

CARDIOLOGIE

Conférences scientifiques

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES

SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE

CARDIOLOGIE, ST. MICHAEL'S HOSPITAL,

UNIVERSITÉ DE TORONTO

Facteurs de risque inhabituels de coronaropathie

SALEEM KASSAM, MD ET DUNCAN STEWART, MD

En raison de l'augmentation de la prévalence de la coronaropathie, la médecine moderne attache une plus grande importance à la prédiction et à la modification des risques associés à cette affection. Dans des études menées auprès de grandes cohortes, on a mesuré les risques relatifs attribuables à divers états morbides. Les algorithmes de prédiction des risques, tels que le tableau des risques de Framingham, estiment le taux des accidents coronariens par rapport à une population de référence¹. Un article récent suggère la classification suivante (figure 1)² :

- **Les facteurs de risque indépendants majeurs** sont le tabagisme, le diabète sucré, un taux sérique élevé de cholestérol total, un faible taux de cholestérol HDL, l'hypertension et l'âge avancé.
- **Les facteurs prédisposants** ont un impact négatif sur les risques indépendants et comprennent l'obésité, l'obésité abdominale, l'inactivité physique, les antécédents familiaux de coronaropathie précoce, des caractéristiques ethniques et des facteurs psychosociaux.
- **Les facteurs conditionnels** sont associés aux risques de coronaropathie, bien que cette association puisse ou non être indépendante. Ceux-ci comprennent un taux sérique élevé de triglycérides (TG), les petites particules de LDL, la lipoprotéine(a) [Lp(a)], l'homocystéine sérique (HCY), les facteurs thrombotiques (tels que le fibrinogène) et les marqueurs de l'inflammation.

Cependant, cette classification pose quelques problèmes. On a observé qu'environ 50 % de tous les infarctus du myocarde (IM) surviennent chez des sujets qui ne présentent pas d'hyperlipidémie³. En outre, on estime qu'un tiers des survivants d'un infarctus ne présentent pas de facteurs de risque identifiables. Dans ce numéro de *Cardiologie – Conférences scientifiques*, nous examinons certains des facteurs de risque inhabituels associés à l'apparition de la coronaropathie et leur impact sur notre compréhension traditionnelle du risque.

Physiopathologie de l'athérosclérose et rupture de la plaque

La formation de la plaque d'athérome est un processus complexe. Elle se produit de nombreuses années avant l'apparition de la coronaropathie symptomatique et elle entraîne un certain nombre de réactions systémiques⁴. Après l'accumulation des particules de lipoprotéine dans l'intima, la prépondérance de molécules oxydatives favorise la libération de cytokines et l'attraction des cellules inflammatoires qui piègent les lipides et deviennent des cellules spumeuses. La transmission de signaux entraîne la libération d'effecteurs, tels que les métalloprotéinases de la matrice, et la migration des cellules musculaires lisses de la media à l'intima. La matrice extracellulaire est ensuite élaborée, puis il se produit une calcification et une fibrose, entraînant la formation d'une capsule fibreuse relativement acellulaire entourant un noyau riche en lipides. La rupture de la plaque et la thrombose subséquente sont associées à un certain nombre de caractéristiques comprenant la taille et la consistance de la lésion, les forces de cisaillement, la fonction endothéliale et le degré d'inflammation⁵.

L'altération de la fibrinolyse et la thrombose

PAI-1 et TPA

La formation du thrombus dans la région de la rupture de la plaque est contrôlée par le système fibrinolytique naturel. L'équilibre entre la formation et la dégradation de la fibrine est complexe, régulé étroitement, et peut expliquer les différences dans le degré et les conséquences de la rupture de la plaque dans les accidents coronariens. Les deux principaux inhibiteurs de la fibrinolyse sont l'inhibiteur-1 des activateurs du plasminogène (PAI-1) et l'antiplasmine α_2 . Le PAI-1 inhibe l'activité fibrinolytique de l'activateur du plasminogène tissulaire (TPA) lié à la fibrine et circulant. Plusieurs observations ont suggéré un lien entre les facteurs fibrinolytiques et les accidents coronariens⁶. On a démontré que

Division de cardiologie

Beth L. Abramson, MD
Wayne Batchelor, MD
Warren Cantor, MD
Luigi Casella, MD
Robert J. Chisholm, MD
Chi-Ming Chow, MD
Paul Dorian, MD
David Fitchett, MD
Michael R. Freeman, MD
Shaun Goodman, MD
Anthony F. Graham, MD
Robert J. Howard, MD
Stuart J. Hutchison, MD
Victoria Korley, MD
Anatoly Langer, MD (rédacteur)
Gordon W. Moe, MD
Juan Carlos Monge, MD
David Newman, MD
Trevor I. Robinson, MD
Duncan J. Stewart, MD (chef)
Bradley H. Strauss, MD

St. Michael's Hospital
30 Bond St.,
Suite 9-004, Queen Wing
Toronto, Ont. M5B 1W8
Télécopieur: (416) 864-5330

Les opinions exprimées sont exclusivement celles des membres de la division. Publié grâce à des subventions sans restrictions.

