Revues Générales
Insuffisance coronaire

CRP et risque coronaire

"Never make forecasts, especially about the future." – Samuel Goldwyn

RÉSUMÉ : De nombreux travaux ont démontré le lien entre les concentrations plasmatiques de CRP (*C-reactive protein*) et le risque cardiovasculaire. Néanmoins, en l'état actuel des choses, le dosage de la CRP n'améliore – au mieux – qu'à la marge la stratification du risque vasculaire en prévention primaire. L'effet des statines semble indépendant des taux plasmatiques de CRP.
Enfin, le suivi de patients porteurs de polymorphismes de gènes associés à des concentrations plasmatiques plus importantes de CRP ou de souris transgéniques, surexprimant la CRP humaine, ne plaide pas pour un rôle pro-athérothrombotique direct de la CRP.
Aussi, pour l'ESC (*European Society of Cardiology*), l'utilisation de la CRP pour stratifier le risque cardiovasculaire est-elle jugée prématurée, notamment en prévention primaire. Néanmoins, dans les suites d'une angioplastie coronaire, l'association d'un état inflammatoire et d'une inhibition insuffisante des fonctions plaquettaires par les thiénopyridines constitue une situation à risque thrombotique extrêmement élevé.

→ **O. MOREL**
Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire,
Nouvel Hôpital Civil,
STRASBOURG.

En dépit de la valeur prédictive des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, près de 50 % des patients développant une maladie cardiovasculaire n'ont pas ou n'ont qu'un seul facteur de risque traditionnel [1, 2]. Si, pris individuellement, ce type de patients a peu de chance d'être la cible de stratégie préventive, considéré comme un groupe, ces patients représentent une très large proportion d'événements cardiovasculaires.

Dans ce contexte, l'utilisation de biomarqueurs pour améliorer la valeur prédictive des scores classiques de risque revêt-elle une importance majeure et constitue pour de nombreuses équipes de recherche une quête du Graal. L'enjeu – ô combien louable – est de pouvoir appliquer des mesures préventives efficaces aux personnes réellement susceptibles de développer des événements athérothrombotiques.

Aussi, à côté des nombreux marqueurs actuellement évalués en recherche clinique et reflétant différents aspects de la physiopathologie de l'athérothrombose (atteinte endothéliale, apoptose, thrombogénicité, protéolyse, stress oxydant, activation neuro-hormonale, nécrose tissulaire, etc.), de nombreuses voix ont plaidé pour l'utilisation en routine d'un marqueur simple et facilement disponible de la réponse inflammatoire : la CRP. Pour ses avocats, la CRP pourrait [1] être directement impliquée dans la pathogénie de la maladie athérothrombotique [2], améliorer la stratification du risque cardiovasculaire [3], identifier un sous-groupe de patients pour lesquels un traitement pas statines pourrait être particulièrement indiqué.

CRP : un acteur direct de l'athérothrombose ?

L'inflammation systémique et vasculaire est clairement impliquée dans l'athérothrombose. Dans la paroi vasculaire, la détection de cellules marquées pour la CRP paraît une des caractéristiques

de la plaque vulnérable. Ce marquage, absent des segments vasculaires normaux, est retrouvé dans 96 % des cellules présentes au niveau des zones d'épaulement (*shoulder*) des plaques vulnérables et dans 75 % des cellules constitutives des plaques fibreuses [3]. Il n'est néanmoins pas établi si la CRP participe directement à la déstabilisation de la plaque d'athérome ou si son *trapping* ne reflète que l'intensité des processus inflammatoires en cours.

>>> La constatation par Inoue [4] de taux de CRP plus élevés en aval des plaques d'athérome chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu a fait évoquer l'existence d'une véritable fonction endocrine pour la plaque, reflétée par la synthèse et la libération de CRP en aval.

