



O. MOREL

Fédération de Cardiologie
des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg,
Hôpital de Hautepierre, STRASBOURG.

Futurs marqueurs des syndromes coronariens aigus

Les biomarqueurs développés en recherche clinique apportent des informations importantes sur les différents mécanismes impliqués dans l'accident coronarien, mais également sur son retentissement myocardique et les processus de cicatrisation mis en œuvre : inflammation (balance entre cytokines pro- et anti-inflammatoires), activation cellulaire (cytoadhésines, microparticules), apoptose (microparticules), protéolyse de la plaque (MMP, PAPP-A), angiogenèse (VEGF), myonécrose (troponines), retentissement myocardique, remodelage, conditions de charge (BNP).

La combinaison de certains de ces marqueurs reflétant des processus différents permet d'affiner la stratification du risque vasculaire, en particulier en l'absence de myonécrose.

Leur place, au lit du malade, reste largement à définir. Néanmoins, au cours des années à venir, des stratégies thérapeutiques individualisées centrées sur l'évolution plasmatique de ces biomarqueurs pourraient être développées.

La maladie athérothrombotique, au sens large du terme, reste une des premières causes de mortalité et de morbidité dans les pays développés, et représente de ce fait un véritable enjeu en Santé publique. A l'heure actuelle, seule l'évaluation des marqueurs du syndrome métabolique (HDL, LDL, cholestérol total, triglycérides, glycémie) est couramment recommandée dans la stratification du risque vasculaire [1, 2]. Bien que l'intégration des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels (tabagisme, hypertension, diabète) dans l'évaluation du risque d'événements augmente considérablement la valeur prédictive de ces scores, près de 25 % des événements affecteront des individus présentant un seul facteur de risque [3, 4].

Plus récemment, de larges études épidémiologiques ont permis la validation de la mesure des taux plasmatiques de CRP dans la stratification du risque vasculaire. Ces études ont permis d'illustrer, en clinique humaine, le rôle crucial de l'inflammation, à chaque étape de la maladie athérothrombotique (développement, rupture ou érosion de la plaque d'athérome), mais également dans la qualité de la reperfusion myocardique après la survenue de la rupture de plaque (no-reflow) [5].

Bien que très souvent demandés en pratique clinique, les marqueurs classiques de l'inflammation (leucocytes, CRP) ne font néanmoins pas partie de la stratégie recommandée par les Sociétés savantes pour évaluer le risque vasculaire dans la population générale (recommandation de classe III pour ACC/AHA 2003). Dans la population à risque intermédiaire (10 à 25 % d'événements à 10 ans dans l'échelle de Framingham), le dosage de la CRP est admis mais non formellement recommandé (classe IIa).

Comme dans beaucoup d'autres domaines de la physiopathologie humaine ayant bénéficié des avancées de la biologie fondamentale, la recherche clinique s'est intensifiée au cours de ces dernières années dans le but de déterminer des marqueur(s) pertinent(s) du risque athérothrombotique primaire ou secondaire. Des nouveaux marqueurs de l'inflammation, de l'hémostase, de la thrombose, de l'activation plaquettaire, de l'atteinte endothéliale, du stress oxydatif, de la protéolyse, du statut neurohormonal ont été ou sont en cours d'évaluation dans

- Myonécrose : troponine I, T, CPK (MB), myoglobine.
- Inflammation : leucocytes, usCRP, fibrinogène, CD40L, IL-6, IL-18, TNF α , IL-10 (rôle protecteur), sérum amyloïde A, myéloperoxydase.
- Cytoadhésines : ICAM-1, VCAM-1, P-sélectine.
- Protéolyse matricielle : MMP-9, PAPP-A.
- Réponse immune : anticorps anti-LDL, anticorps anti-HSP.
- Fibrinolyse : PAI-1, t-PA.
- Atteinte endothéliale : PAI-1, vWF, ICAM-1, VCAM-1, E-sélectine.
- Facteurs de croissance : VEGF, PlGF (Placental growth factor).
- Volémie, fonction endocrine myocardique : BNP.
- Tonus vasculaire : endothéline.
- Métabolisme : glycémie, LDL, HDL bas, TG, Lp(a), homocystéine.
- Stress oxydatif : oxLDL, oxHDL, F2-isoprostanes, TBARS, nitrites, nitrates.
- Apoptose : microparticules, Fas, FasL (solubles).

