

## Fibrinogénemie et Risque Artériel

Potron G., Nguyen P.\*

Le fibrinogène est une glycoprotéine de haut poids moléculaire (340 000 Kda) symétrique dont chaque partie est composée de trois types de chaînes polypeptidiques Aa, B $\beta$  et  $\gamma$ .

Les fonctions du fibrinogène sont très nombreuses: bien entendu, il participe à la formation de la fibrine permettant la constitution du thrombus après action avec la thrombine. Le fibrinogène joue également un rôle très important dans le phénomène d'agrégation plaquettaire: le pontage interplaquettaire se fait par l'intermédiaire de la molécule fibrinogène qui se fixe sur la glycoprotéine membranaire plaquettaire GPIIb/IIIa. Pour que l'interaction avec le fibrinogène se fasse, il est nécessaire que la glycoprotéine IIb/IIIa soit modifiée par l'activation plaquettaire (36). Le fibrinogène agit également sur les cellules endothéliales dont il est capable de désorganiser la structure et la croissance (40). Son interaction avec l'endothélium entraîne également une libération du facteur Willebrand et de l'activateur tissulaire du plasminogène. Enfin, le fibrinogène participe d'une façon importante à la formation des rouleaux érythrocytaires. A ce titre, c'est un des éléments les plus importants de l'agrégation érythrocytaire, cette agrégation pouvant être néfaste sur la microcirculation (86). Enfin, A.L.Copley a décrit un film de fibrinogène localisé le long des parois des vaisseaux et pouvant empêcher les plaquettes et les leucocytes d'interagir avec l'endothélium et de participer aux variations de la perméabilité vasculaire (20).

\*Laboratoire Central d'Hématologie, GHU Robert-Debré  
Rue Alexis Carrel 51092 REINS Cédex



## Fibrinogénemie et Risque Artériel

### Les Études Épidémiologiques Analysant le Rôle du Fibrinogène Comme Facteur de Risque Artériel

Elles sont très nombreuses et résumées dans le tableau I. La majorité des études ont montré que le fibrinogène était un facteur de risque indépendant des autres facteurs de

risque. Ce risque semble plus marqué pour les accidents cérébraux que pour les accidents cardiaques si l'on tient compte bien entendu des autres facteurs de risque (100). Ces importances relatives peuvent cependant varier en fonction des études: ainsi, une autre étude montre que le risque cardiaque augmente d'environ six fois si le

	NOMBRE DE PATIENTS	DURÉE DU SUIVI (ANNÉES)	MÉTHODE DE DOSAGE DU FIBRINOGENE	COMMENTAIRES
<b>NPHS</b> (72)	1511 H	10	Gravimétrie	supérieur à cholestérol
<b>Göteborg</b> (100)	792 H	13,5	Clauss	coeur - AVC
<b>RCGP</b> (91)	297 H	7,3	Néphélométrie	supérieur à cholestérol - PA
<b>Framingham</b> (52)	554 H 761 H	12	Ratnoff	coeur - AVC
<b>CSCHDS</b> (103)	4860 H	3,2	Néphélométrie + Gravimétrie	
<b>PROCAM</b> (7)	1674 H	2	Clauss	
<b>GRIPS</b> (22)	5239 H	5	Néphélométrie	
<b>Madrid</b> (84)	Enfants 1168 H 1056 F		Clauss	association avec histoire familiale 10-12/16-18 ans
<b>SHHS</b> (59)	10359 H		Clauss	association avec histoire familiale coeur + AVC

**Tableau I: Résultats des principales études épidémiologiques prospectives étudiant le rôle du fibrinogène comme facteur de risque vasculaire.**

(H=hommes; F=femmes; AVC=accidents vasculaires cérébraux; PA=pression artérielle).

(NPHS=Northwick Park Heart Study; RCGP=Royal College of General Practitioners (Leigh Study); CSCHDS=Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies; PROCAM=Prospective Cardiovascular Münster Study; GRIPS=Göttinger Risk, Incidence and Prevalence Study; SHHS=Scottish Heart Health Study).

taux de fibrinogène est supérieur à 3,50 g/l surtout si le sujet est hypertendu (91).

Une des plus complètes de ces études est l'étude Framingham qui, exceptionnellement, porte à la fois chez les hommes et chez les femmes. Elle montre l'association d'un certain nombre de facteurs d'environnement avec le taux de fibrinogène comme le tabac, l'âge, le sexe etc... (51).

Une excellente méta-analyse effectuée par Ernest (34) semble montrer que le fibrinogène n'intervient pas comme un vrai facteur de risque totalement indépendant mais qu'il représente simplement un mécanisme de réaction induit par d'autres phénomènes.

De telles conclusions incitent à analyser l'essai Madrid réalisé chez des sujets jeunes de 12 à 18 ans ayant un taux élevé de cholestérol, de triglycérides ou de VLDL-cholestérol: le taux de fibrinogène est supérieur à 3,94 g/l (84).

## Résultats des Essais Cliniques

### 1. Artérites périphériques

Quel qu'en soit le stade d'évolution, de nombreuses études ont montré l'augmentation de la fibrinogénémie et de la viscosité plasmatique (14, 64). Cette perturbation rhéologique est telle que Dormandy a proposé de parler de "caudication rhéologique" (26). Les lésions artérielles sont d'autant plus importantes que l'on observe à la fois une augmentation du fibrinogène et des D-dimères, laissant supposer une participation de l'activation de la coagulation et de la fibrinolyse dans le processus d'extension de l'athérosclérose (57). Quant à la mortalité elle est d'autant plus importante que le fibrinogène est plus élevé: ainsi une augmentation de 1g/l est

associée avec un accroissement du risque à 6 ans d'environ deux fois (8). Si un shunt veineux est posé, le risque de réocclusion est plus élevé chez les sujets ayant une fibrinémie augmentée (102).