>>> Pour Maier *et al.* [5], il existe, au contraire, une diminution des taux de CRP en aval des plaques, traduisant l'adsorption de la CRP – soit soluble, soit liée à des lipoprotéines ou son catabolisme – au site de la lésion vasculaire.

>>> De nombreux études *in vivo* [6] ou réalisées en expérimentation animale ont suggéré un rôle pro-athérothrombotique direct de la CRP impliquée, par exemple, dans l'apoptose ou l'acquisition d'un phénotype procoagulant par les cellules endothéliales.

>>> Pour d'autres auteurs [7], les effets pro-athérogéniques tissulaires ou cellulaires de la CRP ne seraient que le reflet d'une toxicité directe de son excipient (sodium azide) ou une contamination par endotoxines [8].

1. Chez l'homme

Une récente méta-analyse regroupant 160 309 personnes, incluses dans 54 études prospectives, a souligné l'existence d'un lien entre les concentrations plasmatiques de CRP ultrasensibles et le risque cardiovasculaire. Dans ce travail, le risque de développer un événement cardiovasculaire est augmenté de 2,5 entre les patients situés aux deux extrémités de la courbe de distribution [9]. Cependant, corrélation n'est pas raison. Cette association entre les taux de CRP et le risque cardiovasculaire ne constitue en rien un lien de causalité puisque la CRP est également associée à de nombreux facteurs de risque traditionnels. De plus, il n'est pas exclu que l'existence d'un athérome infraclinique puisse constituer un stimulus pro-inflammatoire conduisant à la synthèse hépatique de la CRP.

2. En expérimentation animale

Il a pu être montré que la souris ApoE-/- transgéniquement modifiée pour surexprimer de la CRP humaine n'était ni plus athéromateuse ni plus thrombotique ni plus inflammatoire que la souris contrôle [10]. Chez l'homme, des polymorphismes nucléotidiques du gène codant pour la CRP sont responsables d'une variation de 15-20 % des concentrations sanguines de CRP. Ces polymorphismes de gène codant pour la CRP ne semblent pas être associés avec le développement d'un athérome carotidien infraclinique ou la survenue d'événements cardiovasculaires, suggérant que la CRP en elle-même ne modifie par le cours évolutif de la maladie athérothrombotique [11, 12].

Apport de la CRP dans la stratification du risque vasculaire

Dans une récente méta-analyse, une élévation de la CRP (> 3 mg/L) est associée, en prévention primaire, à une augmentation modérée du risque de développer un événement athérothrombotique (RR : 1,6 ; IC 95 % : 1,4-1,8) [13]. Néanmoins, dans 8 études ayant analysé l'amélioration de la discrimination apportée par l'ajout de la CRP au modèle classique de Framingham, l'incrément de l'aire sous la courbe ROC est minime ou absente [14].

La reclassification est une autre méthode destinée à évaluer l'apport d'un nouveau biomarqueur à un modèle comprenant les facteurs de risque traditionnels. Dans un autre travail, le risque vasculaire à 10 ans a été évalué pour le score de Framingham seul et pour le score de Framingham associé à la CRP. L'approche comprenant le dosage de la CRP n'a permis une reclassification correcte que d'un très faible nombre

