De nombreuses études d'observation ont également rapporté l'association entre les taux d'homocystéine et le risque vasculaire, à la fois dans la population générale et chez les patients déjà atteints d'une maladie vasculaire. Un certain nombre de méta-analyses tentant de résumer les données sont apparues ces dernières années.^{95,97-103} En général, les études longitudinales, prospectives, effectuées sur des populations en bonne santé ont apporté à l'existence d'une association entre homocystéine et MVA un soutien nettement plus faible que les enquêtes rétrospectives, cas-témoins et transversales. Cependant, de plus récentes méta-analyses ayant collecté des études prospectives en plus grand nombre et/ou ayant fait

une correction du biais de régression-dilution (la variabilité intra-individuelle des taux d'homocystéine au cours du suivi) ont montré, quant à elles, une association significative.^{95,97,98,102,103} Nous n'avons trouvé qu'une seule étude évaluant les capacités de prévision du risque du dosage d'homocystéine en tenant compte du SRF (le fibrinogène était également examiné).⁸⁵ Ainsi que nous l'avons déjà mentionné, cette étude était centrée spécifiquement sur une population à haut risque, déjà atteinte d'une MCV; de plus, dans les analyses longitudinales, seule la mortalité globale était rapportée (et pas la mortalité par causes spécifiques).

Pour savoir si l'homocystéine est un facteur causal dans la pathogénie de l'athérosclérose, si elle est liée à d'autres facteurs de confusion du risque cardio-vasculaire ou si elle est un indicateur d'une maladie vasculaire existante, il nous faut attendre les résultats d'un certain nombre de grands essais contrôlés randomisés évaluant les effets, sur certains critères cardio-vasculaires, de l'apport de vitamines abaissant les taux d'homocystéine.¹⁰⁴⁻¹⁰⁹ L'autorisation de la supplémentation des céréales en acide folique est susceptible de fausser les résultats des essais cliniques en Amérique du Nord, mais plusieurs études sont en cours dans des régions du monde où cette supplémentation n'est pas autorisée (par exemple, l'Australie et l'Europe).

Un essai réalisé chez des patients ayant subi une angioplastie coronaire a déjà été publié.¹¹⁰ Schnyder et coll. ont randomisé 205 patients au décours d'une angioplastie réussie, afin d'évaluer en double-aveugle, contre un placebo d'apparence similaire, un traitement de 6 mois associant acide folique, vitamine B₆ et vitamine B₁₂.¹¹⁰ Le risque de resténose a été réduit de 48 % à 6 mois dans le groupe prenant les vitamines (risque relatif: 0,52; IC à 95 % : 0,32 – 0,86); parallèlement, les taux d'homocystéine ont été réduits de 35 %. Après un suivi d'un an, il a été montré sur un groupe plus important (n = 553) de cette même étude¹¹¹ que ces résultats étaient durables et persistaient en moyenne 11 mois (malgré un arrêt de la prise de vitamines à 6 mois). Il n'y a eu cependant aucune réduction du nombre d'infarctus du myocarde et de décès. Il faut aussi noter que la resténose après angioplastie (qui implique une hyperplasie de l'intima) et l'athérosclérose sont 2 processus pathologiques différents, ce qui limite donc la généralisation de ces résultats aux autres patients vasculaires.¹¹² De plus, des données récentes provenant d'une autre étude contrôlée randomisée, portant sur 626 patients traités par vitamines B après une intervention coronaire percutanée, ont montré des taux augmentés de resténose et des effets indésirables cardiaques importants après 6 mois de suivi dans le groupe traité par vitamines.¹¹³

COMMENTAIRES

Il est nécessaire que des réponses soient apportées à un certain nombre de questions décisives, avant qu'un quelconque possible facteur de risque puisse être recommandé en dépistage systématique.¹¹⁴ En premier lieu, il faut que soit mis à disposition un test de laboratoire fiable, reproductible et standardisé, ayant été validé d'une manière prospective dans la population à laquelle il sera appliqué. Pour certains des facteurs examinés dans cet article, comme la Lp (a), cet objectif n'est pas encore atteint; pour d'autres, comme la CRP et l'homocystéine, des tests de laboratoire valides et précis sont désormais disponibles.^{115,116}