### 2. Les accidents cardiaques coronariens

Le fibrinogène augmente toujours lors de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde (62). Cette augmentation semble proportionnelle à l'importance de la lésion coronarienne (16, 63). En fait, il s'agit probablement d'un phénomène de réponse inflammatoire. Toutefois, le fibrinogène, comme la viscosité, restent augmentés pendant plusieurs années après l'accident aigu (31). Le taux de fibrinogène est toujours plus élevé lors de l'infarctus du myocarde que dans l'angor instable (96). Au décours d'un infarctus du myocarde, la fréquence des récurrences est nettement plus élevée chez les sujets ayant un fibrinogène supérieur à 7,5 g/l lors de la période aiguë (41). Le taux de survie semble inversement proportionnel à l'augmentation du fibrinogène (69).

### 3. Les accidents vasculaires cérébraux

Lors de la phase aiguë, le fibrinogène augmente (28) associé à une augmentation de la viscosité et de l'agrégation érythrocytaire. Cette augmentation persiste longtemps (94). Si l'accident ischémique est transitoire, l'augmentation du fibrinogène est moins importante (21). Après l'accident aigu, le taux de mortalité est proportionnel au taux de fibrinogène (29). L'hyperviscosité sanguine accroît par ailleurs le risque de récurrence.

**Tableau II**

MÉTHODE	COMPLEXITÉ	COÛT	REPRODUCTIBILITÉ (CV%)	COMMENTAIRES
Thermoprécipitation Coagulation par Ila fonctionnelle (18)	faible + faible ++ automatisable	faible + faible ++	5 à 8 2 à 4	- sensible aux PDF - sensible aux PDF - réaction équilibrée plasma dilué - réduit chez patients dysfibrinogénémiques
Gravimétrie	modérée +++	faible ++	6 à 14	
Viscosimétrie (33, 78)	élevée ++++	élevée +++	6 à 11	- nom spécifique (myélome) - gros volume de plasma - relation avec risque rhéologique
Réaction chimique coagulation + (digestion+mesure de la tyrosine) (83)	modérée +++	faible +++	6 - 8	- non spécifique
Immunologique (immunodiffusion radiale - ELISA) (46)	modérée ++ automatisable	élevée +++	2 - 5	- sensible aux PDF - pas de variation par dysfibrinogénémie
Chromatographie d'immuno-affinité (65)	élevée ++++	élevée ++++	1,55	- grand domaine de linéarité - pas d'interférence avec PDF

**Principales méthodes de dosage du fibrinogène.  
(PDF=produits de dégradation de la fibrine)**

### Les Méthodes de Dosage du Fibrinogène

Elles sont évidemment indispensables tant pour les études épidémiologiques que pour le suivi des patients. De très nombreuses méthodes sont proposées et sont résumées dans le tableau II. Quelle que soit la raison de dosage du fibrinogène, il est absolument impératif de s'adresser toujours à la même méthode car les variations entre les techniques sont souvent très importantes. Il est impératif également d'utiliser une méthode rigoureuse d'étalonnage. Un travail récent (78) montre que la précision des méthodes de Clauss et d'immunoprécipitation radiale est la plus

élevée, que souvent les plasmas calibrés fournis avec les réactifs industriels sont de mauvaise qualité et mal adaptés à certaines de ces méthodes. La méthode de Clauss ou les méthodes par coagulation sont très sensibles à certaines actions thérapeutiques comme par exemple l'héparinothérapie surtout quand il s'agit d'héparine non fractionnée.

Les dosages doivent éventuellement également écarter la possibilité d'une dysfibrinogénémie héréditaire ou acquise qui donnent des résultats non satisfaisants. De telles anomalies apparaissent surtout dans certains cas pathologiques comme lors de certains atteintes hépatiques cirrhotiques ou néoplasiques ou au cours de certains

types de réanimation. Nous avons pu mettre au point un protocole utilisé en routine pour le dosage du fibrinogène sur automate capable de déceler de telles perturbations.

Le fibrinogène intervenant largement sur l'agrégation érythrocytaire, influence également la vitesse de sédimentation. Nous avons pu retrouver une telle corrélation entre fibrinogène et agrégation érythrocytaire. Nous avons pu également montrer qu'à partir de la vitesse de sédimentation, le taux de fibrinogène et d'hématocrite, il était possible d'évaluer une certaine importance de l'agrégation érythrocytaire représentant 82% de ce phénomène tout à fait utile en clinique. En effet, l'importance de l'agrégation érythrocytaire par son retentissement sur la microcirculation peut être utile dans le suivi de certains patients. Cette formule et l'utilisation d'un test aussi simple que la vitesse de sédimentation est un modèle élégant, simple, d'approcher ce phénomène même si, bien entendu, le test d'agrégation reste infiniment plus fin dans ces résultats (80).