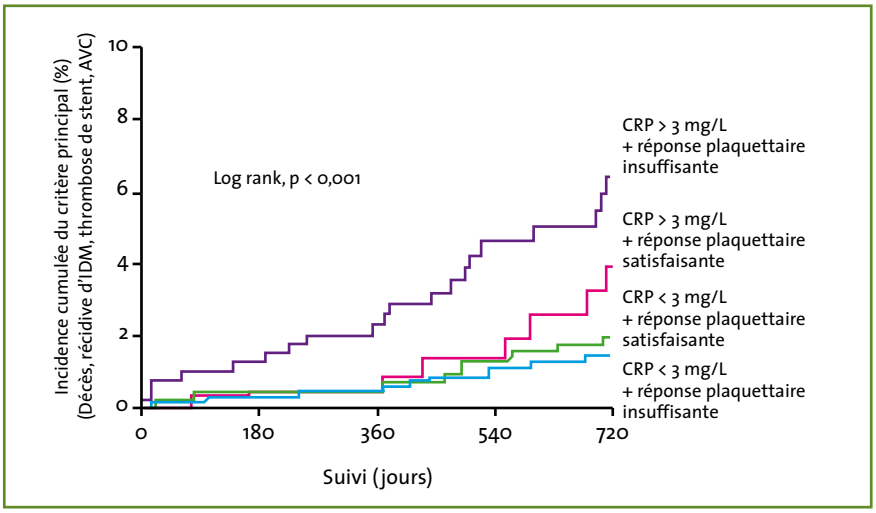

FIG. 1 : Courbe de Kaplan-Meier en fonction des taux de CRP et de la réponse plaquettaire aux thiénopyridines évaluée par la méthode *VerifyNow* (d'après Park *et al.* [16]).

de patients (8,5 % ; IC 95 % : 1,3-18,3) [14]. Au total, en prévention primaire, l'apport de la CRP à la stratification du risque apparaît au mieux extrêmement modeste et ne permet pas, en routine, d'améliorer la stratification du risque.
Ces données apparaissent plus nuancées en prévention secondaire, notamment après la réalisation d'une angioplastie coronaire. Dans ce contexte, plusieurs travaux ont souligné l'intérêt de l'utilisation du dosage de la CRP dans la prédiction du risque, en particulier chez des patients présentant une inhibition insuffisante des fonctions plaquettaires par les thiénopyridines [15, 16] (***fig. 1***).

>>> Dans le travail de Muller [15], le risque de survenue d'un événement est majeur chez les patients combinant une réponse plaquettaire inadaptée aux thiénopyridines et des taux de CRP ultrasensibles > 0,78 mg/L.

>>> Dans l'étude de Park [16], le risque de survenue d'un événement à 2 ans est de 5,6 % chez les patients présentant des taux de CRP > 3 mg/L contre 1,7 % chez les patients ayant des taux normaux (HR : 2,81 ; IC 95 % ; CI : 1,83-4,31 ; p < 0,001). D'après Park, l'ajout de la CRP à un modèle classique, basé sur des éléments cliniques ou procéduraux, permet d'améliorer significativement l'aire sous la courbe ROC (0,729 à 0,759 ; p = 0,03).

Apport de la CRP dans la prescription de statines

Si l'apport de la CRP dans la stratification du risque coronaire apparaît, tout du moins, controversé, son dosage pourrait permettre d'identifier un sous-groupe de patients pour lesquels un traitement pas statines pourrait être particulièrement indiqué.

>>> Une analyse *post hoc* de l'étude de prévention primaire menée avec la lovastatine, (AFCAPS/TexCAPS) avait déjà suggéré que l'utilisation de la CRP puisse permettre d'identifier un groupe de patients bénéficiant, au mieux, d'un traitement par statines. Dans ce travail, une réduction relative du risque était obtenue sous lovastatine dans le groupe de patients combinant CRP initiale élevée et LDL bas. *A contrario*, cette réduction n'était pas significative chez les patients ayant, à la fois, un LDL et une CRP bas [17]. Néanmoins, dans ce travail, aucun test d'interaction entre le traitement alloué et la CRP n'avait été réalisé. Une réanalyse récente de ces données, par des méthodes statistiques appropriées, n'a pas permis de confirmer l'existence d'une interaction significative entre CRP et traitement par statines [18].

>>> Des résultats comparables sont également rapportés dans l'étude PROSPER. Dans cette étude, aucun effet différentiel de la pravastatine n'a pu être démontré entre les sous-groupes de patients, classés par tertile de CRP [19].

