

Récents progrès dans “ l’hypothèse fibrinogène ”

Recent progress in “ the fibrinogen hypothesis ”

P. Lefebvre¹, Th. Ledent¹ et J. Ducobu²

Services de ¹Cardiologie et ²Médecine Interne, C.H.U. Tivoli, U.L.B.

RESUME

Plusieurs études cliniques et épidémiologiques ont bien démontré qu’un taux de fibrinogène plasmatique élevé était un facteur de risque indépendant des maladies des vaisseaux coronaires, cérébraux et périphériques.

Le rôle joué par le fibrinogène dans le développement des maladies cardiovasculaires a surtout été envisagé pour sa participation dans les complications thrombotiques survenant dans la phase avancée de la maladie athéromatique.

Cependant, il semble que le fibrinogène puisse aussi jouer un rôle actif dans l’initiation et la progression de la plaque athéromateuse.

Les relations entre fibrinogène et cardiopathie ischémique, fibrinogène et autres vasculopathies, fibrinogène et diabète sont abordées.

Les auteurs rappellent également l’influence controversée des statines sur le fibrinogène.

Rev Med Brux 2003 ; 2 : 82-7

ABSTRACT

Several clinical and epidemiological studies have demonstrated that a high level of plasma fibrinogen is an independent risk factor for coronary, cerebral and peripheral artery disease.

The role of fibrinogen in cardiovascular diseases is mainly due to thrombotic complications in advanced stages of the atherothrombotic disease. However, fibrinogen also plays an active role in the initiation and development of atheromatous plaques.

The relations between fibrinogen and ischemic cardiopathies, other vasculopathies and diabetes mellitus are discussed.

The controversial effects of statins on fibrinogen are also described.

Rev Med Brux 2003 ; 2 : 82-7

Key words : fibrinogen, atherogenesis, diabetes mellitus, statins

La pathogenèse de l’athérosclérose est multifactorielle : l’hypertension artérielle, les dyslipidémies, le tabagisme, le diabète font partie des facteurs de risque les plus connus. Plus récemment, le fibrinogène est apparu comme un puissant marqueur du risque cardiovasculaire, s’ajoutant aux précédents.

La participation du fibrinogène à ces événements clés que sont l’hémostase, la thrombose et l’athérome justifie l’intérêt qui lui est porté actuellement pour tenter de mieux comprendre la relation entre fibrinogène et risque vasculaire.

Le fibrinogène est une glycoprotéine soluble très abondante dans le plasma, de structure allongée, fibreuse et trinodulaire. Cette protéine de haut

poids moléculaire (quelque 330 Kda) est constituée par trois paires de chaînes polypeptidiques : les chaînes A-alpha, B-bêta et gamma, liées entre elles par des ponts disulfures. La synthèse de chacune des trois chaînes est sous la dépendance de gènes différents localisés sur le bras long du chromosome 4.

Il existe dans la population des polymorphismes génétiques pour chacun des gènes du fibrinogène ; il en résulte des mutations capables de modifier la structure et/ou la quantité du fibrinogène synthétisé. Des études sur ce polymorphisme fournissent également des arguments pour l’implication du fibrinogène dans le processus athéromatique par exemple, en montrant récemment que l’effet des statines sur la régression des plaques d’athérosclérose est influencé par le génotype du fibrinogène¹.

Le foie synthétise 1,5 à 5 g de fibrinogène par jour pour une concentration plasmatique de 2 à 4 g/L et une demi-vie de 3 à 4,5 jours. Il semble qu'il existe une consommation normale et continue de fibrinogène probablement en rapport avec une micro-coagulation *in vivo*.

Le fibrinogène est donc une protéine plasmatique mais il peut être capté par les plaquettes, stocké dans les granules alpha et libéré lors de l'agrégation plaquettaire.

Le fibrinogène intervient dans les mécanismes de thrombose comme précurseur de la fibrine, mais aussi comme la molécule qui lie les plaquettes activées entre elles par l'intermédiaire des récepteurs II b/III a.

