




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



HDL : facteur causal de l'athérosclérose ? Arguments épidémiologiques

HDL: causal factor in atherosclerosis? Epidemiological aspects

J. Ferrières

Service de cardiologie B, CHU Rangueil, TSA 50032, 31059 Toulouse cedex 9, France

Liste des abréviations : HDL : Lipoprotéines de haute densité

MOTS CLÉS

HDL-cholestérol ;
Épidémiologie ;
Maladie coronaire ;
Randomisation
mendélienne

Résumé

Les lipoprotéines HDL doivent répondre aux critères épidémiologiques classiques. Les études épidémiologiques qui ont été menées semblent exemptes de biais et des facteurs de confusion. Ces études montrent de manière convergente que les taux de HDL-cholestérol bas sont associés à un risque coronaire élevé. La prévalence du HDL-cholestérol bas en population générale étant élevée, il est logique de pousser la démonstration jusqu'à la réversibilité du risque lorsque les taux de HDL-cholestérol sont modifiés. La randomisation mendélienne offre une opportunité intéressante afin de discuter du rôle du HDL-cholestérol dans le risque cardiovasculaire. Malheureusement, la randomisation mendélienne ne permet pas de se faire une idée définitive de cette réversibilité dans des études de nature épidémiologique. Il existe des arguments partiels permettant d'envisager que des taux élevés de HDL-cholestérol occasionnés par des thérapeutiques variées sont associés à une baisse du risque coronaire à long terme. En conclusion, les arguments épidémiologiques sont nombreux pour penser que le HDL-cholestérol est un facteur causal dans l'athérosclérose coronaire. Nous sommes dans l'attente d'essais thérapeutiques spécifiques permettant d'affirmer définitivement que le HDL-cholestérol doit être augmenté par des thérapeutiques dans la pratique de tous les jours.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Correspondance.

Adresse e-mail : jean.ferrieres@cict.fr (Jean Ferrières)

KEYWORDS

HDL-cholesterol;
Epidemiology;
Coronary artery
disease;
Mendelian
randomization

Summary

Classic epidemiological rules must be applied to the relationship between HDL lipoproteins and coronary artery disease risk. After having eliminated bias and confounding factors, these epidemiological studies have consistently shown that low HDL-cholesterol is associated with coronary artery disease risk. Since prevalence of low HDL-cholesterol levels is high at a population level, it is crucial to demonstrate that HDL-cholesterol levels can be improved. Mendelian randomization offers a good opportunity to study the role of HDL-cholesterol in coronary artery disease risk. Unfortunately, Mendelian randomization does not allow to conclude definitely about the reversibility of coronary artery disease risk when HDL-cholesterol is spontaneously low and then increased. There are a few arguments showing that increased HDL-cholesterol levels by various therapeutic avenues are associated with a lower long-term coronary artery disease risk. In conclusion, epidemiological studies are numerous to show that HDL-cholesterol might be a causal factor in atherosclerosis. Trials are underway to definitely conclude that HDL-cholesterol levels must be increased by lipid-modifying agents in current practice.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les lipoprotéines HDL sont des lipoprotéines connues depuis de nombreuses années comme étant des éléments protecteurs vis-à-vis de l'athérosclérose. En fait, les lipoprotéines HDL ont de nombreuses fonctions [1]. Les lipoprotéines HDL jouent un rôle majeur dans le transport retour du cholestérol vers le foie, ont un effet anti-oxydant et anti-inflammatoire, améliorent la fonction endothéliale, présentent une action antithrombotique et anti-apoptique (Fig. 1) [1]. Cependant, les lipoprotéines HDL présentent une hétérogénéité importante quant à leurs tailles et leurs densités (HDL2, HDL3 ; de 7 à 12 nm), leurs charges électriques (alpha, pré-bêta et gamma), leurs formes (discoidales dans la lymphe et sphériques dans le plasma) ainsi qu'une très grande variation quant à leur composition en apolipoprotéines et en lipides (apolipoprotéine A-I, apolipoprotéine A-II, apolipoprotéine A-IV, apolipoprotéines C, apolipoprotéine E ; lipoparticules AI, lipoparticules AII ; variation du contenu en triglycérides et en esters de cholestérol) [2]. Enfin, la dynamique des lipoprotéines HDL est loin d'être parfaitement élucidée [3]. L'apolipoprotéine AI dans les pré-bêta-HDL subit une

maturation importante permettant la transformation des lipoprotéines HDL3 en HDL2 et contribue à des échanges plasmatiques avec des lipoprotéines riches en cholestérol et permet ainsi le retour du cholestérol au foie où il pourra être excrété. Par conséquent, il peut paraître hasardeux de relier une propriété clinique à tant de fonctions biologiques. Néanmoins, nous allons essayer de connaître les éléments qui contribuent à faire des lipoprotéines HDL un facteur causal dans l'athérosclérose vasculaire.