Tableau 1 : Marqueurs biologiques des syndromes coronariens.

le but d'identifier les patients les plus à risque, d'évaluer l'efficacité des traitements entrepris, d'élucider les mécanismes moléculaires et cellulaires en cause dans la maladie athérothrombotique (*tableau 1*).

■ INFLAMMATION ET ATHEROTHROMBOSE

L'inflammation joue un rôle central à toutes les étapes de la maladie athérothrombotique. De nombreuses cytokines pro-inflammatoires sont responsables d'une transformation phénotypique de la surface endothéliale. Cette transformation est caractérisée par :

- une expression membranaire endothéliale accrue de cytoadhésines (P, E-sélectines, ICAM-1, VCAM-1) permettant le "rolling" des leucocytes à l'endothélium (P-sélectine, E-sélectine), prélude à leur adhésion ferme (ICAM-1 et VCAM-1) et à l'infiltration des leucocytes dans la paroi vasculaire,
- l'acquisition d'un potentiel prothrombotique lié à l'exposition du facteur tissulaire et de la phosphatidylsérine, un aminophospholipide procoagulant,
- la synthèse par la cellule endothéliale de chémokines (MCP-1) susceptibles de recruter de nouvelles cellules inflammatoires,
- la diminution de la biodisponibilité du monoxyde d'azote, puissant vasodilatateur, anti-agrégant plaquettaire et facteur majeur de survie des cellules endothéliales.

Dans la plaque, les monocytes se transforment en macrophages et accumulent des lipides. Leur mort cellulaire par nécrose ou apoptose favorise la constitution d'un core lipidique, facteur majeur d'instabilité de la plaque. Les cellules apoptotiques libèrent des MP procoagulantes, particulièrement riches en facteur tissulaire. Le recrutement de cellules musculaires lisses permet l'élaboration d'une charpente fibreuse.

L'instabilité de la plaque est largement dépendante du contenu en cellules inflammatoires, de la taille du core lipidique et de la richesse en métalloprotéinases, une famille d'enzymes responsable de la protéolyse de la matrice extracellulaire. Au contraire, la richesse en cellules musculaires lisses mais également en interleukine-10, une cytokine anti-inflammatoire, sont des facteurs déterminants de la stabilité de la plaque.

1. – Cytoadhésines : P-sélectine, ICAM-1, VCAM-1

Le rôle prédictif de concentrations plasmatiques élevées de cytoadhésines dans la survenue d'événements vasculaires a été évalué dans de nombreux travaux. Ainsi, dans l'étude WHS (Women's Health Study) portant sur 28 263 femmes américaines présumées saines, le risque de développer un événement cardiovasculaire est augmenté d'un ratio de 2,2 chez les femmes présentant les concentrations de P-sélectine les plus importantes (comparaison du quartile le plus haut au quartile le plus bas, 0,01). Le risque lié aux concentrations élevées de P-sélectine est indépendant des facteurs de risque traditionnels. De même, des concentrations plasmatiques élevées en ICAM-1 sont associées à un sur-risque d'événements vasculaires [étude Physicians'Health Study (PHS), étude Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)].

Au contraire, aucune de ces études n'a pu mettre en évidence un lien entre taux élevé de VCAM-1 et sur-risque vasculaire. Ces données suggèrent un rôle différent des cytoadhésines ICAM-1 et VCAM-1 dans les processus d'athérothrombose. Dans les plaques d'athérome, ICAM-1 est exprimée à la fois par les cellules endothéliales et monocytaires alors que l'expression de VCAM-1, moins abondante, est restreinte aux cellules endothéliales [6].

2. – Cytokines pro-inflammatoires : IL-6, TNF- α , IL-18

Les cytokines IL-6, TNF- α , IL-18 jouent un rôle central dans l'amplification de la réponse inflammatoire ou l'activation endothéliale. L'étude PHS a permis de mettre en évidence l'importance des taux plasmatiques d'IL-6 comme marqueur primaire de la maladie athérothrombotique. Le risque relatif de

survenue d'un événement est augmenté d'un ratio 2,3 chez les patients présentant les concentrations les plus élevées (comparaison par quartile ; $p = 0,005$). Dans ce travail, une corrélation entre CRP et IL-6 a pu être établie ($r = 0,43$; $p < 0,001$), résultat en accord avec d'autres travaux démontrant que l'IL-6 est le principal inducteur de la synthèse hépatique de CRP. Néanmoins, le lien entre IL-6 et risque accru persiste même après ajustement en fonction des taux de CRP [6].