**SMH**
ST. MICHAEL'S HOSPITAL



Figure 1 : Facteurs de risque de coronaropathie¹

Majeur	Prédisposant
<ul style="list-style-type: none"> • Tabagisme • Tension artérielle élevée • Taux sérique de cholestérol total élevé (et LDL-C) • Faible taux sérique de HDL-C • Diabète sucré • Âge avancé 	<ul style="list-style-type: none"> • Obésité** • Obésité abdominale¹ • Inactivité physique¹ • Antécédents familiaux de cardiopathie ischémique précoce • Caractéristiques ethnique • Facteurs psychosociaux
	Conditionnel
	<ul style="list-style-type: none"> • Taux sérique élevé de triglycérides • Petites particules de LDL • Taux sérique élevé d'homocystéine • Taux sérique élevé de lipoprotéine(a) • Facteurs thrombotique (p. ex. fibrinogène) • Marqueurs de l'inflammation (p. ex. protéine C-réactive)

* Ces facteurs de risque sont définis comme des facteurs de risque majeurs par la Framingham Heart Study et l'AHA.

† Les poids du corps sont actuellement définis selon l'indice de masse corporelle de la façon suivante : poids normal : 18,5-24,9 kg/m²; surcharge pondérale : 25-29 kg/m²; obésité : > 30,0 kg/m² (classe I d'obésité : 30,0-34,9); classe II : 35,9-39,9; classe III ≥ 50 kg/m²). L'obésité abdominale est définie en fonction de la circonférence de la taille : hommes > 102 cm (40 in) et femmes > 88 (35 in).

les taux de PAI-1 augmentent chez les patients normoglycémiques ayant un taux élevé d'insuline (syndrome de résistance à l'insuline) et chez ceux atteints de diabète sucré de type 2, une association possiblement due à l'élévation des taux de triglycérides (TG)⁷. Les taux de PAI-1 sont plus faibles chez les femmes préménopausées et chez celles recevant une hormonothérapie substitutive. Ils sont accrus par l'angiotensine II, mais réduits par l'inhibition de l'ECA.

Sur la base d'observations cliniques, on a associé les taux élevés de PAI-1 à l'apparition d'un premier IM et à la progression de la coronaropathie chez les patients âgés de moins de 45 ans, ainsi qu'à la progression jusqu'à l'IM chez les patients atteints d'angor instable et présentant une coronaropathie de stade plus avancé⁸⁻¹⁰. Inversement, on pense que de faibles taux de PAI-1 ont un effet protecteur. Dans une étude¹¹, une valeur dont l'écart-type était de 1 au-dessus de la moyenne en ce qui concerne l'activité fibrinolytique plasmatique a permis de prédire une réduction de 40 % des accidents coronariens. Dans une cohorte prospective de 3000 patients atteints d'angor, suivis pendant deux ans, les taux d'activité du PAI-1 et de l'antigène du TPA étaient significativement plus élevés parmi les patients ayant présenté un accident coronarien que parmi ceux qui n'en ont pas présenté (mort/IM non mortel)¹². L'utilité du PAI-1 comme facteur prévisionnel d'accidents futurs est gravement compromise par un certain nombre de problèmes.

- Ces valeurs sont très difficiles à mesurer, nécessitant des techniques précises de phlébotomie et présentant de grandes variations circadiennes (taux plus élevés tôt le matin)¹³.

- Les associations sont confondues par la présence du syndrome de résistance à l'insuline, la plupart de la variation de l'activité du PAI-1 et de l'antigène du TPA étant liée à des paramètres métaboliques (TC, indice de masse corporelle (IMC), taux d'insuline), plutôt qu'aux variations du gène régissant le PAI-1^{7,14}.

Lipoprotéine (a)

La lipoprotéine (a) est une petite molécule comprenant une particule de LDL et un élément apo B-100 fixé à une protéine apo(a) qui entre en compétition avec le plasminogène en occupant les sites de liaison de la coagulation. Elle peut donc être thrombogène et un marqueur potentiel des accidents coronariens¹⁵. Dans la cohorte de Framingham, les taux élevés de Lp(a) étaient associés à une différence significative dans le temps écoulé jusqu'au premier accident sur une période de suivi de 16 ans. Après ajustement en fonction de l'âge, du statut concernant le tabagisme, de l'intolérance au glucose, de l'hypertension, de l'IMC et des anomalies lipidiques importantes, la présence de Lp(a) a augmenté le risque relatif d'IM, d'angine de poitrine et de tous les accidents coronariens à 1,9, 2,2 et 1,9, respectivement. Ces observations ont été corroborées dans plusieurs études prospectives importantes¹⁷⁻¹⁹.