Le fibrinogène est également une des molécules de l'inflammation : son taux est stimulé par les intermédiaires de l'inflammation, en particulier les cytokines et notamment l'interleukine 6². Les conditions pathologiques qui s'accompagnent d'un état inflammatoire peuvent entraîner une augmentation du fibrinogène, dont le taux peut être multiplié par trois.

Il existe des différences raciales dans les taux de fibrinogène. Les variations géographiques des taux de fibrinogène recouvrent assez bien les mêmes variations géographiques du risque cardiovasculaire ; ainsi, les hommes japonais ont des taux de fibrinogène significativement plus bas que les hommes américains³.

Le tabagisme est associé avec la concentration plasmatique de fibrinogène : l'augmentation des taux plasmatiques semble être liée à l'intensité de l'intoxication tabagique et la cessation du tabagisme fait baisser les taux de fibrinogène, mais il faut plus de dix ans pour rejoindre des taux de fibrinogène proches de ceux de sujets n'ayant jamais fumé.

L'effet du tabac sur la concentration plasmatique de fibrinogène est également modulé par le polymorphisme des gènes du fibrinogène⁴. Cela illustre l'intertrication de l'inné et de l'acquis dans le déterminisme de la fibrinogénémie. La part de l'hérédité dans le déterminisme de la concentration plasmatique du fibrinogène calculée par les études de génétique des populations est inférieure à 50 %.

Comme la tension artérielle et le cholestérol sérique, le taux de fibrinogène augmente avec l'âge (0,1g/L à chaque décade) ; la corrélation entre maladie coronarienne et fibrinogène est beaucoup plus forte en dessous de 60 ans⁵. Les femmes ont des taux de fibrinogène légèrement plus élevés que les hommes. La contraception orale, la grossesse, la ménopause sont associées à une augmentation des taux plasmatiques de fibrinogène. L'hormonothéra-

pie substitutive utilisant la voie transcutanée (évitant ainsi le premier passage hépatique) paraît faire baisser les taux de fibrinogène.

Enfin, il existe des variations saisonnières : le fibrinogène est plus élevé au cours des six mois les plus froids de l'année.

Les liens entre fibrinogène et inflammation posent la question de la compréhension des relations entre concentration plasmatique du fibrinogène et risque cardiovasculaire. La maladie athérotrombotique est une maladie inflammatoire (tous ses constituants cellulaires et moléculaires sont présents et produits dans les plaques) : l'augmentation du fibrinogène associée au risque cardiovasculaire est-elle cause et/ou conséquence ?².

Parmi les hypothèses sur la cause de la rupture des plaques d'athérosclérose, celle d'une activation macrophagique dans les zones de raccord des plaques d'athérosclérose à la paroi est bien documentée⁶. Les activités enzymatiques des macrophages par destruction de la matrice extracellulaire et en particulier de la cape fibreuse qui stabilise les plaques aboutissent à la rupture. Plus les plaques sont ainsi en "activité", plus le malade est à risque. Cette activité se traduirait par une augmentation des marqueurs systémiques d'inflammation comme le fibrinogène ou la CRP⁷.

Du fait de ses nombreuses implications fonctionnelles, le fibrinogène pourrait aussi être "acteur", réalisant donc une boucle auto-amplifiée où l'inflammation aggrave l'implication du fibrinogène. Il faut rappeler enfin que le fibrinogène augmente l'adhésion leucocytaire aux cellules endothéliales en se fixant à CD11b/ CD18 et à ICAM-1.

Le fibrinogène et/ou la fibrine sont présents dans les plaques d'athérosclérose dès les étapes les plus précoces de la strie lipidique⁸. La démonstration que la fibrine est incrustée dans la plaque d'athérome a été réalisée en 1946 par Duguid⁹. Les dépôts de fibrinogène retrouvés dans l'intima des lésions précoces suggèrent que ces dépôts peuvent précéder l'accumulation de LDL-cholestérol dans le développement de l'athérosclérose¹⁰. L'infiltration de la paroi artérielle par le fibrinogène permet la constitution de fibrine dans le mur artériel avec la possibilité de lier les LDL, stimulant ainsi la prolifération des cellules musculaires lisses ainsi que le captage des lipides par les macrophages.