Au cours des syndromes coronariens aigus, des taux plasmatiques élevés d'IL-6, de l'antagoniste du récepteur à l'IL-1, de TNF- α sont associés à une morbidité intrahospitalière accrue. Les taux élevés de TNF- α semblent par ailleurs prédictifs de la survenue, à distance, de récurrences ischémiques. Néanmoins, la demi-vie plasmatique du TNF- α est courte, rendant ce marqueur difficilement utilisable en pratique clinique.

L'IL-18, exprimée dans les plaques d'athérome, est une cytokine pro-inflammatoire associée à la vulnérabilité de la plaque. L'IL-18 est un puissant inducteur de la synthèse d'interféron gamma par certains lymphocytes (Th1), responsable de la synthèse de cytoadhésines endothéliales et de l'inhibition de la production de collagène par les cellules musculaires lisses [7]. L'IL-18 induit par elle-même l'activation du facteur transcriptionnel NF- κ B responsable d'une expression accrue de nombreux produits de gènes pro-athérogènes et de l'induction de l'apoptose de cellules endothéliales [8]. Chez le volontaire sain, une élévation des taux plasmatiques d'IL-18 est un des meilleurs marqueurs du risque vasculaire indépendamment du statut lipidique ou inflammatoire [9]. De même, l'élévation des taux d'IL-18 chez les patients présentant un angor est associée à une mortalité accrue au terme d'un suivi moyen de 3,9 années [10].

3. – Importance de la balance entre cytokines pro- et anti-inflammatoires

L'IL-10, sécrétée dans la plaque d'athérome par les monocytes/macrophages activés et les lymphocytes, présente des propriétés anti-inflammatoires à multiples facettes. L'IL-10 inhibe le facteur transcriptionnel NF- κ B et réduit la synthèse de cytokines pro-inflammatoires, de métalloprotéinases et du facteur tissulaire ainsi que l'apoptose de monocytes/macrophages pourvoyeuse de microparticules procoagulantes (cf. infra). Dans des modèles murins d'athérosclérose, l'inactivation du gène de l'IL-10 s'accompagne de modifications histologiques de la plaque, caractérisées par un infiltrat plus marqué en cellules inflammatoires, une production accrue d'interféron gamma et une synthèse réduite de collagène. A

contrario, le transfert d'IL-10 permet une réduction des lésions athérothrombotiques.

Ces données issues de l'expérimentation animale soulignent le rôle important de l'IL-10 dans l'inhibition des processus d'athéromatose. Chez l'Homme, au cours des SCA, des taux élevés d'IL-10 ($> 2,5$ pg/mL) permettent d'identifier un sous-groupe de patients à très bas risque de récurrence (7,9 % versus 16,5 % d'événements à 6 mois, OR : 0,38 ; IC : 0,19 à 0,83 ; $p = 0,005$). Cet effet protecteur n'est mis en évidence que chez les patients présentant une élévation de la CRP (> 10 mg/l) [11].

4. – Myéloperoxydases

Chez les patients présentant un SCA, une activation leucocytaire importante accompagnée d'une dégranulation (élastase, myéloperoxydase) est démontrée depuis quelques années. De même, l'analyse histologique des plaques instables révèle un infiltrat leucocytaire abondant. L'élastase contribue par exemple à une thrombogénicité accrue en clivant l'inhibiteur du facteur tissulaire (TFPI) et inhibant par là-même les capacités du TFPI à neutraliser le complexe VII/FT ou le facteur Xa.

La myéloperoxydase libérée par les neutrophiles activés pourrait également contribuer à l'instabilité de la plaque par plusieurs voies : activation de nombreuses protéases permettant la dégradation de la matrice extracellulaire, production de lipides oxydés cytotoxiques et thrombogènes, inactivation du monoxyde d'azote et vasoconstriction.

La valeur pronostique des taux circulants de myéloperoxydases a récemment été démontrée chez des patients présentant une douleur thoracique et cela quelle que soit la valeur de la troponine T à l'admission. En particulier, chez les patients présentant une troponine T négative à l'admission, considérés comme sujets à bas risque, une élévation des taux de myéloperoxydase (> 394 pM) dès le premier bilan s'accompagne d'un risque accru d'événements à 30 jours et à 6 mois (RR : 4,1 ; $p < 0,01$ et RR : 3,9 respectivement). Dans ce sous-groupe de patients (troponine T négative), les taux élevés de CRP ne sont pas associés à une survenue accrue d'événements.