>>> De même, dans l'étude HPS, la réduction des événements cardiovasculaires semble indépendante des taux initiaux de CRP. Dans ce travail, l'administration de la simvastatine permet, dans l'ensemble de la cohorte, une réduction de 24 % du risque relatif de survenue d'événements. Cette réduction est de 29 % chez les patients ayant une concentration initiale de CRP 1,25 mg/L [20] (***fig. 2***).

>>> Dans l'étude JUPITER (*The Justification of the Use of Statins in Primary Prevention : an intervention Trial evaluating Rosuvastatin*), destinée à évaluer l'effet de la rosuvastatine sur la survenue d'un premier événement cardiovasculaire en prévention primaire, l'utilisation de la rosuvastatine a permis une réduction notable de la morbi-mortalité cardiovasculaire chez des patients présentant une élévation de la CRP et un LDL cholestérol bas. Les données de cette étude ont paru suffisamment convaincantes pour conduire la FDA à autoriser la prescription de la rosuvastatine chez des patients en prévention primaire présentant un facteur de risque cardiovasculaire et une élévation des concentrations plasmatiques de CRP (> 2 mg/L).

Ces données ont également été intégrées par plusieurs sociétés savantes nord-américaines. Selon les recommandations 2010 ACC/AHA, le dosage de la CRP-us pourrait être utile pour sélectionner les hommes de plus de 50 ans et les femmes de plus de 60 ans, avec des taux de LDL cholestérol < 1,3 g/L, chez lesquels un traitement par statine pourrait être indiqué [21]. De même, les recommandations canadiennes intègrent le dosage de la CRP pour affiner la stratégie thérapeutique chez des patients à risque intermédiaire [22].

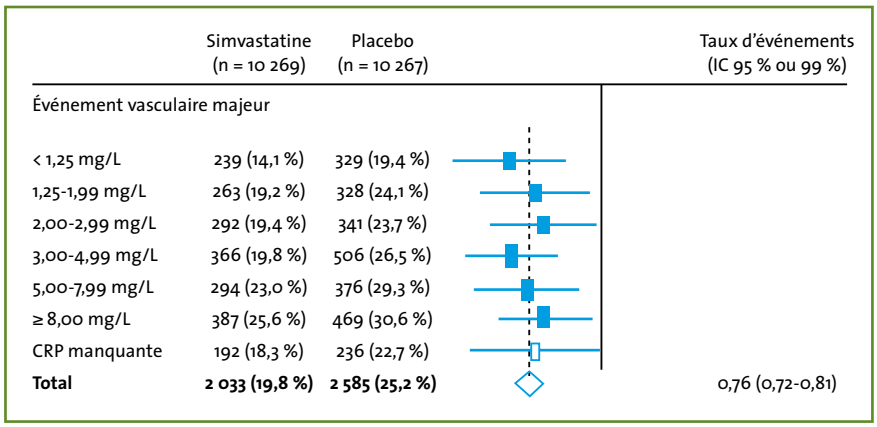

FIG. 2 : Effets de la simvastatine dans HPS en fonction des taux initiaux de CRP (d'après *Heart Protection Study Collaborative group* [20]).

Revues Générales
Insuffisance coronaire

POINTS FORTS

- Il existe une relation entre les concentrations de CRP, le score de risque de Framingham et la survenue d'événements cardiovasculaires.
- Le suivi de populations de patients porteuses de polymorphismes de gènes associés à des concentrations plasmatiques plus élevées de CRP ne plaide pas pour le rôle pathogénique direct de la CRP dans la maladie athérothrombotique.
- Le dosage de la CRP n'améliore pas de façon significative la stratification du risque cardiovasculaire en prévention primaire. A contrario, après réalisation d'une angioplastie coronaire, de nombreux travaux ont souligné l'existence d'un lien entre une élévation des taux de CRP et un pronostic défavorable, notamment quand il existe une inhibition plaquettaire insuffisante.
- L'effet protecteur des statines est indépendant des taux initiaux de CRP.
- Au vu des données de la littérature, il paraît prématuré d'utiliser le dosage de la CRP dans la stratification du risque vasculaire en prévention primaire.