### **Mécanisme Physiopathologique: Participation du Fibrinogène Dans la Constitution du Thrombus Artériel**

#### **1. Participation à l'évolution de la plaque d'athérome**

La majorité des infarctus du myocarde résulte d'une occlusion thrombotique. Plus de 50% des cas sont associés à une rupture d'une plaque d'athérome (23). Dans ce cadre, la fibrine participe largement à l'obstruction artérielle (27). Cependant, dès la mise en place des débuts de la lésion athéromateuse, on observe déjà des dépôts de fibrine au niveau de la surface luminale

(89) apparaissant tôt dans la vie (7 à 15 ans). Ces lésions s'accompagnent d'oedème local (97). Ultérieurement apparaîtront des microthrombi qui ultérieurement peuvent se recouvrir d'endothélium (27). Enfin, la production locale de produits de dégradation de la fibrine entraîne des lésions endothéliales et la prolifération des cellules musculaires lisses (90, 95).

#### **2. Rôle dans la formation du thrombus**

La quantité de fibrine d'un thrombus dépend de la concentration plasmatique en fibrinogène (43). L'hyperfibrinémie joue donc un rôle important dans la dynamique de formation des thrombi.

#### **3. Rôle dans l'agrégation plaquettaire**

Epidémiologiquement, il a été bien démontré que le taux de fibrinogène s'associe avec une nette augmentation de l'agrégation plaquettaire (71).

#### **4. Participation à une désorganisation des cellules endothéliales**

Ceci été bien démontré en culture cellulaires (50). Quant aux fragments de produits de dégradation du fibrinogène ou de la fibrine, ils possèdent des actions multiples comme la contraction cellulaire, la prolifération cellulaire, la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses, la libération d'activateur tissulaire du plasminogène et le facteur Willebrand par les cellules endothéliales... Ces molécules peuvent avoir des effets contradictoires puisqu'elles facilitent la formation de la plaque d'athérome et qu'elles peuvent, en activant la fibrinolyse, avoir un effet favorable.

## 5. Influence sur la rhéologie

La viscosité plasmatique et l'agrégation érythrocytaire étant largement dépendant du taux de fibrinogène. Ce phénomène entraîne un risque de réduction des flux vasculaires (64) et participe probablement à l'extension de la thrombose (35).

## 6. Interaction avec les leucocytes

Le fibrinogène permet un certain type de fixation des leucocytes aux cellules endothéliales utilisant des récepteurs spécifiques (ICAM 1) associés à l'intégrine leucocytaire CD11b-CD18 (2).

## 7. Participation au processus inflammatoire

Associés à l'augmentation du fibrinogène, on observe souvent de petits stigmates de manifestation systémique inflammatoire comme par exemple une hyperleucocytose (30) ou une augmentation de la C réactive protéine surtout observée chez les sujets diabétiques (42).

## Les Paramètres Modifiant la Fibrinogénémie

Ces paramètres sont très nombreux. Ils peuvent agir soit en augmentant soit en réduisant le fibrinogène. Dans ce dernier cas, ils devraient entraîner une réduction du risque artériel (tableau III). Les facteurs ethniques et sociaux jouent probablement un grand rôle encore mal connu. Entre les populations noires de Gambie, celles des Etats-Unis, du Japon, d'Angleterre, d'Ecosse ou de Finlande, on observe un accroissement du risque proportionnel à l'augmentation du fibrinogène (73). Le niveau social influence également le taux

de fibrinogène et le risque thrombotique (67, 68). L'alimentation peut intervenir en augmentant les apports en acides gras saturés (98). L'alimentation riche en glucose s'accompagne également d'une augmentation du fibrinogène retrouvant ainsi les valeurs observées chez les diabétiques pour autant qu'ils présentent une complication vasculaire (38). Le tabagisme est de loin l'une des influences les plus classiquement retrouvées dans toutes les études épidémiologiques (81). Enfin, le fibrinogène augmente avec l'âge où il est plus élevé chez l'homme que chez la femme (52).

L'exercice physique, surtout s'il est important, réduit le taux de fibrinogène. Le rôle de l'apport alimentaire en acides gras polyinsaturés reste controversé mais semble diminuer le fibrinogène. Quand à la régulation génétique du taux de fibrinogène, elle a été avancée dès 1987 et retrouvée dans plusieurs autres études, notamment celle portant sur le polymorphisme du gène de la chaîne  $\beta$ . Cependant, les résultats varient en fonction de l'étude avec soit une absence d'association soit des participations de l'hérédité sur le taux de fibrinogène variant entre 27 et 51% (39). Il est cependant possible qu'un polymorphisme, notamment de la chaîne  $B\beta$  puisse entraîner un dysfonctionnement de la molécule et participer au phénomène de l'athérogenèse. De telles études ne sont probablement qu'à peine initialisées car le polymorphisme de la molécule du fibrinogène est considérable.