Le fibrinogène et la fibrine :

- participent à de nombreuses fonctions cellulaires (adhérence des monocytes à l'endothélium, agrégation des plaquettes, agrégation érythrocytaire, etc.) ;
- forment une matrice pour la prolifération des cellules musculaires lisses pariétales ;
- sont le substrat final de la coagulation plasmati-

que ;

- sont le site préférentiel d'assemblage des complexes de la fibrinolyse ;
- sont le principal déterminant de la viscosité plasmatique ; en effet, le fibrinogène est la macromolécule agrégante des globules rouges la plus importante¹¹.

Cette hyperviscosité peut jouer un rôle dans l'extension de l'athérosclérose par le biais des modifications du frottement sanguin sur l'endothélium vasculaire, ainsi que dans les complications thrombotiques, notamment dans les territoires vasculaires (veines, artères post-sténotiques) où le débit devient très bas.

Les produits de dégradation de la fibrine ont une activité mitogène pour les cellules musculaires lisses pariétales.

Le fibrinogène est donc impliqué dans l'athérogenèse et la thrombogenèse à toutes les étapes de l'athéromatose (Figure).

Un argument contre le rôle du fibrinogène dans la genèse de l'athérosclérose vient de l'observation que les souris complètement dépourvues de fibrinogène ont un développement des lésions d'athérosclérose induit par la déplétion en apo E comparable à celui de souris avec fibrinogène¹².

Nul ne sait si la diversité moléculaire du fibrinogène a une implication fonctionnelle. A l'avenir, il faudrait probablement que les techniques ne se contentent pas de doser quantitativement le fibrinogène, mais qu'elles prennent en considération la structure et/ou les caractéristiques fonctionnelles du fibrinogène.

FIBRINOGENE ET CARDIOPATHIE ISCHEMIQUE

Dans les années 80, de grandes études portant sur un nombre important de sujets ont isolé le fibrinogène comme facteur de risque majeur et indépendant de l'athérosclérose.

Les résultats de l'étude de Framingham¹³ montraient déjà que le risque de cardiopathie ischémique augmentait progressivement avec le taux de fibrinogène dans les deux sexes et surtout pour une concentration supérieure à 3,12 g/L. La mortalité cardiovasculaire était corrélée aux valeurs de fibrinogène après ajustement avec l'âge.

La Northwick Park Heart Study¹⁴ a étudié les facteurs de l'hémostase et la survenue d'une coronaropathie dans une population de 1.511 hommes blancs avec un recul de 10 ans. Chez les patients asymptomatiques, le taux de fibrinogène moyen était de 2,9 g/L ; dans le groupe décès coronariens et dans le groupe accidents ischémiques non fatals, il est respectivement de 3,13 g/L et de 3,2 g/L avec un p à 0,03.

L'étude PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study)¹⁵ a analysé, avec un suivi de 72 mois, la survenue d'accidents coronariens chez 2.116 patients avec dosage du taux de fibrinogène, de cholestérol, des triglycérides, de LDL et du HDL. Dans le " groupe sain ", le fibrinogène moyen était de 2,63 g/L à l'inclusion et dans le " groupe coronarien " de 2,88 g/L avec un p = 0,01. De même, les taux de cholestérol, de triglycérides et de LDL sont significativement plus élevés dans le groupe " événements ", et les taux de HDL significativement plus bas. LDL et fibrinogène apparaissent être des fac-