Si JUPITER a longtemps servi de support aux partisans de l'utilisation du dosage de la CRP dans le *screening* des patients susceptibles de bénéficier au mieux d'un traitement par statines, un certain nombre de critiques ont également été rapportées. En premier lieu, cette étude ne comportait pas de groupe contrôle avec CRP basse et LDL bas. En effet, plusieurs études plus anciennes avaient montré que les statines étaient efficaces, même chez des patients présentant des taux de LDL inférieurs à la moyenne. Pour de nombreux auteurs, l'effet bénéfique de la rosuvastatine observé dans JUPITER n'est que le reflet de la baisse du LDL et aurait également pu être observé chez des patients à CRP et LDL bas, si l'étude JUPITER avait inclus un tel groupe contrôle. Dans cette étude, la réduction relative du risque, observée sous rovustatine, est comparable quels que soient les taux initiaux de CRP.

Néanmoins, des données récentes suggèrent que les déterminants génétiques associés à une réduction des taux de CRP sous rosuvastatine diffèrent totalement des déterminants associés à une baisse du LDL. Cette dernière analyse suggère que les mécanismes à l'origine d'un effet anti-inflammatoire des statines puissent être différents [23].

Quoi qu'il en soit, ces remarques ont été interprétées très différemment de part et d'autre de l'Atlantique et, pour l'ESC, l'utilisation de la CRP pour stratifier le risque cardiovasculaire est toujours jugée prématurée [24].

Conclusion

De nombreux travaux ont démontré l'existence d'un lien entre les concentrations plasmatiques de CRP et le risque cardiovasculaire. Néanmoins, en l'état actuel des choses, le dosage de la CRP n'améliore – au mieux – qu'à la marge la stratification du risque vasculaire en prévention primaire. L'effet des statines semble indépendant des taux plasmatiques de CRP. Le suivi de patients porteurs de polymorphismes de gènes associés à des concentrations plasmatiques plus importantes de CRP ne plaide pas pour un rôle pro-athérothrombotique direct de la CRP.

Aussi, pour l'ESC, l'utilisation de la CRP pour stratifier le risque cardiovasculaire est-elle jugée prématurée en prévention primaire. Néanmoins, dans les suites d'une angioplastie coronaire, l'association d'un état inflammatoire et d'une inhibition insuffisante des fonctions plaquettaires par les thiénopyridines constitue une situation à risque thrombotique extrêmement élevé.

Bibliographie

1. KHOT UN, KHOT MB, BAJZER CT *et al.* Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*, 2003;290:898-904.
2. WANG TJ. Assessing the role of circulating, genetic, and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction. *Circulation*, 2011;123:551-565.
3. NORJA S, NUUTILA L, KARHUNEN PJ *et al.* C-reactive protein in vulnerable coronary plaques. *J Clin Pathol*, 2007;60:545-548.
4. INOUE T, KATO T, UCHIDA T *et al.* Local release of C-reactive protein from vulnerable plaque or coronary arterial wall injured by stenting. *J Am Coll Cardiol*, 2005;46:239-245.
5. MAIER W, ALTWEGG LA, CORTI R *et al.* Inflammatory markers at the site of ruptured plaque in acute myocardial infarction: locally increased interleukin-6 and serum amyloid A but decreased C-reactive protein. *Circulation,* 2005;111:1355-1361.
6. FUJII H, LI SH, SZMITKO PE *et al.* C-reactive protein alters antioxidant defenses and promotes apoptosis in endothelial progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006;26:2476-2482.
7. VAN DEN BERG CW, TAYLOR KE, LANG D. C-reactive protein-induced in vitro vasorelaxation is an artefact caused by the presence of sodium azide in commercial preparations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004;24:e168-171.
8. PEPYS MB, HAWKINS PN, KAHAN MC *et al.* Proinflammatory effects of bacterial recombinant human C-reactive protein are caused by contamination with bacterial products, not by C-reactive protein itself. *Circ Res*, 2005;97:e97-103.
9. KAPTOGE S, DI ANGELANTONIO E, LOWE G *et al.* C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*, 2010;375:132-140.