Cependant, d'autres chercheurs ont effectué des observations contradictoires²⁰⁻²². Dans la Physicians Health Study, des hommes apparemment en bonne santé âgés de 40 à 84 ans ont été suivis pendant 5 ans en moyenne, sans que l'on puisse établir une corrélation entre la Lp (a) et les accidents coronariens. En outre, la Lp (a) est étroitement liée à d'autres risques de coronaropathie (LDL, HDL, tabagisme) et son taux varie considérablement parmi les groupes ethniques (les Afro-américains et les habitants de l'Asie méridionale ont des taux plus élevés)³. Une normalisation des mesures, des résultats ou des populations n'a pas été effectuée entre les études, et les analyses de toutes les données prospectives suggèrent que toute association dans une population générale entre la Lp (a) et la survenue d'accidents est faible³. Par conséquent, pour le dépistage de la population, on peut actuellement accorder peu d'importance à la Lp (a) en tant que marqueur des accidents coronariens.

Homocystéine

L'homocystéine (HCY) est un produit intermédiaire formé pendant le métabolisme de la méthionine, un acide aminé essentiel (figure 2)²³. Les taux sériques dépendent de diverses enzymes (incluant la cystathionine bêta-synthétase et la méthyltétrahydrofolate réductase) et de cofacteurs tels que le folate et les vitamines B₆ et B₁₂^{23,24}. Plusieurs études ont suggéré que la valeur médiane de la HCY pour un homme adulte est de 10 µmol/L²⁵. Les facteurs corrélés à un taux sérique

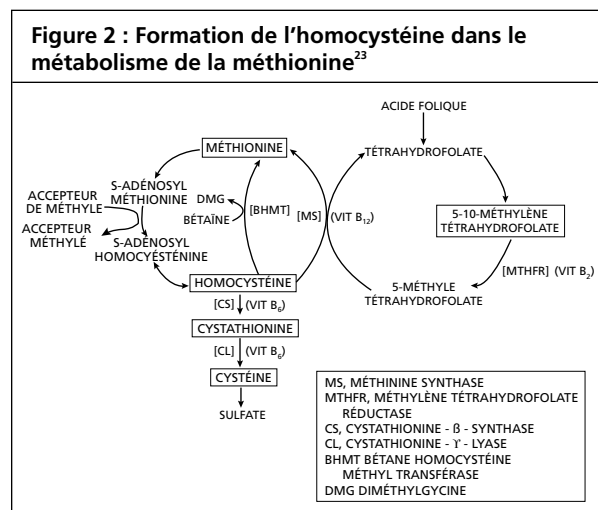
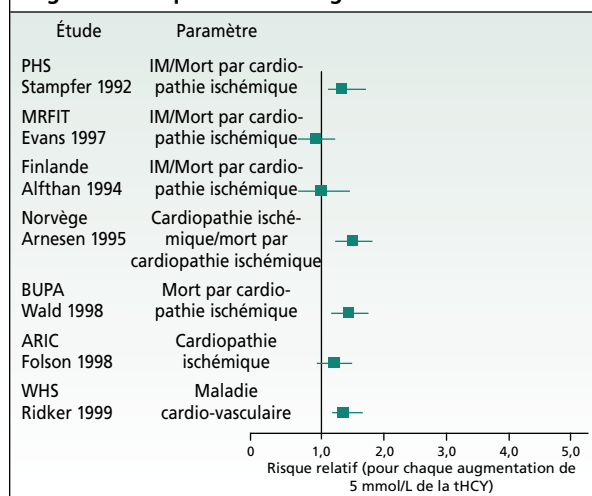


Figure 3 : Risque relatif d'augmentation de la HCY³

élevé de HCY comprennent : l'âge avancé, le sexe masculin, la consommation d'alcool, le tabagisme, l'insuffisance rénale, l'hypothyroïdie, le lupus érythémateux aigu disséminé, la transplantation, l'usage de corticostéroïdes et de cyclosporine. L'hyperhomocystinémie héréditaire se manifeste sous la forme d'athérosclérose sévère précoce^{26,27}. Bien que le mécanisme de l'athérosclérose accéléré ne soit pas clair, les mécanismes proposés associés à un risque accru de coronaropathie comprennent : la toxicité endothéliale, l'induction de la prolifération des cellules vasculaires du muscle lisse, l'altération de la production de monoxyde d'azote et l'augmentation de l'oxydation due aux particules de LDL.