En deuxième lieu, il doit être démontré que le dosage de ce possible facteur de risque apporte un élément supplémentaire aux informations obtenues avec les méthodes actuelles de quantification du risque cardio-vasculaire. Un certain nombre de schémas d'évaluation globale sont disponibles actuellement pour les cliniciens, l'un des mieux validés étant le SRF.^{3,117,118} Ainsi que nous l'avons précédemment noté, nous n'avons trouvé qu'une seule étude pour la CRP,¹⁴ une seule pour l'homocystéine⁸⁵ et le fibrinogène,⁸⁵ et aucune pour la Lp (a) évaluant directement le rendement additionnel du dosage de ces facteurs apporté au SRF ou à d'autres méthodes couramment utilisées d'évaluation du risque.

Troisièmement, pour chaque facteur de risque présumé, il faut qu'il existe des essais contrôlés prospectifs démontrant que (1) cibler des individus ayant des taux élevés de ces différents facteurs de risque, pour effectuer des interventions éprouvées de réduction du risque, offre des avantages supplémentaires par rapport aux méthodes actuelles de thérapies ciblées (par exemple par le dépistage d'une hypercholestérolémie, d'un diabète ou d'une hypertension artérielle); ou (2) réduire sélectivement et spécifiquement le facteur de risque entraîne une réduction du nombre d'événements cardio-vasculaires sévères, tels que le décès, l'infarctus du myocarde non léta et l'accident vasculaire cérébral. Pour les marqueurs de risque étudiés ici, nous avons trouvé seulement 2 essais cliniques (les 2 évaluant l'homocystéine) présentant ce dernier critère.^{110,113} Nous savons cependant qu'un certain nombre d'études sont en cours, qui portent en particulier sur l'homocystéine et la CRP.^{90,119}

Quatrièmement, les caractéristiques diagnostiques de tout test de dépistage sont seulement applicables à la population qui a permis de les établir. La sensibilité et la spécificité d'un test peuvent varier selon la prévalence ou le degré de sévérité d'une maladie dans une population donnée.¹²⁰ Il est donc essentiel que des données prometteuses sur le dépistage d'un nouveau facteur de risque dans une population de prévention secondaire, par exemple, ne soient pas généralisées à des individus ayant des facteurs de risque vasculaires mais

asymptomatiques et en bonne santé apparente, et réciproquement dans le cas de la CRP. De plus, comme il est possible que chaque population soit hétérogène pour ce qui est des caractéristiques des patients, il est probable qu'on ne puisse pas déduire de ces études un seuil unique, pour chaque possible facteur de risque, qui soit adapté à tous les sous-groupes.

Une des raisons ayant poussé à rechercher des facteurs de risque originaux de MVA a été l'affirmation que seulement 50 % du risque d'athérosclérose peut être expliqué par les facteurs de risque classiques bien établis.^{121,122} Cette affirmation, cependant, ne semble reposer sur aucunes preuves solides. Dans le *Multiple Risk Factor Intervention Trial*, lors du suivi à long terme d'une cohorte de prévention primaire de quelque 356 222 personnes dépistées aux États-Unis, il a été montré que 92 % des décès par maladie coronaire pouvaient être expliqués par des taux non optimaux de cholestérol, de tension artérielle, de glycémie ou par la consommation de tabac.³ En outre, le pouvoir explicatif de la plus récente série d'équations provenant de l'étude de Framingham, qui dans une large mesure s'intéresse aux mêmes variables, est d'environ 75 à 77 %.³ Même ce chiffre est probablement une sous-estimation de la force véritable des facteurs de risque traditionnels, du fait de biais de régression-dilution, d'un effet de dilution substitutif et d'erreurs de classifications qui sont inhérents quand on utilise des seuils arbitraires pour des facteurs de risque qui sont des variables continues.^{121,123,124} Le pouvoir explicatif des facteurs de risque classiques de MVA est donc probablement supérieur à ce que l'on avait supposé précédemment.