Il est toutefois important de constater, dans ce travail, le nombre très important d'événements à 30 jours (22,3 %) rapporté dans le groupe troponine négative. Le pourcentage d'événements à 30 jours n'est que de 14,8 % chez des patients présentant à la fois une troponine T négative et des taux normaux de myéloperoxydase. Ainsi, chez les patients présentant une douleur tho-

- Les biomarqueurs apportent des informations importantes sur les mécanismes impliqués dans l'accident coronarien, son retentissement myocardique et les processus de cicatrisation mis en œuvre.
- La balance entre cytokines pro- et anti-inflammatoires (IL-10) conditionne une partie du risque vasculaire.
- Les métalloprotéinases et la PAPP-A impliquées dans la protéolyse de la charpente fibreuse sont des marqueurs de la vulnérabilité de la plaque.
- Les microparticules procoagulantes émises par des cellules activées ou apoptotiques modulent de nombreuses fonctions biologiques (inflammation, thrombogénicité, tonus vasculaire, remodelage, protéolyse, angiogenèse) impliquées dans le développement ou la pérennisation de la maladie athérothrombotique.
- En l'absence de myonécrose, la combinaison de plusieurs marqueurs, reflets de processus pathogéniques différents, permet l'identification de patients à très bas risque cardiovasculaire.
- Dans l'avenir, des stratégies thérapeutiques individualisées, adaptées en fonction de l'évolution des taux plasmatiques de ces marqueurs, pourraient être mis en œuvre.

racique, des taux élevés de myéloperoxydase permettent l'identification d'un sous-groupe de patients à haut risque, indépendamment de l'existence d'une myonécrose [12].

5. – CD40 ligand

Dans le compartiment vasculaire, la liaison du CD40 ligand (CD40L) libéré par des lymphocytes ou des plaquettes activées à son récepteur (CD40) induit l'acquisition d'un phénotype pro-athérogène. Ce récepteur est exprimé par de nombreuses lignées cellulaires constitutives des lésions d'athérome (endothélium, monocytes-macrophages, cellules musculaires lisses). Cette activation par le CD40L induit par exemple la synthèse de nombreuses cytokines et l'expression endothéliale des cytoadhésines (VCAM-1, ICAM-1 et E-sélectine). Expérimentalement, un traitement par anticorps anti-CD40L s'accompagne d'une stabilisation de la plaque, caractérisée par une réduction de l'infiltration lymphocytaire T et macrophagique de la plaque et par une diminution de l'expression des cytoadhésines et du contenu en métalloprotéinases. La valeur du CD40L circulant comme marqueur primaire du risque vasculaire est démontrée, en particulier chez la femme. Au cours des SCA, le CD40L, indépendamment des marqueurs classiques de l'inflammation (CRP) ou de la myonécrose (troponine i), est un marqueur de risque d'événements (RR : 1,9 ; $p < 0,05$) [13, 14].

6. – Métalloprotéinases

Pour le clinicien, l'existence d'un marqueur sensible et spécifique de la plaque vulnérable pourrait permettre utilement d'identifier les patients les plus à risque. Expérimentalement, l'instabilité de la plaque d'athérome est fortement dépendante de son contenu en métalloprotéinases, une famille d'enzymes capable de protéolyser la matrice extracellulaire. Initialement utilisée dans le dépistage prénatal de la trisomie 21, la PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein-A) est une métalloprotéinase abondamment exprimée dans les plaques érodées ou rompues. Son utilité comme marqueur pertinent du risque vasculaire secondaire a très récemment été démontrée.

Au cours des SCA, l'élévation des taux plasmatiques de PAPP-A ($> 12,6$ mUI/L) s'accompagne d'un risque accru d'événements (RR : 2,44 ; $p = 0,001$). Ce rôle prédictif est comparable à celui retrouvé pour la troponine T (RR : 2,07 ; $p = 0,008$) et bien supérieur à celui associé à la CRP (RR : 1,49 ; $p = ns$). L'effet de taux élevés de PAPP-A est également démontrable (RR : 2,72 ; $p = 0,009$) quand l'analyse est restreinte aux sujets classiquement considérés comme étant à bas risque (troponine T négative). L'analyse combinée de trois types de marqueurs (troponine T : myonécrose, CD40 ligand : activation plaquettaire et lymphocytaire, PAPP-A : protéolyse de la plaque) permet l'identification d'un sous-groupe de patients à très bas risque (3 % d'événements à un mois) [15].