Dans une méta-analyse d'études principalement cas-témoins, 14 des 17 articles appuyaient l'existence d'un lien entre des taux élevés de HCY et un risque accru de maladie vasculaire²⁸. En outre, les suppléments d'acide folique réduisent le taux de HCY et ont été associés à une diminution du nombre d'accidents parmi les patients présentant un taux élevé de HCY²⁹. Du point de vue de la population, on estime que 400 µmol par jour d'acide folique (s'il est efficace à 50 %) entraîneraient une baisse moyenne de 6 µmol/L de la HCY parmi la population et une baisse absolue de 4,4 % des décès par cardiopathie ischémique²⁸. Cependant, des études prospectives révèlent une relation beaucoup plus faible, avec une estimation globale du risque relatif pour chaque augmentation de 5 µmol/L du taux de HCY, de moins de 1,5 (figure 3)³.

L'incertitude en ce qui concerne le degré d'association entre le taux de HCY et les accidents coronariens peut s'expliquer à plusieurs niveaux. La plupart des études rétrospectives regroupaient des patients présentant des risques possibles d'accidents coronariens, et du fait que les taux de HCY augmentent après un IM et un accident cérébro-vasculaire, les études cas-témoins sont donc moins utiles. Comme avec les taux de Lp (a), la corrélation avec les accidents vasculaires ne peut être valide qu'à des taux très élevés de HCY, ce qui représente une petite portion de la population. Une augmentation des suppléments d'acide folique de 100 µmol par jour dans le pain et les céréales a été prescrite aux É.-U. depuis 1997. Cette mesure a entraîné une baisse de 10 % des taux moyens de HCY dans la population et une baisse de 50 % chez ceux dont le taux de HCY était moyennement élevé de telle façon qu'actuellement moins de 1 % de la population

présente un faible taux d'acide folique^{30,31}. Enfin, aucune stratégie thérapeutique n'a été correctement évaluée.

Malgré ces réserves, on a suggéré qu'il peut être raisonnable d'effectuer un dépistage chez les sujets à haut risque et chez ceux présentant des antécédents familiaux importants d'athérosclérose précoce ou d'autres maladies entraînant l'occlusion des artères, en particulier en l'absence d'autres facteurs de risque²³. En outre, chez les patients dont les taux de base d'homocystéine sont supérieurs à 10 µmol/L, une stratégie non démontrée consiste en un apport alimentaire complémentaire et/ou en l'administration d'une association de vitamines B₆ et B₁₂ et d'acide folique.

Autres facteurs hémostatiques

Facteur VII, fibrinogène

Plusieurs études prospectives portent sur la relation existant entre les facteurs de coagulation et le risque d'accidents coronariens. La Northwick Park Study a effectué le suivi de 1511 patients en bonne santé de sexe masculin et de race blanche, âgés de 40 à 64 ans, pendant 5 ans¹¹. Le risque d'accident cardio-vasculaire associé à une élévation de l'écart-type (ÉT) de 1, était de 62 %, 84 % et 43 % pour le facteur VII, le fibrinogène et le cholestérol total, respectivement. Il est important de noter qu'après correction des déséquilibres de base, l'association entre un futur accident coronarien et le cholestérol total n'était pas significative. Les conclusions de cette étude de petite envergure sont donc moins fiables.

Dans l'étude PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study), on a effectué le suivi d'une cohorte de 10 000 employés allemands en bonne santé pendant 8 ans³². L'âge moyen lors de la participation à l'étude était de 49 ans et 2780 hommes ont fait l'objet d'une évaluation prospective du taux de fibrinogène et du facteur VII. Dans une analyse univariée, on a noté une forte association entre l'élévation de base du taux de fibrinogène et un accident récurrent ($p < 0,001$), alors que pour le facteur VII, l'association était faible ($p = 0,023$). En outre, le facteur VII ajoutait un faible risque à celui du cholestérol-LDL.

L'étude ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) a été menée auprès de 14 477 patients en bonne santé, âgés de 45 à 64 ans, provenant de trois comtés aux États-Unis³³. Après une évaluation de base de la coagulation, la cohorte a fait l'objet d'un suivi prospectif afin que l'on détermine les décès par coronaropathie et les IM non mortels sur une période de 4 à 7 ans. Le risque futur était corrélé avec les taux initiaux de fibrinogène, du facteur von Willebrand et la numération leucocytaire. Le risque relatif ajusté en fonction de l'âge et de la race ainsi que du centre était significativement plus élevé entre les tertiles les plus bas et les plus élevés du fibrinogène (2,77 pour les hommes, 2,67 pour les femmes). Après ajustement en fonction du tabagisme, de l'hypertension, du diabète sucré et de l'inactivité physique, seul le fibrinogène était indépendamment associé à un accident coronarien et la mort.