Il existe d'autres avantages certains à utiliser une stratégie d'évaluation globale du risque plutôt que de se reposer sur la mesure d'un unique facteur de risque, que ce facteur soit classique ou original. Ceci a été revu en détail par Pasternak, qui cite un certain nombre de bénéfices importants.¹²⁵ L'utilisation d'un score de risque global (1) fait naître une prise de conscience que le risque est continu, nuancé et lié au poids d'ensemble des facteurs de risque; (2) facilite l'ajustement sur la sévérité des facteurs de risque composants individuels; (3) met l'accent sur le fait que le clinicien doit considérer son patient dans sa globalité et ne doit pas avoir son attention tournée à l'excès vers les facteurs de risques individuels, quand plusieurs facteurs de risque coexistent; (4) favorise l'utilisation de stratégies d'abaissement du risque basées sur des composantes multiples d'un risque propre à l'individu; et (5) sert de force de motivation et de formation, à la fois pour les patients et pour les cliniciens. Il doit être noté, en outre, qu'au sein de plusieurs populations étudiées précédemment, les taux des facteurs de risque classiques ne sont ni suffisamment reconnus ni suffisamment traités; il faudrait donc insister davantage sur le dépistage et le traitement des facteurs de risque tra-

ditionnels, étant donné la valeur éprouvée de leur dépistage et de leur traitement.^{9,126}

Il existe cependant plusieurs situations dans laquelle nous pourrions envisager de doser ces 4 nouveaux facteurs de risque, seuls ou associés: (1) chez les individus asymptomatiques ayant de forts antécédents familiaux de maladie vasculaire et qui n'ont en apparence pas d'augmentation des facteurs de risque traditionnels; (2) chez les patients atteints d'une maladie vasculaire prématurée sans facteur explicatif apparent; (3) chez les personnes atteintes d'une maladie vasculaire sévère ou récidivante en dépit d'une prise en charge optimale de tous les facteurs de risque classiques (à la fois par des actions visant à modifier le style de vie et par des traitements médicamenteux). Cependant, il faut noter qu'il n'y a actuellement aucunes preuves scientifiques de l'intérêt d'une réduction de ces nouveaux facteurs de risque. Pourtant, le rapport bénéfices/risques pourrait tout de même être très favorable (dans certains scénarios), étant donné l'innocuité de certains traitements (par exemple, les vitamines du groupe B) et la probabilité d'événements vasculaires ultérieurs. Si l'on considère le dosage de la CRP, nous approuvons les récentes recommandations d'un groupe d'experts associés de l'*American Heart Association* et des centres de surveillance et de prévention des maladies indiquant que l'application de mesures de prévention secondaire (soit au décours d'un syndrome coronaire aigu soit en traitement à long terme de l'athérosclérose) ne devrait pas dépendre de la détermination de la CRP, car de tels patients sont à très haut risque d'accident vasculaire ultérieur et devraient être traités d'une manière énergique sans tenir compte de leur taux de CRP.¹¹

CONCLUSION

Malgré les soutiens apportés par l'épidémiologie et la recherche fondamentale, des investigations plus poussées sont nécessaires avant que les dosages de la CRP, de la Lp (a), du fibrinogène et de l'homocystéine puissent être recommandés pour une utilisation large en préventions primaire et secondaire. La capacité explicative des facteurs de risque traditionnels a été sous-estimée et c'est peut-être en partie pour cette raison que la détection et la surveillance de ces risques majeurs ne sont pas optimales dans de nombreuses populations. Les cliniciens, les décideurs, les organisations de santé et les patients doivent fixer leur attention sur la réduction du poids global représenté par les facteurs de risque éprouvés et modifiables, y compris leurs déterminants en amont (par exemple, l'obésité), si l'on veut stopper la progression en plein essor des maladies cardiovasculaires.

Contributions des auteurs: *conception et schéma de l'étude:* Hackam, Anand.

Recueil des données: Hackam.

Analyse et interprétation des données: Hackam,

Anand.

Rédaction du manuscrit: Hackam, Anand.

Revue critique du manuscrit: Hackam, Anand.

Expertise statistique: Hackam, Anand.

Soutien administratif, technique ou matériel:

Hackam, Anand.

Supervision de l'étude: Anand.