7. – Microparticules

La reconnaissance récente du rôle crucial des mécanismes d'apoptose (mort cellulaire programmée) ou d'activation cellulaire dans les processus thrombotiques a concentré l'attention des chercheurs et des cliniciens sur des marqueurs circulants de ces processus, les microparticules (*tableau II*). Ces MP sont des fragments de membrane plasmique libérés par des cellules activées ou apoptotiques. Les propriétés procoagulantes de la membrane des MP reposent sur la phosphatidylsérine, un aminophospholipide procoagulant exposé après stimulation et nécessaire à l'assemblage des complexes enzymatiques de la coagulation, et la présence éventuelle de facteur tissulaire.

Dans la plaque, les MP et les cellules apoptotiques d'origine monocyttaire ou musculaire lisse séquestrées dans les plaques d'athérome portent la quasi-totalité de l'activité facteur tissulaire. La rupture de plaque ou son érosion permet la mise en contact de ce potentiel prothrombotique majeur avec le sang, permettant l'initiation de la coagulation et la formation du thrombus. Les MP jouent à chaque étape de la maladie athéro-

- Induction de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires.
- Expression membranaire accrue de cytoadhésines par l'endothélium et les leucocytes.
- Protéolyse matricielle : MMP-9.
- Expression d'un potentiel prothrombotique : expression du FT et de la phosphatidylsérine.
- Apoptose induite de cellules musculaires lisses et de cellules endothéliales.
- Majoration du stress oxydatif.
- Diminution de l'expression de la NO synthase, altération relaxation vasculaire.
- Angiogenèse.
- Recrutement de progéniteurs circulants.
- Réponse immune ?

Tableau II : Rôle des microparticules dans la maladie athérothrombotique.

thrombotique un rôle important. En effet, les MP modulent les interactions plaquettes-leucocytes-endothélium, prélude à l'invasion de la paroi vasculaire par les cellules inflammatoires en induisant la synthèse de cytokines ou de cytoadhésines.

Les MP pourraient par ailleurs contribuer à la déstabilisation de la plaque d'athérome par de nombreuses voies :

- le PAI-1, le VEGF, le fibroblast growth factor 2 induisent la formation de MP endothéliales éventuellement porteuses de métalloprotéinases (MMP-2 et MMP-9) capables dans une boucle autocrine de lyser la membrane basale et d'augmenter l'activité protéolytique dans la plaque,
- les MP stimulent les processus d'angiogenèse, localement associés à une vulnérabilité accrue (risque de rupture),
- les MP inhibent l'expression de la NO synthase, et contribuent probablement à la diminution de la biodisponibilité du monoxyde d'azote (NO), puissant vasodilatateur et facteur majeur de survie des cellules endothéliales,
- les MP plaquettaires transportent localement des sous-unités de la NADPH oxydase biologiquement actives qui sont associées à une synthèse accrue de substances radicalaires de l'oxygène (ROS) et à une induction de l'apoptose de cellules musculaires lisses ou endothéliales.

Parallèlement, l'altération de la relaxation vasculaire induite par les MP est susceptible de contribuer à une vasoconstriction, mécanisme favorisant les interactions plaquettes-endothélium-leucocytes et la constitution du thrombus. Enfin, les MP endothéliales contribuent à l'amplification de la réponse thrombotique en induisant au niveau des monocytes une expression membranaire accrue de FT.

De nombreux facteurs de risque traditionnellement associés à une atteinte artérielle s'accompagnent d'une élévation des taux plasmatiques de MP et contribuent par là-même à une élévation du potentiel prothrombotique. Le diabète, l'HTA, les dyslipémies sont associés à des degrés divers à une élévation des taux plasmatiques de MP d'origine plaquettaire, monocyttaire ou endothéliale [16]. Chez le sujet sain, l'hypertriglycémie postprandiale s'accompagne d'une élévation rapide (1 à 3 heures après l'ingestion) et transitoire des taux plasmatiques de MP endothéliales [17]. De même, chez le volontaire sain, l'IL-6 est corrélée aux taux circulants de microparticules libérées après apoptose endothéliale, et cela indépendamment des taux de CRP ou de l'indice de masse corporelle [18].