10. TENNENT GA, HUTCHINSON WL, KAHAN MC *et al.* Transgenic human CRP is not pro-atherogenic, pro-atherothrombotic or pro-inflammatory in apoE-/- mice. *Atherosclerosis*, 2008;196:248-255.
11. CASAS JP, SHAH T, COOPER J *et al.* Insight into the nature of the CRP-coronary event association using Mendelian randomization. *Int J Epidemiol*, 2006;35:922-931.
12. ZACHO J, TYBJAERG-HANSEN A, JENSEN JS *et al.* Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med*, 2008;359:1897-1908.
13. BUCKLEY DI, FU R, FREEMAN M *et al.* C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2009;151:483-495.
14. SHAH T, CASAS JP, COOPER JA *et al.* Critical appraisal of CRP measurement for the prediction of coronary heart disease events: new data and systematic review of 31 prospective cohorts. *Int J Epidemiol*, 2009;38:217-231.
15. MULLER K, AICHELE S, HERKOMMER M *et al.* Impact of inflammatory markers on platelet inhibition and cardiovascular outcome including stent thrombosis in patients with symptomatic coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 2010;213:256-262.
16. PARK DW, LEE SW, YUN SC *et al.* A point-of-care platelet function assay and C-reactive protein for prediction of major cardiovascular events after drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol*, 2011;58:2630-2639.
17. RIDKER PM, RIFAI N, CLEARFIELD M *et al.* Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*, 2001;344:1959-1965.
18. HINGORANI AD, SOFAT R, MORRIS RW *et al.* Is it important to measure or reduce C-reactive protein in people at risk of cardiovascular disease? *Eur Heart J*, 2012;33:2258-2264.
19. SATTAR N, MURRAY HM, MCCONNACHIE A *et al.* C-reactive protein and prediction of coronary heart disease and global vascular events in the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *Circulation*, 2007;115:981-989.
20. JONATHAN E, DERRICK B, EMMA L *et al.* C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: an analysis of 20,536 patients in the Heart Protection Study. *Lancet*, 2011;377:469-476.
21. GREENLAND P, ALPERT JS, BELLER GA *et al.* 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2010;56:e50-e103.
22. GENEST J, MCPHERSON R, FROHLICH J *et al.* 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Can J Cardiol*, 2009;25:567-579.
23. CHU AY, GUILIANINI F, BARRATT BJ *et al.* Pharmacogenetic determinants of statin-induced reductions in C-reactive protein. *Circ Cardiovasc Genet*, 2012;5:58-65.
24. GRAHAM I, ATAR D, BORCH-JOHNSEN K *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Atherosclerosis*, 2007;194:1-45.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

ERRATUM

Dans le numéro 298 de janvier 2014, une erreur s'est glissée dans le tableau I de l'article de L. Boubrit en page 9 et dans le tableau I de l'article de G. Helft en page 14.

Cette erreur concerne **l'élimination rénale du rivaroxaban (Xarelto) qui est de 33 %** et non de 60 % comme nous l'avons indiqué.

Voici le tableau corrigé :

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Mécanisme d'action	Anti-IIa	Anti-Xa	Anti-Xa
Délai d'action	Immédiat	Immédiat	Immédiat
Pic (Cmax)	2-4 h	2-4 h	3-4 h
Élimination	Rénale à 80 %	Rénale à 33 % Hépatique et fécale	Rénale à 25 % Hépatique et fécale
Demi-vie d'élimination	12-17 h	7-11 h	10-14 h

TABLEAU I : Paramètres pharmacologiques des NACOs.

Nous vous présentons toutes nos excuses.