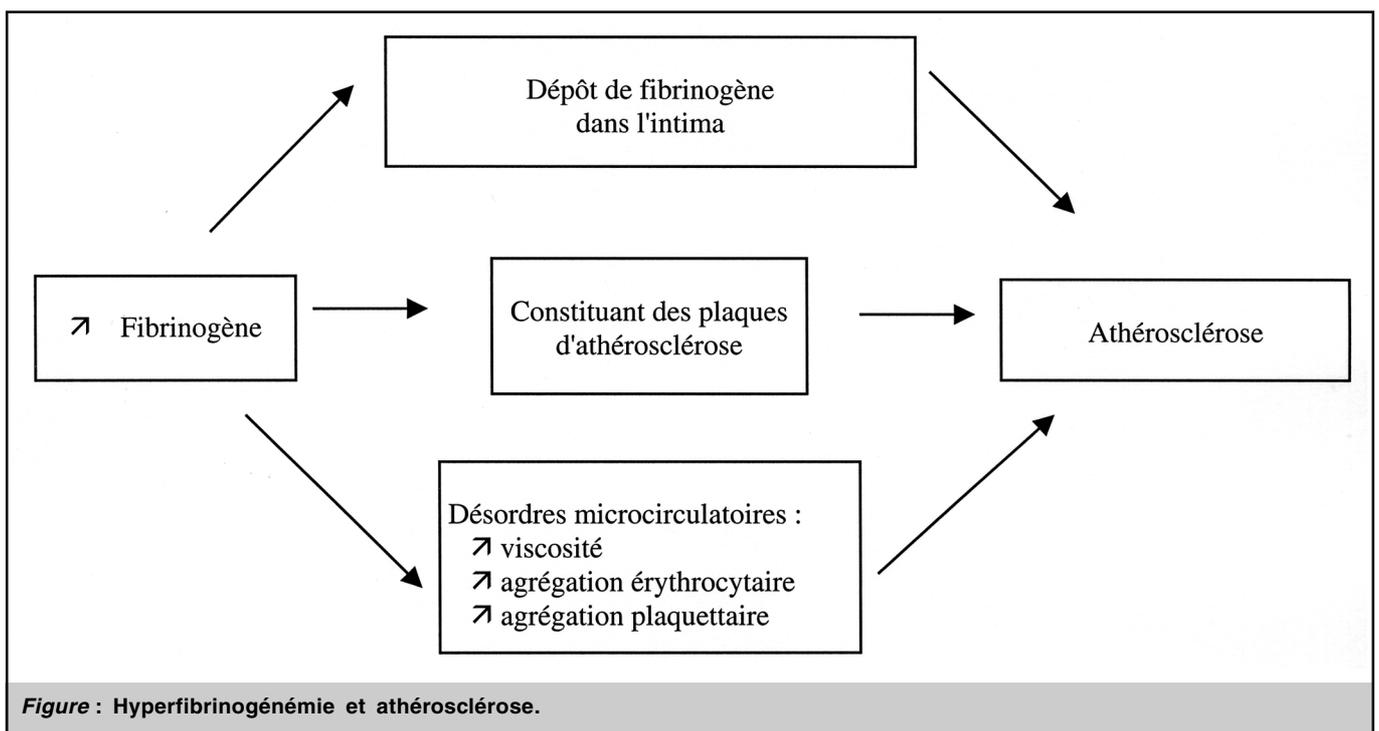


Figure : Hyperfibrinogénémie et athérosclérose.

teurs de risque indépendants.

Une méta-analyse regroupant 6 études¹⁶ évaluant le rôle de l'élévation de la concentration de fibrinogène dans la genèse de la cardiopathie ischémique a retrouvé une augmentation du risque parallèle à l'augmentation du fibrinogène. Le risque relatif du tiers ayant la concentration la plus élevée par rapport au tiers ayant la concentration la plus basse était de 2,3 avec un intervalle de confiance à 95 % allant de 1,9 à 2,8.

Les études de Caerphilly et Speedwell¹⁷ ont montré, après 10 ans de suivi, une multiplication du risque de cardiopathie ischémique, ajusté pour l'âge, de 3,3 et 3,4 chez 20 % des hommes ayant respectivement la concentration de fibrinogène et la viscosité les plus élevées. Après standardisation pour les principaux facteurs de risque cardiovasculaire, les risques relatifs étaient de 2,2 pour le fibrinogène et de 2,3 pour la viscosité. Quand le fibrinogène et la viscosité étaient pris en compte simultanément, ils restaient tous les deux des facteurs prédictifs statistiquement significatifs ($p < 0,01$).