**Tableau III**

<b>. AUGMENTATION</b>	
- Femmes < Hommes (52)	
- Age (52)	
- Population noire > population blanche (38)	
- Population (US Caucasiens < Japon) (48)	
- Saisons (92)	
- Poids corporel (70)	
- Ménopause (60)	
- Classes sociales (67)	
- Problèmes psychologiques (75)	
- Dyslipoprotéïnémie (24, 53)	
- Diabète (9, 87) ...	
- Hypertension (65, 61) ...	
- Alimentation riche en glucose (glycémie élevée - nom diabétiques) (38, 52)	
- Tabagisme (32, 81) ...	
- Génétique (45, 90)	
- Polymorphisme gène B $\beta$ (11, 47)	
<b>. DIMINUTION</b>	
- Activité physique (55)	
- Alimentation riche en acides gras n-3 polyinsaturés (37, 82, 85)	) mais ) controversé
- Substitution hormonale (post-ménopause) (60)	
- Consommation d'alcool (72, 103)	) ou pas de corrélation

**Paramètres modifiant la fibrinogénémie.****Les Possibilités Thérapeutiques de Réduction de L'Hyperfibrinogénémie**

Une telle possibilité thérapeutique permettrait sans doute de répondre à deux questions: tout d'abord, quel est le lien de causalité entre fibrinogène et thrombose artérielle? et bien entendu surtout de savoir si un taux bas peut réduire l'évolutivité de la pathologie artérielle.

De nombreuses études ont déjà sur ce phénomène même si toutes n'ont pas pu montrer une relation avec la réduction du risque vasculaire. Les fibrates sont les molécules les plus exploitées parce que réduisant le facteur de risque qu'est

l'hyperlipoprotéïnémie; ils réduisent tous le taux de fibrinogène sauf le gemfibrosil (tableau IV).

Des molécules modificatrices de la rhéologie comme la pentoxyfiline abaissent le taux de fibrinogène peut-être par l'intermédiaire d'une inhibition de l'activation leucocytaire (6). L'effet favorable de la ticlopidine peut en fait être secondaire à un effet favorable sur l'évolution de la pathologie artérielle (4, 19). En réduisant brutalement la fibrinogénémie, l'Arvin entraîne une réduction également brutale de la viscosité sanguine pouvant améliorer la microcirculation (12); ceci peut expliquer



**Tableau IV**

MÉDICAMENTS	AUTEURS	PATHOLOGIES	DURÉE (SEMAINES)	VARIATION DU FIBRINOGENÈ (%)
<b>FIBRATES</b>				
- Clofibrate	Dormandy (25)	Artériopathie périphérique	28	-22
	Calvert (17)	Diabète	12	-30
- Fénofibrate	Leschke (58)	Hyperlipoprotéinémie	6	-17
	Branchi (13)	Hyperlipoprotéinémie	16	-16
- Cipofibrate	Simpson (88)	Hypercholestérolémie	12	-18
- Bezafibrate	Almer (1)	Hypertriglycémie	6	-17
	Niort (76)	Athérosclérose	4	-43
- Gemfibrosil	Avellone (5)	Hyperlipoprotéinémie	3	-30
	O'Brien (77)	Hyperlipoprotéinémie	13	+5
	Stringer (93)	Hyperlipoprotéinémie	12	+17,6
	Andersen (3)	Hyperlipoprotéinémie	8	+25
	Wilkes (101)	Hyperlipoprotéinémie	8	+5,3
	Branchi (13)	Hyperlipoprotéinémie	16	+20
<b>INHIBITEURS DE LA HMG-COA RÉDUCTASE</b>				
- Lovastatin	Koppensteiner(54)	Hyperlipoprotéinémie	12	+3
- Simvastatin	Bo (15)	Hyperlipoprotéinémie	12	+3
	Branchi (13)	Hyperlipoprotéinémie	16	0
- Pravastatin	Jay (49)	Hyperlipoprotéinémie	12	+19
	Branchi (13)	Hyperlipoprotéinémie	16	0
<b>DIVERS</b>				
- Dobésilate	Barras (10)	Diabète	12	-12
de calcium	Vinazzer (99)	Diabète	12	-20
- Propanolol	Mehrota (74)	Angor	12	-22
- Pentoxifyline	Bachet (6)	Artériopathie périphérique	13	-4
- Ticlopidine	Conard (19)	Ischémie cérébrale	52	-20
	Aukland (4)	Artériopathie périphérique	52	-11
- Défibrotide	Marelli (66)	Artériopathie périphérique	24	-25
- Nicetrol	Hamazaki (44)	Diabète	8	-15

**Possibilités thérapeutiques de réduction de l'hyperfibrinogénémie: principaux essais cliniques.**

son effet favorable dans les artériopathies périphériques.

Au total, le rôle du fibrinogène comme facteur de risque n'est plus à démontrer. Il est constamment retrouvé dans toutes les études épidémiologiques et constitue donc un très bon élément de suivi ou

d'appréciation du risque chez les patients. Cependant, son intérêt en exploration clinique serait surtout utile si nous pouvions maîtriser thérapeutiquement l'hyperfibrinogénémie.