Au cours des SCA, les taux circulants de MP endothéliales semblent associés à la complexité angiographique de la plaque d'athérome [19]. De même, un rôle pronostique des MP a été évoqué dans plusieurs travaux portant sur des cohortes de taille limitée. Cette donnée a tout récemment été confirmée dans une large étude internationale multicentrique [20]. Dans ce travail, les taux initiaux de MP apparaissent comme étant de meilleurs indicateurs du risque vasculaire que la CRP ou la troponine.

8. – BNP

Les peptides natriurétiques synthétisés par les cardiomyocytes en réponse à une tension pariétale accrue sont des marqueurs puissants de la surcharge volémique et de l'insuffisance cardiaque. Des taux élevés de NT-pro-BNP sont associés en analyse multivariée à la présence d'une coronaropathie ou d'un syndrome coronarien aigu, en particulier chez le sujet diabétique [21]. Ce lien est retrouvé indépendamment de la FeVG. Au cours de l'infarctus du myocarde, ces taux élevés sont de puissants indicateurs de la mortalité intrahospitalière ou de la survenue de choc cardiogénique [21]. En particulier, des taux élevés de BNP sont liés à l'existence d'une altération persistante de la microcirculation et de la perfusion myocardique (no-reflow) après angioplastie coronaire. De plus, après infarctus du myocarde, l'importance du remodelage ventriculaire est corrélée aux taux plasmatiques de BNP. Le lien entre NT-pro-BNP et mortalité à long terme est également observé chez des patients présentant une coronaropathie stable [22].

II PLACE DES BIOMARQUEURS DANS LA STRATIFICATION DU RISQUE VASCULAIRE

Les biomarqueurs actuellement disponibles en recherche apportent des informations importantes sur les différents

mécanismes impliqués dans l'accident coronarien, mais également sur son retentissement myocardique et sur les processus de cicatrisation mis en œuvre : **inflammation** (balance entre cytokines pro- et anti-inflammatoire), **activation cellulaire** (cytoadhésines, microparticules), **apoptose** (microparticules), **protéolyse de la plaque** (MMP, PAPP-A), **angiogenèse** (PIGF, VEGF), **myonécrose** (troponines), **retentissement myocardique, remodelage, conditions de charge** (BNP). La combinaison de certains des marqueurs reflétant des processus différents (par exemple protéolyse, activation plaquettaire et lymphocytaire) permet l'identification d'un sous-groupe de patients à très bas risque, en particulier en l'absence de myonécrose (3 % d'événements à un mois). Leur place en pratique clinique reste largement à définir. Néanmoins, au cours des années à venir, des stratégies thérapeutiques individualisées centrées sur l'évolution des taux plasmatiques de ces biomarqueurs pourraient être développées et participer à une meilleure prise en charge des patients. ■