L'incidence de la cardiopathie ischémique semble donc augmenter avec la concentration de fibrinogène et ce pour chaque niveau déterminé de viscosité.

Si le fibrinogène apparaît à l'évidence comme un facteur de risque de la maladie athéromateuse coronarienne, il semble aussi être corrélé à la sévérité de l'atteinte. L'étude ECAT (Angina Pectoris Study)¹⁸, portant sur 3.049 patients, retrouve une corrélation significative entre le degré d'extension de la maladie coronarienne et le taux de fibrinogène.

Les études PROCAM et ECAT ont montré que le risque d'accident coronarien était majeur chez les patients présentant l'association d'un taux élevé de cholestérol (ou de LDL-cholestérol) et d'un taux élevé de fibrinogène, cela dans une population de sujets sains (PROCAM) ou de sujets angineux (ECAT).

Il est à noter que les taux de fibrinogène ont été corrélés, non seulement avec la présence mais aussi avec l'étendue des lésions athéroscléreuse au niveau du territoire coronaire¹⁹.

Le fibrinogène est également un facteur pronostique dans certaines situations aiguës comme l'angor instable. L'évolution vers une complication se fait préférentiellement chez les patients ayant un taux de fibrinogène plus élevé lors de l'admission.

Le fibrinogène pourrait également avoir un rôle dans la resténose postangioplastie²⁰.

Le point déterminant qui manque à la démon-

stration du rôle pathogène sur la survenue des cardiopathies ischémiques est l'absence d'étude qui démontrerait que l'abaissement du fibrinogène seul réduit le risque cardiovasculaire. Néanmoins, la plupart des traitements hypocholestérolémiants conventionnels diminuent le fibrinogène²¹. Les bêta-bloquants, en induisant une diminution du fibrinogène, pourraient contribuer à la réduction des événements cardiaques à long terme. D'autres thérapeutiques comme la ticlopidine, la pentoxifylline, les traitements substitutifs transdermiques de la ménopause à base d'oestrogènes naturels diminuent également le fibrinogène.

Il faut néanmoins souligner, qu'à l'inverse de l'hypothèse lipidique, il n'y a jamais eu d'étude randomisée d'intervention sur le fibrinogène et de toute façon, nous ne disposons d'aucun médicament susceptible d'abaisser le fibrinogène de façon isolée. Cette hypothèse restera encore longtemps une hypothèse...

FIBRINOGENE ET DIABETE

Il est bien connu que le diabète sucré est associé à une hypofibrinolyse par l'augmentation du PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor 1) et par conséquent à une élévation du taux plasmatique de fibrinogène. L'élévation du taux de fibrinogène existe chez les patients diabétiques avant la survenue des complications du diabète²².

Considérant l'ensemble des données de la littérature, il semble que l'activité PAI-1 plasmatique soit surtout fortement associée à la survenue d'un événement coronaire aigu plutôt qu'à l'angine de poitrine stable ou au degré d'athérosclérose coronaire évalué par coronarographie²³. Cela indique que le taux de PAI-1 serait plus un indice du risque thrombotique que du risque d'athérosclérose.

La dégradation du fibrinogène par la plasmine est diminuée dans le sang des patients diabétiques. Cette perturbation, qui semble par ailleurs dépendre de la qualité de l'équilibre glycémique, explique en partie l'accumulation du fibrinogène, avec pour conséquence une tendance à l'hyperagrégation érythrocytaire.

Le fibrinogène est significativement augmenté chez tous les patients diabétiques même bien équilibrés. Cette élévation est corrélée à la qualité de l'équilibre glycémique (Hb A1 C) et au type de diabète. L'agrégation érythrocytaire n'est pas perturbée chez les diabétiques de type 1 bien équilibrés, alors qu'elle est significativement augmentée chez les patients mal équilibrés. Cette hyperagrégation est plus prononcée chez les diabétiques de type 2. Il existe donc une relation significative entre fibrinogène, hémoglobine glycosylée (Hb A1 C) et agrégation érythrocytaire.