Financement/Soutien: le Dr Anand a reçu le prix de la Canadian Institutes of Health Research — Clinician-Scientist Award.

BIBLIOGRAPHIE

- World Health Organization. *The World Health Report 2002*. Available at: <http://www.who.int/whr/en>. Accessibility verified July 16, 2003.
- Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1269-1276.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-1847.
- Keys A. Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. Cambridge, Mass: Harvard University Press; 1980.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-2497.
- The sixth report of the Joint National Committee on prevention, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med*. 1997;157:2413-2446.
- Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation*. 2002;106:388-391.
- Stamler J, Stamler R, Neaton JD, et al. Low risk factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA*. 1999;282:2012-2018.
- Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001;104:2746-2753.
- Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol*. 1983;34:141-212.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107:499-511.
- Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-126.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-1143.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347:1557-1565.
- Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analysis. *BMJ*. 2000;321:199-204.
- van Exel E, Gusselklo J, de Craen AJ, Bootsma van der Wiel A, Frolich M, Westendorp RG. Inflammation and stroke: the Leiden 85-Plus Study. *Stroke*. 2002;33:1135-1138.
- Di Napoli M, Papa F, Bocola V. Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. *Stroke*. 2001;32:133-138.
- Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 1999;30:981-985.
- Biasucci LM, Liuzzo G, Griolo RL, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation*. 1999;99:855-860.
- Tommasi S, Carluccio E, Bentivoglio M, et al. C-reactive protein as a marker for cardiac ischemic events in the year after a first, uncomplicated myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1999;83:1595-1599.
- Heeschen C, Hamm CW, Bruegger M, Simoons-Sel A. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 Anti-Platelet Therapy in Unstable Angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1535-1542.
- Zebrack JS, Muhlestein JB, Horne BD, Anderson JL. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:632-637.
- Zebrack JS, Anderson JL, Maycock CA, Horne BD, Bair TL, Muhlestein JB. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2002;89:145-149.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*. 1998;97:425-428.
- Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2001;285:2481-2485.
- Walter DH, Fichtlscherer S, Britten MB, et al. Statin therapy, inflammation and recurrent coronary events in patients following coronary stent

implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:2006-2012.

27. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2001;104:992-997.

28. Walter DH, Fichtlscherer S, Sellwig M, Auch-Schweik W, Schachinger V, Zeiler AM. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:839-846.

29. Milazzo D, Biasucci LM, Luciani N, et al. Elevated levels of C-reactive protein before coronary artery bypass grafting predict recurrence of ischemic events. *Am J Cardiol*. 1999;84:459-461, A9.

30. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes*. 2002;51:1596-1600.

31. Barzilay J, Abraham L, Heckbert SR, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes*. 2001;50:2384-2389.

32. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286:327-334.

33. Folsom AR, Aleksic N, Castellier D, Juneja HS, Wu KK. C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2002;144:233-238.

34. Park R, DeFranco R, Xiang M, et al. Combined use of computed tomography coronary calcium scores and C-reactive protein levels in predicting cardiovascular events in nondiabetic individuals. *Circulation*. 2002;106:2073-2077.

35. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003;107:391-397.

36. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2094-2099.

37. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*. 2001;103:1194-1197.

38. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000;102:2165-2168.

39. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:1386-1392.

40. Verma S, Li SH, Badierwa MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation*. 2002;105:1890-1896.

41. Kushner I, Sehgal AR. Is high-sensitivity C-reactive protein an effective screening test for cardiovascular risk? *Arch Intern Med*. 2002;162:867-869.

42. Weintraub WS, Harrison DG. C-reactive protein, inflammation and atherosclerosis: do we really understand it yet? *Eur Heart J*. 2000;21:958-960.

43. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001;103:1813-1818.

44. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analysis. *BMJ*. 2000;321:199-204.

45. Smeija M, Yusuf S, Lonn E, et al. Inflammatory markers and risk of subsequent cardiovascular events in the HOPE trial [abstract]. American Heart Association Scientific Sessions; November 11-14, 2001; Anaheim, Calif.

46. Lloyd-Jones DM, Levy D. C-reactive protein in the prediction of cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2003;348:1059-1061.

47. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973-979.

48. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1998;98:839-844.

49. Blake GJ, Ridker PM, Kuntz KM. Potential cost-effectiveness of C-reactive protein screening followed by targeted statin therapy for the primary prevention of cardiovascular disease among patients without overt hyperlipidemia. *Am J Med*. 2003;114:485-494.

50. Bhatt DL, Topol EJ. Need to test the arterial inflammation hypothesis. *Circulation*. 2002;106:136-140.

51. Milionis HJ, Winder AF, Mikhailidis DP. Lipoprotein (a) and stroke. *J Clin Pathol*. 2000;53:487-496.

52. Gaw A, Boerwinkle E, Cohen JC, Hobbs HH. Comparative analysis of the apo(a) gene, apo(a) glycoprotein, and plasma concentrations of Lp(a) in three ethnic groups: evidence for no common "null" allele at the apo(a) locus. *J Clin Invest*. 1994;93:2526-2534.

53. Kraft HG, Lingenhel A, Kochi S, et al. Apolipoprotein (a) kringle IV repeat number predicts risk for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:713-719.

54. Lippi G, Guidi G. Lipoprotein(a): from ancestral benefit to modern pathogen? *QJM*. 2000;93:75-84.

55. Craig VV, Leduc TB. Lipoprotein(a) and the acute phase response. *Clin Chim Acta*. 1992;210:231-232.

56. Pillarisetti S, Paka L, Obunike JC, Berglund L, Goldberg J. Subendothelial retention of lipoprotein(a): evidence that reduced heparan sulfate promotes lipoprotein binding to subendothelial matrix. *J Clin Invest*. 1997;100:867-874.

57. Grainger DJ, Kemp PR, Liu AC, Lawn RM, Metcalfe JC. Activation of transforming growth factor-beta is inhibited in transgenic apolipoprotein(a) mice. *Nature*. 1994;370:460-462.

58. Poon M, Zhang X, Dunsy KG, Taubman MB, Harpel PC. Apolipoprotein(a) induces monocyte chemotactic activity in human vascular endothelial cells. *Circulation*. 1997;96:2514-2519.

59. Loscalzo J. Lipoprotein(a): a unique risk factor for atherothrombotic disease. *Arteriosclerosis*. 1990;10: 672-679.

60. Li XN, Grenett HE, Benza RL, et al. Genotypespecific transcriptional regulation of PAI-1 expression by hypertriglyceridemic VLDL and Lp(a) in cultured human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:3215-3223.

61. Levin EG, Miles LA, Fless GM, et al. Lipoproteins inhibit the secretion of tissue plasminogen activator from human endothelial cells. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:438-442.

62. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein(a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA*. 1993;270:2195-2199.

63. Alfthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M, et al. Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis*. 1994;106:9-19.

64. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *Circulation*. 2000;102:1082-1085.

65. Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, et al. Relation of lipoprotein(a) as coronary risk factor to type 2 diabetes mellitus and low-density lipoprotein cholesterol in patients or=65 years of age (The Italian Longitudinal Study on Aging). *Am J Cardiol*. 2002;89:825-829.

66. Cantin B, Despres JP, Lamarche B, et al. Association of fibrinogen and lipoprotein(a) as a coronary heart disease risk factor in men (The Quebec Cardiovascular Study). *Am J Cardiol*. 2002;89:662-666.

67. von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Lipoprotein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:434-439.

68. Foady JM, Milberg JA, Robinson K, Pearce GL, Jacobsen DW, Sprecher DL. Homocysteine and lipoprotein(a) interact to increase CAD risk in young men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:493-499.

69. Marcovina SM, Albers JJ, Scnu AM, et al. Use of a reference material proposed by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine to evaluate analytical methods for the determination of plasma lipoprotein(a). *Clin Chem*. 2000;46: 1956-1967.

70. Carlson LA, Hamsten A, Asplund A. Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp(a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid. *J Intern Med*. 1989;226:271-276.

71. Herrick S, Blanc-Brude O, Gray A, Laurent G. Fibrinogen. *Int J Biochem Cell Biol*. 1999;31:741-746.

72. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med*. 1992;326:242-250.

73. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1477-1482.