## Bibliographie

- 1 - Almer L. D., Kjellstrom T. The fibrinolytic system and coagulation during bezafibrate treatment of hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*, 1986; 61: 81-85
- 2 - Altieri D. C., Plescia J., Plow E. F. The structural motif glycine 190-valine O the fibrinogen gamma chain interacts with CD11b/CD18 integrin (aM $\beta$ , Mac-1) and promotes leukocyte adhesion. *J. Biol. Chem.*, 1993; 68: 1847-1853.
- 3 - Andersen P., Smith P., Seljeflot I., Brataker S., Arnesen H. Effects of gemfibrozil on lipids and haemostasis after myocardial infarction. *Thromb. Haemost.*, 1990; 63: 174-177.
- 4 - Aukland A., Hurlow R. A., George A. J., Stuart J. Platelet inhibition with ticlopidine in atherosclerotic intermittent claudication. *J. Clin. Pathol.*, 1982; 35: 740-743.
- 5 - Avellone G., Di Garbo V., Panno A. V., Cordova R., Lepore R., Srano A. Changes induced by gemfibrozil on lipid, coagulative and fibrinolytic pattern in patient with type IV hyperlipoproteinemia. *Int. Angiol.*, 1988; 7: 270-277.
- 6 - Bachet P., Lancrenon S., Chassaux G. Fibrinogen and pentoxifylline. *Thromb. Res.*, 1989; 55: 161-163.
- 7 - Balleisen L., Schulte H., Assmann G., Epping P. H., Van De Loo J. Coagulation factors and the progress of coronary heart disease. *Lancet*, 1987; 1: 461.
- 8 - Banerjee A. K., Pearson J., Gilliland E. L., Goss D., Lewis J. D., Stirling Y., Meade T. W. A six year prospective study of fibrinogen and other risk factors associated with mortality in stable claudicants. *Thromb. Haemost.*, 1992; 68: 261-263.
- 9 - Barnes A., Williards E. Diabetes. In: Chien S., Dormandy J., Ernst E., Matrai A. (eds), *Clin. Hemor.*, Boston, Kluwer, 1987; pp. 275-309.
- 10 - Barras, Graf. *Vasa*, 1980; 9: 161-164.
- 11 - Baumann R. E., Henschen A. H. Linkage disequilibrium between human fibrinogen DNA polymorphisms associated with the B $\beta$  chain gene at the Hae III and B $\delta$  448 sites. *Thromb. Haemost.*, 1993; 6: abstr.
- 12 - Berliner S., Fuchs J., Seligsohn V., Kariv N., Hazaz B., Rotenberg Z., Weinberger I., Agmon J., Pinkhas J., Aronson M. Possible role of fibrinogen in the aggregation of white blood cells. *Thromb. Haemost.*, 1987; 58: 749-752.
- 13 - Bianchi A., Rovellini A., Sommariva D., Gugliandolo A. G., Fasoli A. Effect of three derivatives and of two Hg-CoA reductase inhibitors on plasma fibrinogen level in patients with primary hypercholesterolemia. *Thromb. Haemost.*, 1993; 70: 241-243.
- 14 - Blunt R. J., George A.J., Hurlow R. A., Strachan C. J., Stuart J. Hyperviscosity and thrombotic changes in idiopathic secondary Raynaud's syndrome. *Br. J. Haematol.*, 1980; 17: 168-170.
- 15 - Bo M., Bonimo F., Nierotti M., Gottero M., Pernigotti L., Molaschi M., Fabris F. Hemorheologic and coagulative pattern in hypercholesterolemic subjects treated with lipid lowering drugs. *Angiology*, 1991; 42: 106-113.
- 16 - Bolibar I., Kienast J. Thompson S. G., Matthias R., Niessner H., Fechrup C. Relation of fibrinogen to presence and severity of coronary artery disease is independent of other coexisting heart disease. *Am. Heart J.*, 1993; 125: 1601-1605.
- 17 - Calvert. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1980; 17: 355-362.
- 18 - Clauss A. Gerinnungsphysiologische schnell Methods zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta haemat.*, 1957; 17: 237-347.
- 19 - Conard J., Lecrubiet C., Scarabin P. Y., Horellou M. H., Samana M., Bousser M. G. Effects of long term administration of ticlopidine on platelet function and hemostatic variables. *Thromb. Res.*, 1980; 20: 143-148.
- 20 - Copley A. L. (ed). In: *The endothelial fibrin lining*, Oxford, Pergamon Press, 1983.
- 21 - Coull B. M., Beamer N., de Garmo P., Sexton G., North F., Knox R. et al. Chronic hyperviscosity in subjects with acute stroke, transient ischemic attack and risk factors for stroke. *Stroke*, 1991; 22: 162-168.
- 22 - Cremer P., Nagel D., Bottcher B., Seidel D. Fibrinogen: ein koronarer Risikofaktor. *Diagnose Labor.*, 1992; 42: 28-35.
- 23 - Davies M. J. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischaemic heart disease. *Circulation*, 1990; 82: 38-46.
- 24 - Di Minno G., Silver M. J., Cerbone A. M., Raibone A., Postiglione A., Mancini M. Increase fibrinogen binding to platelets from patients with familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis Thromb.*, 1986; 6: 203-211.
- 25 - Dormandy J. A., Gutteridge J. M. C., Hoare E., Dormandy T. L. Effect of chlofibrate on blood viscosity in intermittent claudication. *Br. J. Med.*, 1974; 4: 259-262.
- 26 - Dormandy J. A., Hoare E., Colley J., Arrowsmith D. E., Dormandy T. L. Clinical, haemodynamic, rheological, and biochemical findings in 126 patients with intermittent claudication. *Br. Med. J.*, 1973; 4: 576-581.
- 27 - Duguid J. B. Thrombosis as a factor in the pathogenesis of aortic atherosclerosis. *J. Path. Bact.*, 1948; 60: 57-61.
- 28 - Eisenberg S. Blood viscosity and fibrinogen concentration following cerebral infarction. *Circulation*, 1966; 33: 10-14.
- 29 - Elliot F. A., Buckell M. Fibrinogen changes in relation to cerebrovascular accidents. *Neurology*, 1961; 11: 120-124.
- 30 - Ernst E., Hammerschmidt D. E., Bagge U., Matrai A., Dormandy J. Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *Jama*, 1987; 257: 2318-2324.
- 31 - Ernst E., Krauth U., Resch K. L., Plausen H. F. Does blood rheology revert to normal after myocardial infarction? *Br. Heart J.*, 1990; 64: 248-250.
- 32 - Ernst E., Matrai A. Abstention from chronic cigarette smoking normalized blood rheology. *Arteriosclerosis*, 1987; 64: 75-77.
- 33 - Ernst E., Resch K. L., Saradeth T., Maier A., Matrai A. A viscosimetric method of measuring plasma fibrinogen concentrations. *J. Clin. Pathol.*, 1992; 45: 534-535.
- 34 - Ernst E., Resch K. L. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann. Inter. Med.*, 1993; 118: 956-963.
- 35 - Ernst E., Weihmayr T., Schmidt M., baumann M., Matrai M. Cardiovascular risk factors and hemorheology. Physical fitness, stress and obesity. *Atherosclerosis*, 1986; 59: 263.
- 36 - Farrell D. H., Thiagajan P., Chung D. W., Davie E. W. Role of fibrinogen  $\alpha$  and gamma chain sites in platelet aggregation. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1992; 89: 10729-10732.
- 37 - Flaten H., Hostmark A. T., Kierulf P., Lystad E., Trygg