De nombreux mécanismes peuvent être responsables de l'association existant entre un taux élevé de fibrinogène et les accidents coronariens^{34,35}. La fibrine se lie aux particules de LDL, stimule la prolifération des cellules musculaires lisses et est piégée par les cellules spumeuses. C'est une protéine de haut poids moléculaire, qui peut augmenter la coagulabilité du sang en augmentant sa viscosité. Le fibrinogène est formé de liaisons transversales au site du récepteur plaquettaire GP IIb/IIIa, favorisant l'aggravation et la propagation de plus

grands caillots de fibrine dont la lyse peut être plus difficile. Mises à part les propriétés de réactif en phase aiguë du fibrinogène, ses taux augmentent avec le temps dans de nombreuses affections, particulièrement en présence de nombreux facteurs de risque de coronaropathie (âge, hérédité, tabagisme, obésité, hypertension, hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie, diabète sucré, grossesse, ménopause et oestrogénothérapie substitutive). Inversement, ses taux diminuent avec l'exercice et la consommation modérée d'alcool. Dans une méta-analyse d'études examinant la relation avec la coronaropathie, on a signalé un ratio de risque de 1,8 pour les accidents coronariens entre les tertiles supérieur et inférieur du fibrinogène (IC à 95 %, 1,6-2,0)³⁶. Malheureusement, l'utilité du fibrinogène comme facteur de risque est limité par les associations confusionnelles avec le risque reconnu de coronaropathie, et l'absence de concordance ou de normalisation de la mesure du taux du fibrinogène. Des techniques de mesure plus récentes ont donné des résultats prometteurs³⁷. Bien que l'on ne connaisse pas d'agents qui réduisent les taux du fibrinogène, les stratégies thérapeutiques n'ont pas renforcé la confiance dans son association avec un risque de coronaropathie. Par exemple, une étude récente sur le traitement à l'aide de fibrate n'a pas montré une réduction des accidents vasculaires, malgré une réduction de 9 % du taux de fibrinogène³⁸.

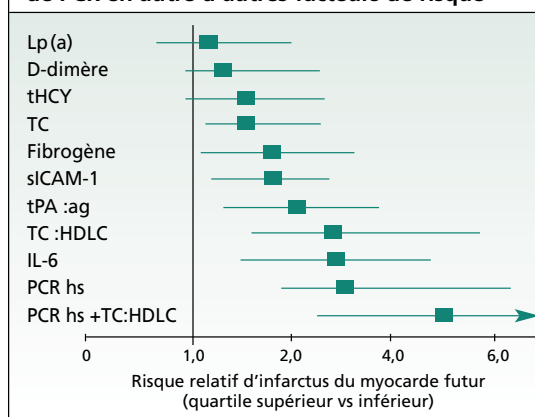
Marqueurs inflammatoires

Protéine C-réactive

L'inflammation joue un rôle dans toutes les phases de l'athérosclérose, y compris la rupture de la plaque et la thrombose³⁹. Bien que leur rôle dans l'apparition d'une pathologie athéroscléreuse ne soit pas clair, on a démontré que les molécules d'adhésion (molécules d'adhésion intracellulaires et vasculaires, ICAM-1, VCAM) permettent la fixation des monocytes à l'endothélium^{3,40}. L'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose des tumeurs (TNF) sont des cytokines puissantes. La protéine C-réactive (PCR) active le complément, et est associée à l'expression accrue du facteur tissulaire. Son taux augmente lorsque les cellules spumeuses ne peuvent pas digérer les lipides (Stewart DJ, communication personnelle, 2001)⁴¹. L'amyloïde-A sérique se lie aux particules HDL dans le sérum, et le fibrinogène participe à la coagulation. Récemment, des études prospectives bien menées ont démontré que l'inflammation précède l'apparition de la maladie clinique et peut servir de marqueur d'accidents futurs^{42,43}.

La PCR peut être le marqueur le plus utile de l'inflammation associée à la coronaropathie. En l'absence de lésion aiguë (où son taux augmente d'environ un facteur de 100), elle est utilisée comme marqueur pour l'inflammation chronique de faible degré⁴⁴. Contrairement au fibrinogène, les taux de PCR augmentent après une hormonothérapie substitutive, ce qui suggère un mécanisme différent. Les taux augmentent également en présence de tabagisme, mais plusieurs études ont démontré que la PCR a une valeur pronostique dans les syndromes coronariens aigus, l'IM aigu et après une angioplastie coronarienne⁴⁵⁻⁴⁹. Deux études suggèrent que les taux de PCR peuvent également refléter le fardeau de la maladie

Figure 4 : Risque relatif d'IM sur la base du taux de PCR en outre d'autres facteurs de risque³