74. Di Minno G, Mancini ML. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction. *Arteriosclerosis*. 1990;10:1-7.

75. Fey GH, Fuller GM. Regulation of acute phase gene expression by inflammatory mediators. *Mol Biol Med*. 1987;4:323-338.

76. Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1368-1377.

77. Tanne D, Benderski M, Goldbourt U, et al. A prospective study of plasma fibrinogen levels and the risk of stroke among participants in the bezafibrate infarction prevention study. *Am J Med*. 2001;111:457-463.

78. Folsom AR, Rosamond WD, Shahar E, et al. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Circulation*. 1999;100:736-742.

79. Fowkes FG. Fibrinogen and peripheral arterial disease. *Eur Heart J*. 1995;16(suppl A):36-40.

80. Lee AJ, Fowkes FG, Lowe GD, Connor JM, Rumley A. Fibrinogen, factor VII and PAI-1 genotypes and the risk of coronary and peripheral atherosclerosis. Edinburgh Artery Study. *Thromb Haemost*. 1999;81: 553-560.

81. Meade TW, Imeson J, Stirling Y. Effects of changes in smoking and other characteristics on clotting factors and the risk of ischaemic heart disease. *Lancet*. 1987;2:986-988.

82. Wilkes HC, Kelleher C, Meade TW. Smoking and plasma fibrinogen. *Lancet*. 1988;1:307-308.

83. Ernst E, Resch KL. Therapeutic interventions to lower plasma fibrinogen concentration. *Eur Heart J*. 1995;16(suppl A):47-52.

84. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ*. 2002;325:1139.

85. Acevedo M, Pearce GL, Kottke-Marchant K, Sprecher DL. Elevated fibrinogen and homocysteine levels enhance the risk of mortality in patients from a high-risk preventive cardiologic clinic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1042-1045.

86. Mangoni AA, Jackson SH. Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. *Am J Med*. 2002;112:556-565.

87. De Bree A, Verschuren WM, Kromhout D, Kluijtmans LA, Blom HJ. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacol Rev*. 2002;54:599-618.

88. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet*. 1985;37:1-31.

89. McCully KS. Homocystinuria, arteriosclerosis, methylmalonic aciduria, and methylenetetrahydrofolate deficiency: a key case revisited. *Nutr Rev*. 1992;50:7-12.

90. Yap S, Naughten ER, Wilcken B, Wilcken DE, Boers GH. Vascular complications of severe hyperhomocysteinemia in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: effects of homocysteine-lowering therapy. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26:335-340.

91. Kluijtmans LA, Boers GH, Kraus JP, et al. The molecular basis of cystathionine beta-synthase deficiency in Dutch patients with homocystinuria: effect of CBS genotype on biochemical and clinical phenotype and on response to treatment. *Am J Hum Genet*. 1999;65:59-67.

92. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. Homocysteine Lowering Trials' Collaboration. *BMJ*. 1998;316:894-898.

93. Werstuck GH, Lentz SR, Dayal S, et al. Homocysteine-induced endothelial reticulum stress causes dysregulation of the cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways. *J Clin Invest*. 2001;107:1263-1273.

94. Frost P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*. 1995;10:111-113.

95. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*. 2002;325:1202.

96. Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouten EG. MTHFR 677C>T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288:2023-2031.

97. Moller J, Nielsen GM, Tvedegaard KC, Andersen NT, Jorgensen PE. A meta-analysis of cerebrovascular disease and hyperhomocysteinemia. *Scand J Clin Lab Invest*. 2000;60:491-499.

98. Kelly PJ, Rosand J, Kistler JP, et al. Homocysteine, MTHFR 677C>T polymorphism, and risk of ischemic stroke: results of a meta-analysis. *Neurology*. 2002;59:529-536.

99. Ford ES, Smith SJ, Stroup DF, Steinberg KK, Mueller PW, Thacker SB. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a systematic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case-control studies. *Int J Epidemiol*. 2002;31:59-70.

100. Cleophas TJ, Hornstra N, van Hoogstraten B, van der MJ. Homocysteine, a risk factor for coronary artery disease or not? a meta-analysis. *Am J Cardiol*. 2000;86:1005-1009, A8.

101. Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Hennekens CH. Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: causal or casual? *Arch Intern Med*. 2000;160:422-434.

102. Bautista LE, Arenas IA, Penuela A, Martinez LX. Total plasma homocysteine level and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Clin Epidemiol*. 2002;55:882-887.

103. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288:2015-2022.

104. Spence JD, Howard VJ, Chambless LE, et al. Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) trial: rationale and design. *Neuroepidemiology*. 2001;20:16-25.

105. The VITATOPS (Vitamins to Prevent Stroke) Trial: rationale and design of an international, large, simple, randomised trial of homocysteine-lowering multivitamin therapy in patients with recent transient ischaemic attack or stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13:120-126.

106. MacMahon M, Kirkpatrick C, Cummings CE, et al. A pilot study with simvastatin and folic acid/vitamin B12 in preparation for the Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2000;10:195-203.

107. Manson JE, Gaziano JM, Spelsberg A, et al. A secondary prevention trial of antioxidant vitamins and cardiovascular disease in women: rationale, design, and methods. The WACS Research Group. *Ann Epidemiol*. 1995;5:261-269.

108. Bostom AG, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH. Power shortage: clinical trials testing the "homocysteine hypothesis" against a background of folate acidfortified cereal grain flour. *Ann Intern Med*. 2001;135:133-137.

109. Genest J, Jr, Audelin MC, Lonn E. Homocysteine: to screen and treat or to wait and see? *CMAJ*. 2000;163:37-38.

110. Schnyder G, Roffi M, Pin R, et al. Decreased rate of coronary revascularization after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med*. 2001;345:1593-1600.

111. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Hess OM. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B(12), and vitamin B(6) on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:973-979.

112. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:183-193.

113. Lange HW, Dambink J-H, Pasalay M, et al. Folate therapy increases in-stent restenosis: results from the Folate After Coronary Intervention Trial (FACIT). Presented at: American College of Cardiology 52nd Annual Scientific Meeting; Chicago, Ill, March 30, 2003.

114. Mosca L. C-reactive protein—do we screen or not to screen? *N Engl J Med*. 2002;347:1615-1617.

115. Lippi G, Guidi G. Standardization and clinical management of lipoprotein(a) measurements. *Clin Chem Lab Med*. 1998;36:5-16.

116. Whicher JT. BCR/IFCC reference material for plasma proteins (CRM 470). Community Bureau of Reference. International Federation of Clinical Chemistry. *Clin Biochem*. 1998;31:459-465.

117. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286:180-187.

118. Wallis EJ, Ramsay LE, Haq IU, Ghahramani P, Jackson PR. Is coronary risk an accurate surrogate for cardiovascular risk for treatment decisions in mild hypertension? a population validation. *J Hypertens*. 2001; 19:691-696.

119. Doshi SN, Moat SJ, McDowell IF, Lewis MJ, Goodfellow J. Lowering plasma homocysteine with folic acid in cardiovascular disease: what will the trials tell us? *Atherosclerosis*. 2002;165:1-3.

120. Moons KG, van Es GA, Deckers JW, Habbema JD, Grobbee DE. Limitations of sensitivity, specificity, likelihood ratio, and Bayes' theorem in assessing diagnostic probabilities: a clinical example. *Epidemiology*. 1997;8:12-17.

121. Magnus P, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics: time to end the "only-50%" myth. *Arch Intern Med*. 2001;161:2657-2660.

122. Beaglehole R, Magnus P. The search for new risk factors for coronary heart disease: occupational therapy for epidemiologists? *Int J Epidemiol*. 2002;31:1117-1122.

123. Clarke R, Shipley M, Lewington S, et al. Underestimation of risk associations due to regression dilution in long-term follow-up of prospective studies. *Am J Epidemiol*. 1999;150:341-353.

124. Law MR, Wald NJ, Wu T, Hackshaw A, Bailey A. Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: data from the BUPA study. *BMJ*. 1994;308:363-366.

125. Pasternak RC. Adjusting therapy to cardiovascular risk status. *Am J Med*. 1999;107(2A):315-335.

126. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases, part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation*. 2001;104:2855-2864.