- K., Bjerkedal T., Osland A. Fish concentrate: effects on variables related to cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1990; 52: 300-306.
- 38 - Folsom A. Fibrinogen and cardiovascular risk in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. In: Ernst E (ed.), *Fibrinogen, a "new" cardiovascular risk factor*, Oxford, Blackwell, 1992.
- 39 - Fowkes F. G. R., Connor J. M., Smith F. B., Wood J., Donnan P. T., Lowe G. D. O. Fibrinogen genotype and risk of peripheral atherosclerosis. *Lancet*, 1992; 339: 693-696.
- 40 - Francis C. W., Bunce L. A., Sporn L. A. Endothelial cell responses to fibrin mediated by FPB cleavage and the amino terminus of the  $\beta$  chain. *Blood Cells*, 1993; 19: 291-307.
- 41 - Fulton R. M., Duckett K. Plasma-fibrinogen and thromboemboli after myocardial infarction. *Lancet*, 1976; 2: 1161-1164.
- 42 - Ganda O. P. Hyperfibrinogenemia; an important risk factor for vascular complications in diabetes. *Diabetes Care*, 1992; 15: 1245-1250.
- 43 - Gurewich V., Lipinski B., Hyde E. The effect of fibrinogen concentration and the leukocyte count on intravascular fibrin deposit from soluble fibrin monomer complexes. *Thromb. Haemost.*, 1976; 36: 605.
- 44 - Hamazaki T., Hasunuma K., Kobayashi S., Shishido H., Yabo S. The effects on lipids, blood viscosity and platelet aggregation of combined use of nicetrol (Percyt) and a low dose of acetyl salicylic acid. *Atherosclerosis*, 1985; 55: 107-113.
- 45 - Hamsten A., Iselius L., De Faire U., Blomback M. Genetic and cultural inheritance of plasma fibrinogen concentration. *Lancet*, 1987; ii: 988-991.
- 46 - Hoegge-de Nobel E., Voskuilen M., Briet E., Brommer E. J. R., Nieuwenhuizen W. A monoclonal antibody based quantitative enzyme immunoassay for the determination of plasma fibrinogen concentrations. *Thromb. Haemost.*, 1988; 60: 414-418.
- 47 - Humphries S. E., Cook M., Dubowitz M., Stirling Y., Meade T. W. Role of genetic variation at the fibrinogen locus in determination of plasma fibrinogen concentrations. *Lancet*, 1987; 1452-1454.
- 48 - Iso H., Folsom A. R., Sato S., Wu K. K., Shimamoto T., Koike K., Iida M., Komachi Y. Plasma fibrinogen and its correlates in Japanese and US Population samples. *Arteriosclerosis Thromb.*, 1993; 13: 783-790.
- 49 - Jay R. H., Rampling M. W., Betteridge D. J. Abnormalities of blood rheology in familial hypercholesterolemia: effects of treatment. *Atherosclerosis*, 1990; 85: 249-256.
- 50 - Kadish J. L., Butterfield C. E., Folkman J. The effect of fibrin on cultured vascular endothelial cells. *Tissue Cell.*, 1979; 11: 99-108.
- 51 - Kannel W. B., D'Agostino R. B., Belanger A. J. Fibrinogen, cigarette smoking and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am. Heart J.*, 1987; 113: 1006-1010.
- 52 - Kannel W. B., Wolf P. A., Castelli W.P., D'Agostino R. B. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *Jama*, 1987; 258: 1183-1186.
- 53 - Koenig W., Sund M., Ernst E., Mraz W., Hombach V., Keil U. Association between rheology and components of lipoprotein in human blood. Results from the Monica project. *Circulation*, 1992; 85: 2197-2204.
- 54 - Koppensteiner R., Minar E., Ehringer H. Effects of lovastatin on hemorheology in type II hyperlipoproteinemias. *Atherosclerosis*, 1990; 83: 53-58.
- 55 - Lakka T. A., Salonen J.T. Moderate to high intensity conditioning leisure time physical activity and high cardiorespiratory fitness are associated with reduced plasma fibrinogen in eastern finnish men. *J. Clin. Epidemiol.*, 1993; 46: 1119-1127.
- 56 - Landin K., Tengborn L., Smith U. Elevated fibrinogen and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in hypertension are related to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *J. Intern.*, 1990; 227: 273-278.
- 57 - Lassila R., Peltonen S., Lepantalo M., Saarinen O., Kauhanen P., Manninen V. Severity of peripheral atherosclerosis is associated with fibrinogen and degradation of cross-linked fibrin. *Arteriosclerosis Thromb.*, 1993; 13: 1738-1742.
- 58 - Leschke M., Hoffken H., Schmidt-dorff A., Eybring R., Joseph K., Strauer B. E. The effect of fenofibrate on fibrinogen concentration and blood viscosity; its possible consequences for myocardial microcirculation in coronary heart disease. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1989; 114: 939-944.
- 59 - Lee A.J., Lowe G. D. O. Woodwaed M., Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary disease and family story; the Scottish Heart Health Study. *Br. Heart J.*, 1993; 69: 338-342.
- 60 - Lee A.J., Lowe G. D. O., Smith W. C. S., Tunstall-Pedoe H. Plasma fibrinogen in women: relationships with oral contraception, the menopause and hormone replacement therapy. *Br. J. Haemat.*, 1993; 83: 616-621.
- 61 - Letcher R. L., Chien S., Pickerin T. G., Sealey J. E., Laragh J. H. Direct relationship between blood pressure and blood viscosity in normal and hypertensive subjects. Role of fibrinogen concentration. *Am. J. Med.*, 1981; 70: 1195-1202.
- 62 - Losner S., Volk B. W., Wilensky N. D. Fibrinogen concentration in acute myocardial infarction. *Arch. Intern. Med.*, 1954; 93: 231-238.
- 63 - Lowe G. D. O., Drummond M. M., Lorimer A. R., Hutton I., Forbes C. D., Prentice C. R. et al. Relation between extent of coronary disease and blood viscosity. *Br. Med. J.*, 1980; 1: 673-674.
- 64 - Lowe G. D. O. Blood rheology and arterial disease. *Clin. Sci.*, 1986; 71: 137-146.
- 65 - McDonnell J. P., Anderson D. J. Determination of fibrinogen in plasma by highperformance immunoaffinity chromatography. *J. Chromatogr.*, 1993; 615: 67-75.
- 66 - Marelli et al. *Curr. Ther. Res.*, 1990; 47: 459-465.
- 67 - Markowe H. L. K., Marmot M. G., Shipley M. J., Bulpitt C. J., Meade T. W., Stirling Y., Vickers M. V., Semmence A. Fibrinogen: a possible link between social class and coronary heart disease. *Br. Med. J.*, 1985; 291: 1312-1314.
- 68 - Marmot M. G., Rose G., Shipley M., Hamilton P. J. S. Employment grade and coronary heart disease in British civil servants. *J. Epidemiol. Community Health*, 1978; 32: 244-249.
- 69 - Martin J. F., Bath P. M., Burr M. L. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet*, 1992; 338: 1409-1400.
- 70 - Mattiasson I., Lidgarde F. The effect of psychosocial stress and risk factors for ischaemic heart disease on the plasma