FIBRINOGENE ET AUTRES AFFECTIONS VASCULAIRES

Des relations entre fibrinogène et HTA ont été trouvées pour la prédiction des accidents vasculaires cérébraux dans l'étude de GOTHENBURG²⁴. Un taux de fibrinogène élevé et une HTA identifient un sous-groupe de patients à haut risque d'accident vasculaire cérébral.

Chez les artériopathes, les taux de fibrinogène sont corrélés avec l'extension de la maladie artérielle périphérique, mais le fibrinogène est également un facteur de risque d'infarctus chez ces patients^{25,26}.

Le fibrinogène est un facteur de risque primaire et un facteur de risque secondaire, quelle que soit la pathologie artérielle initiale. Ce facteur prédit la mortalité aussi bien au décours d'un infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral, que d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

STATINES ET FIBRINOGENE : LA CONTROVERSE !

De nombreuses études ont été réalisées pour étudier l'effet des statines sur le taux de fibrinogène chez les patients hypercholestérolémiques. Les résultats sont modérés²⁷ aussi bien pour la lovastatine^{28,29} que pour la pravastatine^{30,31} et la simvastatine^{32,33}.

Deux études randomisées comparant la pravastatine à la simvastatine ont rapporté des effets "favorables ou neutres" sur le taux de fibrinogène avec la pravastatine et un effet "neutre" avec la simvastatine^{32,33}.

La polémique a été récemment relancée par la publication de deux essais avec l'atorvastatine. Cette dernière (prescrite à raison de 80 mg/j) augmentait le fibrinogène de 46 % chez 22 patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, traités pendant 6 semaines³⁴. L'élévation du fibrinogène était plus importante chez les patients recevant après randomisation l'atorvastatine administrée 2 x/j que chez ceux qui recevaient une prise/jour ($p < 0,05$). Le deuxième essai a évalué de multiples dosages d'atorvastatine (de 10 à 80 mg/j) sur le taux de fibrinogène chez 95 patients ; une augmentation des taux de fibrinogène de 19 à 24 % a été retrouvée³⁵. Ces deux essais ont été, à juste titre, fortement critiqués. D'une part, il s'agissait d'études non contrôlées ; d'autre part, la méthode de dosage du fibrinogène (détection turbidimétrique) était influencée de façon inverse par le taux de triglycérides !

Deux autres études, prospectives, randomisées en double aveugle, apportent leur contribution à ce débat^{36,37}. Dans la première, réalisée sur un

effectif de 30 patients, l'atorvastatine, comparée à des doses équipotentes de simvastatine, apparaît plus efficace que la simvastatine pour réduire les taux de fibrinogène et de triglycérides. Dans la seconde, l'atorvastatine, à la posologie de 10 mg, a été comparée à la lovastatine 20 mg chez 1.049 patients atteints d'hypercholestérolémie. Après 52 semaines de traitement, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes de traitement (accroissement respectif du taux de fibrinogène de 4 et 5 %). Cette dernière étude a l'avantage d'inclure un très grand nombre de sujets au long terme.

Les résultats concernant le taux de fibrinogène plasmatique sont donc à interpréter avec grande prudence ; la petite taille des études, le type de dyslipémie visée, la méthodologie de mesure employée, les variations saisonnières et génétiques, ou liées à l'âge font que les taux de fibrinogène doivent être interprétés avec précaution.

L'efficacité des statines dans la prévention de la maladie coronaire repose par ailleurs sur des effets extra-lipidiques, comme la stabilisation de la plaque athéromateuse, l'amélioration de la fonction endothéliale, l'augmentation de la fibrinolyse ou encore une action antithrombotique.

Une étude récente démontre que la simvastatine déprime fortement la formation du caillot sanguin, via des effets biologiques intéressants, tels la diminution de l'activation de la prothrombine, de la production du facteur V et du clivage du fibrinogène, mais aussi via la moindre activation du facteur XIII et l'augmentation de l'inactivation du facteur Va.