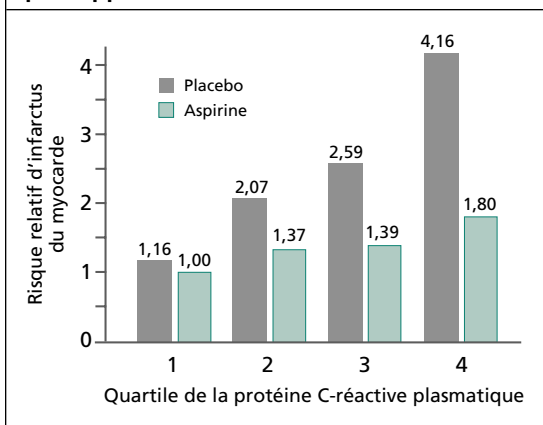
PCR hs = protéine C-réactive hautement sensible

athéroscléreuse, dans les circulations coronarienne et artérielle périphérique^{50,51}.

La Physicians Health Study fournit des données importantes sur le lien existant entre la PCR et la coronaropathie⁵². Les taux de base de PCR ont été mesurés chez 543 médecins en bonne santé (pas de coronaropathie, de maladie chronique ou de cancer) et comparés avec ceux d'un nombre égal de témoins appariés selon l'âge, le statut concernant le tabagisme et la durée du suivi (moyenne de 8 ans) effectué pour déterminer l'apparition éventuelle d'une cardiopathie ischémique (futur IM). Ceci a été réalisé dans le contexte d'une étude randomisée sur l'AAS et la bêta-carotène comme moyen de prévention primaire d'un accident coronarien. Le taux de PCR était hautement prédictif des accidents futurs après ajustements en fonction d'autres facteurs de risque de coronaropathie tels que l'IMC, le diabète sucré, l'hypertension, les antécédents familiaux, le cholestérol total, le cholestérol-HDL, les TG, la Lp(a), l'antigène du TPA, le fibrinogène et la HCY. La corrélation a été évaluée, sur la base du taux de PCR, avec un risque relatif de 1,0 à 2,6 pour le quartile le plus élevé de la PCR (>2,11, $p < 0,001$). On a constaté des résultats semblables parmi les femmes⁵³. L'association entre le taux de base de PCR et les accidents subséquents s'est maintenue pendant le suivi de 6 ans, avec un risque relatif de 1,5 pour chaque changement de quartile de la PCR. Il est important de noter que ce risque ajoutait une valeur prédictive au cholestérol total (figure 4)⁵⁴. Une méta-analyse d'études prospectives, dont la majorité étaient ajustées en fonction de l'âge, du sexe et du tabagisme, a révélé un risque relatif de 1,7 entre les trois premiers tertiles et les trois derniers tertiles de la PCR (IC à 95 %, 0,4-2,1)³⁶.

En outre, il existe des données indiquant que le traitement peut modifier le risque. Dans la Physicians Health Study américaine, on a observé une réponse progressive à l'AAS (325 mg tous les deux jours). La réduction du risque d'IM futur avec l'aspirine était de 13 % parmi ceux dont le taux de base de PCR était le plus bas, et de 55 % parmi ceux dont le taux était le plus élevé (figure 5)^{3,52}. Les données de l'étude CARE (Cholesterol and Recurrent Events) révèlent une interaction entre les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, l'inflammation et

Figure 5 : Réduction du risque avec l'aspirine par rapport à la PCR de base⁵²



les accidents subséquents⁵⁵. Parmi les patients dont le taux de cholestérol était moyen, le traitement à la pravastatine a significativement réduit les taux de PCR chez ceux qui présentaient ou non des signes manifestes de coronaropathie⁵⁶.

Dans l'évaluation des données à l'appui des risques inhabituels de coronaropathie, Ridker et ses collègues font les propositions suivantes :

- Les études devraient utiliser des conditions de dosage normalisées.
- Les études devraient démontrer un effet constant dans les cohortes prospectives.
- Les marqueurs utilisés dans les études devraient être un élément s'ajoutant aux taux de TC et de HDL.

Actuellement, seulement la PCR répond à ces critères. Parmi les facteurs de risque inhabituels de coronaropathie, la PCR peut se révéler être un facteur plus important que le cholestérol total pour prédire les accidents futurs et s'ajouter à celui-ci^{3,42}.