- fibrinogen concentration. *J. Int. Med.*, 1993; 234: 45-51.
- 71 - Meade T. W., Vickers M. V., Thompson S. G., Stirling Y., Haines A. P., Miller G. J. Epidemiological characteristics of platelet aggregability. *Br. Med. J.*, 1985; 290: 428.
- 72 - Meade T. W., Mellows S., Brozovic M., Miller G. J., Chakrabarti R. R., North R., et al. Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the North Park Heart Study. *Lancet*, 1986; 2: 533-537.
- 73 - Meade T. W., Stirling Y., Thompson S. G., Vickers M. V., Woolf L., Ajdukiewicz A. B., Stewart G., Davidson J. F., Walker I. D., Douglas A. S., Richardson I. M., Weir R. D., Aromaa A., Impiraara O., Maatela J., Hladovec J. An international and interregional comparison of haemostatic variables in the study of ischemic heart disease. *Intl. J. Epidemiol.*, 1986; 15: 331-336.
- 74 - Mehrotra et al. *J. Assoc. Phys. India*, 1983; 31: 641-643.
- 75 - Moller L., Kristensen T. S. Plasma fibrinogen and ischemic heart disease risk factors. *Arteriosclerosis Thromb.*, 1991; 11: 344-350.
- 76 - Niori G., Bulgarelli A., Pagano A. Effect of short-term treatment with benzafibrate on plasma fibrinogen, fibrinopeptide A, platelet activation and blood filterability in atherosclerotic hyperfibrinogenemic patients. *Atherosclerosis*, 1988; 71: 113-119.
- 77 - O'Brien J. R., Etherington M. D., Shuttleworth R. D., Adams C. M., Middleton J. E., Goodland F. C. A pilot study on the effect of gemfibrozil on some haematological parameters. *Thromb. Res.*, 1982; 26: 275-279.
- 78 - Palaretti G., Maccaferri M., Manotti C., Tripodi A., Chantarangkul V., Rodeghiero F., Ruggeri M., Mannucci P. M. Fibrinogen assays: a collaborative study of six different methods. *Clin. Chem.*, 1991; 37: 714-719.
- 79 - Petersen W. E. The viscosimetric determination of blood fibrinogen. *J. Lab. Clin. Med.*, 1953; 42: 641-645.
- 80 - Potron G., Jolly D., Nguyen P., mailliot J. L., Pignon B. Erythrocyte aggregation approaches by erythrocytes sedimentation rate: application of a statistical model in pathology. *Nouv. Rev. Fr. Hématol.*, 1994; in press.
- 81 - Powell J. T., Sian M., Wiseman S., Grenhalgh R. M. Fibrinogen and carboxyhaemoglobin in peripheral arterial disease. *Lancet*, 1988; 1: 121.
- 82 - Raddack K., Huster G. The comparative effects of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids on plasma fibrinogen levels: a controlled clinical trial in hypertriglyceridemic subjects. *J. Am. Col. Nutr.*, 1990; 9: 352-357.
- 83 - Ratnoff O. D., Menzie C. A new method for the determination of fibrinogen in small samples of plasma. *J. Lab. Clin. Med.*, 1951; 37: 316-320.
- 84 - Sanchez-Bayle M., Cocho P., Baeza J., Vila S. and the Nino Jesus Group. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor in Spanish children and adolescents. *Am. Heart J.*, 1993; 126: 322-326.
- 85 - Schmidt E. B., Nielsen L. K., Pederson J. O., Kornerup H. J., Dyerberg J. The effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipids, platelet function, coagulation, fibrinolysis and monocyte chemotaxis in patients with hypertension. *Clin. Chim. Acta.*, 1990; 189: 25-32.