Cet effet antithrombotique n'est en rien corrélé à son effet hypocholestérolémiant³⁸.

CONCLUSION

Le fibrinogène est un facteur de risque indépendant des pathologies cardiovasculaires, impliqué à la fois dans l'athérogenèse et la thrombogenèse. Sa concentration plasmatique semble obéir à un double déterminisme, l'un est environnemental et l'autre génétique. L'absence de médicaments abaissant sélectivement le fibrinogène empêche de tirer des conclusions plus formelles quant au rôle causal du fibrinogène dans les manifestations athéromatose.

BIBLIOGRAPHIE

1. de Maat MPM, Kastelein JJP, Wouter Jukema J et al : 455 G/A polymorphism of the α -fibrinogen is associated with the progression of coronary atherosclerosis in symptomatic men. Proposed role for an acute-phase reaction of fibrinogen. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998 ; 18 : 265-71
2. Drouet L, Mazoyer E, Bal dit Sollier C, Hainaud P, Ripoll L : Participation des mécanismes de la thrombose et de l'hémostase aux étapes initiales de l'athérosclérose.

- Arch Mal Coeur Vaiss 1998 ; 91 : 41-51
3. Iso H, Folsom AR, Sato S et al : Plasma fibrinogen and its correlates in Japanese and US population samples. *Arterioscl Thromb* 1993 ; 13 : 783-90
 4. Humphries SE : Genetic regulation of fibrinogen. *Eur Heart J* 1995 ; 16 (Suppl A) : 16-20
 5. Folsom AR : Epidemiology of fibrinogen. *Eur Heart J* 1995 ; 16 (Suppl A) : 21-4
 6. Falk E, Shah PK, Fuster V : Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995 ; 92 : 657-71
 7. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MFJ, Tracy RP, Hennekens CH : Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998 ; 97 : 425-8
 8. Smith EB, Keen GA, Grant A, Stirk C : Fate of fibrinogen in human arterial intima. *Atherosclerosis* 1990 ; 10 : 263-75
 9. Duguid JB : Thrombosis as a factor in the pathogenesis of coronary atherosclerosis. *J Pathol Bacteriol* 1946 ; 58 : 207-12
 10. Sadoshima S, Tanaka E : Fibrinogen and low density lipoprotein in the development of cerebral atherosclerosis. *Artherosclerosis* 1979 ; 34 : 94-103
 11. Lowe GDO, Fowkes FGR, Dawes J et al : Blood viscosity fibrinogen and activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 1993 ; 87 : 1915-20
 12. Xiao Q, Danton MJS, Witte DP, Kowala MC, Valentine MT, Degen JL : Fibrinogen deficiency is compatible with the development of atherosclerosis in mice. *J Clin Invest* 1998 ; 161 : 1184-94
 13. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP et al : Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. *JAMA* 1987 ; 258 : 1183-6
 14. Meade TW, Mellows S, Miller GJ et al : Haemostatic function and ischaemic heart disease : principal results of the Northwick park heart study. *Lancet* 1986 ; ii : 533-7
 15. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H et al : Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1994 ; 14 : 54-9
 16. Ernst E, Resch KL : Fibrinogen as a cardiovascular risk factor : a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993 ; 118 : 956-63
 17. Yarnell JWG, Baker IA, Sweetnam PM et al : Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischaemic heart disease. *Circulation* 1991 ; 83 : 836-44
 18. ECAT Angina Pectoris Study Group : Baseline associations of haemostatic factors with extent of coronary arteriosclerosis and other coronary risk factors in 3.000 patients with angina pectoris undergoing coronary angiography. *Eur Heart J* 1993 ; 14 : 8-17
 19. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM et al : Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 635-41