Points sur lesquels il faut être prudent pour interpréter les facteurs de risque inhabituels

On devrait souligner plusieurs points dans toute comparaison des facteurs de risque de coronaropathie. Le niveau de fiabilité d'une association doit être pris en considération. Les études transversales et les études cas-témoins présentent un biais au niveau de la constatation, ce qui rend difficile la détermination de la séquence des événements et de l'apparition du marqueur ou de la maladie en question. Bien que les études de cohortes surmontent ce problème, elle ne peuvent pas corriger les déséquilibres dans la distribution des facteurs associés à la maladie en question. Même parmi les études démographiques les plus importantes, les groupes spéciaux, tels que ceux atteints d'insuffisance rénale et de maladie comorbide, sont généralement sous-représentés. Les observations faites dans les études importantes ne reflètent pas adéquatement tous les groupes démographiques importants, tels que les groupes ethniques et les femmes, qui peuvent différer significativement en ce qui concerne le risque de base, limitant ainsi l'applicabilité de leurs conclusions. Enfin, les essais de traitement renforcent la relation causale entre les facteurs et la maladie. Cependant, ils ne sont pas effectués pour tous les marqueurs de risque inhabituels.

Les estimations traditionnelles du risque reposent sur les taux d'accidents qui changent lorsque de nouvelles modalités de traitement sont mises au point. En outre, les estimations du risque fondées sur la population sont moins précises aux valeurs extrêmes du risque de base. La plupart des estimations du risque s'appliquent à une période limitée. L'étude Framingham, l'une des plus importantes et des plus longues de son genre, fournit des estimations du risque sur 10 ans et les estimations du risque à vie pour les sujets plus jeunes nécessitent une extrapolation¹. Les estimations du risque pour les nouveaux marqueurs portent sur une période beaucoup plus courte. En outre, on peut remettre en question la valeur de ces marqueurs du risque, en l'absence de traitement efficace.

Résumé

Bien que les facteurs traditionnels de risque fournissent une estimation du risque de coronaropathie, leur valeur prédictive est limitée. Les facteurs inhabituels utilisés portent sur divers aspects du développement d'une pathologie athérogène, mais la plupart sont liés aux paramètres traditionnels. De nouveaux marqueurs de l'inflammation, en particulier la PCR, peut avoir une valeur pronostique additionnelle indépendante. Cependant, le mécanisme qui associe leur présence aux accidents coronariens n'est pas clair. Lorsque l'on aura établi une relation mécaniste, les essais thérapeutiques pourront avoir une certaine valeur en essayant de modifier l'état morbide.

Références :

1. 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(18):1837-1847.
2. Fuster V, Gotto AM, Jr. Risk reduction. *Circulation* 2000;102(20, Suppl 4):IV94-IV102.
3. Ridker PM. Novel risk factors and markers for coronary disease. *Adv Intern Med* 2000;45:391-418.
4. Libby P. Novel atherosclerotic risk factors. In: Braunwald E, éd. *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6^e éd. Philadelphia, PA: Saunders; 2001:1026-1033.
5. Kaplan NM. The vascular biology of atherosclerosis. Dans : Braunwald E, éd. *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, PA: Saunders; 2001:1002-1004.
6. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342(24):1792-1801.
7. Juhan-Vague I, Thompson SC, Jespersen J. Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome. A study of 1500 patients with angina pectoris. The ECAT Angina Pectoris Study Group. *Arterioscler Thromb* 1993;13(12):1865-1873.
8. Thogersen AM, Jansson JH, Boman K, et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998; 98(21):2241-2247.
9. Held C, Hjendahl P, Rehnqvist N, et al. Fibrinolytic variables and cardiovascular prognosis in patients with stable angina pectoris treated with verapamil or metoprolol. Results from the Angina Prognosis study in Stockholm. *Circulation* 1997; 95(10):2380-2386.
10. Bavenholm P, de Faire U, Landou C, et al. Progression of coronary artery disease in young male post-infarction patients is linked to disturbances of carbohydrate and lipoprotein metabolism and to impaired fibrinolytic function. *Eur Heart J* 1998;19(3):402-410.
11. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986;2(8506):533-537.
12. Juhan-Vague I, Pyke SD, Alessi MC, Jespersen J, Haverkate F, Thompson SC. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. *Circulation* 1996; 94(9):2057-2063.
13. Angleton P, Chandler WL, Schmer G. Diurnal variation of tissue-type plasminogen activator and its rapid inhibitor (PAI-1). *Circulation* 1989; 79(1):101-106.

14. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334(15):952-957.
15. Loscalzo J. Lipoprotein(a). A unique risk factor for atherothrombotic disease. *Arteriosclerosis* 1990;10(5):672-679.
16. Bostom AC, Cupples LA, Jenner JL, et al. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA* 1996;276(7):544-548.
17. Cremer P, Nagel D, Labrot B, et al. Lipoprotein Lp(a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the prospective Gottingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS). *Eur J Clin Invest* 1994;24(7):444-453.
18. Wald NJ, Law M, Watt HC, et al. Apolipoproteins and ischaemic heart disease: implications for screening. *Lancet* 1994;343(8889):75-79.
19. Wild SH, Fortmann SP, Marcovina SM. A prospective case-control study of lipoprotein(a) levels and apo(a) size and risk of coronary heart disease in Stanford Five-City Project participants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(2):239-245.
20. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein(a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA* 1993;270(18):2195-2199.
21. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, et al. Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(3):519-525.
22. Jauhiainen M, Koskinen P, Ehnholm C et al. Lipoprotein(a) and coronary heart disease risk: A nested case-control study of the Helsinki Heart Study participants. *Arteriosclerosis* 1991;89:59-67.
23. Malinow MR, Bostom AC, Krauss RM. Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1999;99(1):178-182.
24. Miner SE, Cole DE, Stewart DJ. Homocysteine and vascular disease. Vol 1, Issue 5, 1996.
25. Robinson K, Gupta A, Dennis V, et al. Hyperhomocysteinemia confers an independent increased risk of atherosclerosis in end-stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations. *Circulation* 1996; 94(11):2743-2748.
26. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56(1):111-128.
27. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338(15):1042-1050.
28. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn CS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274(13):1049-1057.
29. Ubbink JB, van der MA, Vermaak WJ, Delport R. Hyperhomocysteinemia and the response to vitamin supplementation. *Clin Invest* 1993;71(12):993-998.
30. Jacques PF, Selhub J, Bostom AC, Wilson PW, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999;340(19):1449-1454.
31. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. *BMJ* 1998;316(7135):894-898.
32. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1994;14(1):54-59.
33. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997;96(4):1102-1108.
34. Montalescot G, Collet JP, Choussat R, Thomas D. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease. *Eur Heart J* 1998;19 (Suppl H):H11-H17.
35. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118(12):956-963.
36. 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(18):1477-1482.
37. Stec JJ, Silbershatz H, Toffler GH, et al. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Population. *Circulation* 2000;102(14):1634-1638.
38. Behar S. Lowering fibrinogen levels: clinical update. BIP Study Group. Bezafibrate Infarction Prevention. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10 (Suppl 1): S41-S43.
39. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999;138(5 Pt 2):S419-S420.
40. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91(11):2844-2850.
41. Stewart DJ. Personal Communication, 2001.
42. Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. *Circulation* 1999;100(11):1148-1150.
43. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342(12):836-843.
44. Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, réd. The acute phase response and c-reactive protein. In: *Oxford Textbook of Medicine*, 3^e éd. Oxford, Angleterre: Oxford University Press;1996.
45. Azar RR, McKay RG, Kiernan FJ, et al. Coronary angioplasty induces a systemic inflammatory response. *Am J Cardiol* 1997;80(11):1476-1478.
46. Klinkhardt U, Kirchmaier CM, Westrup D, et al. Ex vivo—in vitro interaction between aspirin, clopidogrel, and the glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, abciximab and SR121566A. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67(3):305-313.
47. Tomoda H, Aoki N. Prognostic value of C-reactive protein levels within six hours after the onset of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2000; 140(2):324-328.
48. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349(9050):462-466.
49. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(7):1460-1465.
50. 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(9):1386-1392.
51. 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(5):425-428.
52. 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(14):973-979.
53. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98(8):731-733.
54. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998;97(20):2007-2011.
55. 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(9):839-844.
56. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286(1):64-70.

Réunions scientifiques à venir

11 au 14 novembre 2001

Réunion scientifique de l'American Heart Association

Anaheim, Californie

Personne ressource :

AHA National Centre, Dallas Texas

Tél : (214) 706-1543

Fax : (214) 706-5262

Courriel : sessions@heart.org

L'inscription des média : sessionsmedia@heart.org

6 au 8 décembre 2001

The 32nd Annual Heart & Stroke Clinical Update

Toronto, Ontario

Renseignements : Dawn Murphy

Tél. : 416-489-7111, poste. 453

Fax : 416-489-7003

Courriel : dmurphy@hsf.on.ca

25 au 27 janvier 2002

The 21st Annual Perspectives on New Diagnostic and Therapeutic Techniques in Clinical Cardiology

Lake Buena Vista, Floride

Renseignements : Tél. : 301-897-5400, poste. 694

Fax : 301-897-9745

Courriel : resource@acc.org

La version française a été révisée par le Dr George Honos, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

Novartis Pharma Canada Inc.

©2001 Division de cardiologie, St. Michael's Hospital, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Édition : SNELL Communication Médicale Inc. avec la collaboration de la Division de cardiologie, St. Michael's Hospital, Université de Toronto. Tous droits réservés. Tout recours à un traitement thérapeutique décrit ou mentionné dans *Conférences scientifiques de cardiologie* doit être conforme aux renseignements d'ordonnance au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de l'éducation médicale continue de niveau supérieur.