Bibliographie

1. RIDKER PM, BROWN NJ, VAUGHAN DE, HARRISON DG, MEHTA JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation*, 2004; 109 (suppl. IV): IV-6-IV-19.
2. Expert Panel on Detection E, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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: 2486-97.
3. 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: 1557-65.
4. KHOT UN, KHOT MB, BAJZER CT, SAPP SK, OHMAN EM, BRENER SJ, ELLIS SG, LINCOFF AM, TOPOL EJ. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*, 2003; 290: 898-904.
5. KOJIMA S, SAKAMOTO T, ISHIIHARA M, KIMURA K, MIYAZAKI S, TEI C, HIRAOKA H, SONODA M, TSUCHIHASHI K, YAMAGISHI M, INOUE T, ASADA Y, IKEDA Y, SHIRAI M, OGAWA H, investigators. JACSS. The white blood cell count is an independent predictor of no-reflow and mortality following acute myocardial infarction in the coronary interventional era. *Ann Med*, 2004; 36: 153-60.
6. BLAKE GJ, RIDKER PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res*, 2001; 89: 763-71.
7. MALLAT Z, CORBAZ A, SCOAZEC A, BESNARD S, LESECHE G, CHVATCHKO Y, TEDGUI A. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation*, 2001; 104: 1598-603.
8. CHANDRASEKAR B, VEMULA K, SURABHI RM, LI-WEBER M, OWEN-SCHAUB LB, JENSEN LE, MUMMIDI S. Activation of intrinsic and extrinsic proapoptotic signaling pathways in interleukin-18-mediated human cardiac endothelial cell death. *J Biol Chem*, 2004; 279: 20221-33.
9. BLANKENBERG S, LUC G, DUCIMETIERE P, ARVEILER D, FERRIERES J, AMOUEY P, EVANS A, CAMBIEN F, L. T. Group. PS. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation*, 2003; 108: 2453-9.
10. BLANKENBERG S, TIRET L, BICKEL C, PEETZ D, CAMBIEN F, MEYER J, RUPPRECHT HJ, Investigators. A. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation*, 2002; 106: 24-30.
11. HEESCHEN C, DIMMELER S, HAMM CW, FICHTLSCHERER S, BOERSMA E, SIMOONS ML, ZEIHNER AM, Investigators. CS. Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2003; 107: 2109-14.
12. BRENNAN ML, PENN MS, VAN LENTE F, NAMBI V, SHISHEBOR MH, AVILES RJ, GOORMASTIC M, PEPOY ML, MCERLEAN ES, TOPOL EJ, NISSEN SE, HAZEN SL. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med*, 2003; 349: 1595-604.
13. VARO N, DE LEMOS JA, LIBBY P, MORROW DA, MURPHY SA, NUZZO R, GIBSON CM, CANNON CP, BRAUNWALD E, SCHONBECK U. Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation*, 2003; 108: 1049-52.
14. HEESCHEN C, DIMMELER S, HAMM CW, VAN DEN BRAND MJ, BOERSMA E, ZEIHNER AM, SIMOONS ML. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2003; 348: 1104-11.
15. HEESCHEN C, DIMMELER S, HAMM CW, FICHTLSCHERER S, SIMOONS ML, ZEIHNER AM, Investigators. CS. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 229-37.
16. MOREL O, TOTI F, HUGEL B, FREYSSINET JM. Cellular microparticles: A disseminated storage pool of bioactive vascular effectors. *Curr Opin Hematol*, 2004; 11: 156-64.
17. FERREIRA AC, PETER AA, MENDEZ AJ, JIMENEZ JJ, MAURO LM, CHIRINOS JA, GHANY R, VIRANI S, GARCIA S, HORSTMAN LL, PUROW J, JY W, AHN YS, DE MARCHENA E. Postprandial hypertriglyceridemia increases circulating levels of endothelial cell microparticles. *Circulation*, 2004; 110: 3599-603.
18. CHIRINOS JA, ZAMBRANO JP, VIRANI SS, JIMENEZ JJ, JY W, AHN E, HORSTMAN LL, CASTELLANOS A, MYERBURG RJ, AHN YS. Correlation between apoptotic endothelial microparticles and serum interleukin-6 and C-reactive protein in healthy men. *Am J Cardiol*, 2005; 95: 1258-60.
19. BERNAL-MIZRACHI L, JY W, FIERRO C, MACDONOUGH R, VELAZQUES HA, PUROW J, JIMENEZ JJ, HORSTMAN LL, FERREIRA A, DE MARCHENA E, AHN YS. Endothelial microparticles correlate with high-risk angiographic lesions in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*, 2004; 97: 439-46.
20. MALLAT Z, STEG PG, HUGEL B, TANGUY ML, FOX K, BENESSIANO J, COLLET JP, HENRY P, DABBOUS O, MONTALESCOT G, ASSELIN B, FREYSSINET JM, TEDGUI A. Prognostic Value of Circulating Shed Membrane Pro-Coagulant Microparticles in Patients with Severe Acute Coronary Syndromes. A Substudy From the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *AHA*, 2004; Poster.
21. VERGES B, ZELLER M, DESGRES J, DENTAN G, LAURENT Y, JANIN-MANIFICAT L, L'HUILLIER I, RIOUFOL G, BEER JC, MAKKI H, ROCHETTE L, GAMBERT P, COTTIN Y. High plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide level found in diabetic patients after myocardial infarction is associated with an increased risk of in-hospital mortality and cardiogenic shock. *Eur Heart J*, 2005.
22. KRAGELUND C, GRONNING B, KOBER L, HILDEBRANDT P, STEFFENSEN R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2005; 352: 666-75.