- 86 - Schmidt-Schonbein H., Volger E., Klose H. J. Microrheology and light transmission of blood. II. The photometric quantification of red cell aggregate formation and dispersion in flow. *Plüchers Arch.*, 1972; 333: 140-155.
- 87 - Schmitz A., Ingerslev J. hemostatic measurements in type II diabetic patients with microalbuminuria. *Diabet. Med.*, 1990; 7: 521-525.
- 88 - Simpson A., Ross-Lorimer A., Walker I. D., Davidson J. F. Effect of ciprofibrate on platelet aggregation and fibrinolysis in patients with hypercholesterolemia. *Thromb. Haemost.*, 1985; 442-444.
- 89 - Smith E. B. Human atherosclerotic lesions: an overview. In: Crepaldi G., Gotto A. M., Manzato E., Baggio G. (eds). *Atherosclerosis VIII*, Elsevier, Amsterdam, 1989; pp. 13-19.
- 90 - Smith E. B., Keen G. A., Grant A., Stirk C. Fate of fibrinogen in human arterial intima. *Arteriosclerosis*. 1990; 10: 263-275.
- 91 - Stone M. C., Thorp J. M. Plasma fibrinogen; a major coronary risk factor. *J. R. Coll. Gen. Pract.*, 1985; 35: 565-569.
- 92 - Stout R. W., Crawford V. Seasonal variations in fibrinogen concentrations among elderly people. *Lancet*, 1991; 338: 9-13.
- 93 - Stringer m. D., Steadman C. A., Kakkar V. V. Gemfibrozil in hyperlipidaemic patients with peripheral arterial disease. Some undiscovered red actions. *Curr. Med. Res. Opin.*, 1990; 12: 207-214.
- 94 - Tanahashi N., Gotoh F., Tomita M., Shinohara T., Terayama Y., Mihara B., Ohta K., Nara M. Enhanced erythrocyte aggregability in occlusive cerebrovascular disease. *Stroke*, 1989; 20: 1202-1207.
- 95 - Thompson W. D., Smith E. B., Stirk, Stout A. J., Kochar A. Factors relevant to stimulatory activity of fibrin degradation products in vivo. *Blood Coag. Fibrinol.*, 1990; 1: 517-520.
- 96 - Vaziri N. D., Kennedy S. C., Kennedy D., Gonzales E. Coagulation, fibrinolytic, and inhibitory proteins in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Amm. J. Med.*, 1992; 93: 651-657.
- 97 - Velican C., Velican D. The precursors of coronary atherosclerosis plaques in subjects up to 40 years old. *Arteriosclerosis*, 1980; 37: 33-46.
- 98 - Venter C. S., Vorster H. H. Possible metabolic consequences of fermentation in the colon for humans. *Medical Hypotheses*, 1989; 29: 161-166.
- 99 - Vinazzer H., Havhen H. J. Influence of calcium dobesilate (Doxium) on blood viscosity and coagulation parameters in diabetic retinopathy. *VASA*, 1987; 16: 190-192.
- 100 - Wilhelmsen L., Svardsad K., Korsan-Bengtson K., Larsson B., Welia L., Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1984; 311: 50505.
- 101 - Wilkes H. C., Meade T. W., Barzegar S., Foley A. J., Hughes L. O., Bauer K. A., Rosenberg R. D., Miller G. J. Gemfibrozil reduces plasma prothrombin fragment 1+2 concentration, a marker of coagulability in patients with coronary heart disease. *Thromb. Haemost.*, 1992; 67: 503-506.
- 102 - Wiseman S., Kenehington G., Dain R., Marshall C. T., Mc Collum C. N., Greenhalgh R. M. et al. Influence of smoking and plasma factors on patency of femoropopliteal vein grafts. *B. M. J.*, 1989; 299: 643-646.
- 103 - Yarnell J. W., Baker I. A., Sweetnam P. M., Bainton D., O'Brien J. R., Whitehead P. J., Elwood P. C. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. *Circulation*, 1991; 83: 836-844.