 20. Montalescot G, Ankri A, Vicaud E et al : Fibrinogen after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis. *Circulation* 1995 ; 92 : 31-8
 21. Sweetnam PM, Thomas HF, Yarnell JWG et al : Fibrinogen viscosity and the 10-year incidence of ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 1996 ; 17 : 1814-20
 22. Le Dévéhat C, Khodabandehlou T, Vimeux M : Diabète sucré et fibrinogène : conséquences hémorhéologique et microcirculatoire. *J Mal Vasc* 1999 ; 24 (Suppl A) : 31
 23. Aznar J, Estellès A, Tormo G et al : Plasminogen activator inhibitor activity and other fibrinolytic variables in patients with coronary artery disease. *Br Heart J* 1988 ; 59 : 535-41
 24. Wilhelmsen L, Svärdsudd K, Korsan-Bengtzen K et al : Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984 ; 311 : 501-5
 25. Lee AJ, Smith WCS, Lowe GDO, Tunstall-Pedoe H : Plasma fibrinogen and coronary risk factors ; the Scottish Heart Health Study. *J Clin Epidemiol* 1990 ; 43 : 913-9
 26. Hamsten A : The hemostatic system and coronary heart disease. *Thromb Res* 1993 ; 70 : 1-38
 27. Rosenson RS, Tangrey CC : Beneficial effects of statins. *Lancet* 1996 ; 348 : 1583
 28. Beigel Y, Fuchs J, Snir M, Green P, Lurie Y, Djadetti M : Lovastatin therapy in hypercholesterolemia : effect on fibrinogen, hemorrheologic parameters, platelet activity, and red blood cell morphology. *J Clin Pharmacol* 1991 ; 31 : 512-7
 29. Mayer J, Eller T, Brauer P et al : Effects of long-term treatment with lovastatin on the clotting system and blood platelets. *Ann Hematol* 1992 ; 64 : 196-201
 30. Jay RH, Ramplly MW, Betteridge DJ : Abnormalities of blood rheology in familial hypercholesterolemia : effects of treatment. *Am J Cardiol* 1993 ; 72 : 1031-7
 31. Wada H, Mori Y, Kaneko T et al : Hypercoagulable state in patients with hypercholesterolemia : effects of pravastatin. *Clin Ther* 1992 ; 14 : 829-34
 32. Tsuda Y, Satoh K, Kitadai M et al : Effects of pravastatin sodium and simvastatin on plasma fibrinogen level and blood rheology in type II hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1996 ; 122 : 225-33
 33. Branchi A, Rovellini A, Sommariva D, Gugliandolo AG, Fasoli A : Effect of three fibrate derivatives and two HMG-COA reductase inhibitors on plasma fibrinogen level in patients with primary hypercholesterolemia. *Thromb Haemostasis* 1993 ; 70 : 241-3
 34. Marais AD, Firth JC, Bateman ME, Byrnes P, Martens C, Mountney J : Atorvastatin : an effective lipid-modifying agent in familial hypercholesterolemia. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1997 ; 17 : 1527-31
 35. Wierzbicki AS, Lumb PJ, Semra YK, Crook MA : Effect of atorvastatin on plasma fibrinogen. *Lancet* 1998 ; 351 : 569-70
 36. Athyros VG, Papageorgiou AA, Hatzikonstandinou HA, Athyros VV, Kontopoulos AG : Effect of atorvastatin versus simvastatin on lipid profile and plasma fibrinogen in patients with hypercholesterolaemia. *Clin Drug Invest* 1998 ; 16 : 219-27
 37. Davidson M, Mc Kenney J, Stein E et al : Comparison of one-year efficacy and safety of atorvastatin versus lovastatin in primary hypercholesterolaemia. *Am J Cardiol* 1997 ; 79 : 1475-81
 38. Undas A, Brummel KE, Musial J : Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and factor XIII and by enhancing factor Va inactivation. *Circulation* 2001 ; 103 : 2248-53

Correspondance et tirés à part :

P. LEFEBVRE
C.H.U. Tivoli
Service de Cardiologie
Avenue Max Buset 34
7100 La Louvière

Travail reçu 25 mars 2002 ; accepté dans sa version définitive le 19 juillet 2002.