La grille d'interprétation d'une relation épidémiologique

Avant d'affirmer qu'il existe une relation significative et biologiquement plausible entre un paramètre et une maladie, il est nécessaire de passer au travers d'une grille d'interprétation qui est parfaitement connue des épidémiologistes [4]. La relation entre les lipoprotéines HDL et le risque cardiovasculaire doit répondre à un certain nombre de propriétés qui doivent être vérifiées. Il faut tout d'abord démontrer qu'il s'agit d'une association statistique valide. Trois éléments doivent être vérifiés avant d'aboutir à cette conclusion : il faut éliminer l'effet du hasard, l'impact des biais ainsi que le rôle des facteurs de confusion.

Dans un deuxième temps, il faut démontrer que l'association statistique validée est de nature causale. Pour cela, il faut s'assurer qu'il s'agit d'une association forte, c'est-à-dire que la relation entre les lipoprotéines HDL et le risque cardiovasculaire présente un risque relatif différent de 1 de manière conséquente. Dans un troisième temps, il faut montrer qu'il s'agit d'une association qui répond à une hypothèse physiopathologique crédible. On s'aidera alors de l'ensemble des données biologiques permettant de croire à une réelle signification bioclinique du paramètre enregistré. D'autre part, il faut démontrer que l'association entre les lipoprotéines HDL et le risque cardiovasculaire est reproductible d'une étude à l'autre,

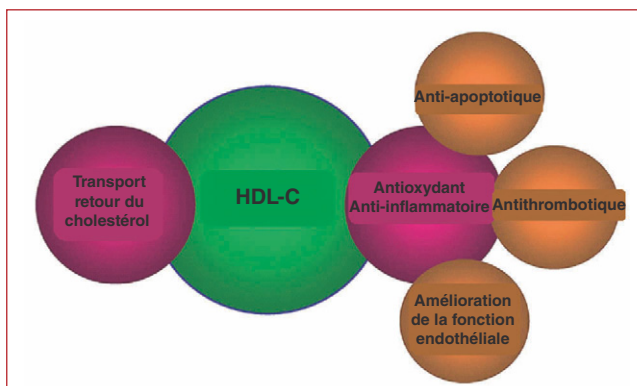


Figure 1. Effets des lipoprotéines HDL.

d'une population à l'autre et d'une période temporelle à une autre. Par ailleurs, il faudra s'attacher à démontrer que la relation entre les lipoprotéines HDL et le risque cardiovasculaire répond bien à une séquence temporelle définie. En pratique, cela signifie que nos conclusions doivent *a priori* découler d'études de cohortes où l'enregistrement du paramètre précède l'enregistrement du risque cardiovasculaire. Enfin, il faut prouver qu'il existe une relation dose-effet, c'est-à-dire que l'augmentation des lipoprotéines HDL est associée à une protection proportionnelle et plus importante vis-à-vis du risque cardiovasculaire. Cette notion est en effet majeure car elle démontre qu'il y a un gradient de risque entre les différents niveaux de lipoprotéines HDL (Tableau 1). À l'étape ultime de la démonstration épidémiologique, il faut bien sûr montrer la réversibilité du risque, c'est-à-dire montrer que la modification des niveaux des lipoprotéines HDL est associée à une modification du risque cardiovasculaire lorsqu'une action thérapeutique est entreprise, qu'elle soit de nature hygiéno-diététique ou pharmacologique.

Les études de cohortes

Les études cas-témoins permettent de vérifier un certain nombre de caractéristiques épidémiologiques des lipoprotéines HDL mais ne permettent pas de reproduire la séquence temporelle entre le paramètre et le risque cardiovasculaire. C'est pour cela que les études de cohortes priment parce qu'elles permettent de vérifier l'ensemble des critères épidémiologiques d'un facteur de risque potentiel de la maladie cardiovasculaire. L'étude Framingham est finalement une étude de cohorte de taille relativement restreinte car la première cohorte ne comportait que 5 209 sujets âgés de 30 à 62 ans. Néanmoins, ce travail a permis de montrer pour la première fois la relation entre les niveaux abaissés de HDL-cholestérol et le risque cardiovasculaire [5]. Lorsque le HDL-cholestérol est inférieur à 0,35 g/l, le risque relatif est de 1,46 chez l'homme et de 2,08 chez la femme ; ces valeurs sont très significatives. Un effet-dose est retrouvé entre le niveau du HDL-cholestérol et le risque de maladie coronaire dans l'étude Framingham [6]. Cette relation entre le HDL-cholestérol et le risque cardiovasculaire, en particulier le risque coronaire, a été vérifiée dans de nombreuses autres populations. L'étude de cohorte PROCAM a analysé la survie à 6 ans de 4559 hommes âgés de 40 à 65 ans. Les cas incidents de maladie coronaire ont été enregistrés. Les sujets qui ont présenté un événement coronaire dans le suivi avaient un niveau de HDL-cholestérol à 0,39 g/l contre des valeurs de 0,45 g/l chez les sujets indemnes de cardiopathies ischémiques à l'issue du suivi [7]. Dans cette étude PROCAM, l'effet-dose était également vérifié et ceci indépendamment des niveaux de cholestérol total [8].

Dans l'étude franco-irlandaise PRIME qui a suivi plus de 10 000 sujets pendant dix ans, les niveaux de HDL-cholestérol sont liés au risque d'événements coronaires aigus [9]. L'effet-dose entre le niveau de HDL-cholestérol et le risque coronaire est également enregistré dans cette

Tableau 1 Grille d'interprétation d'une étude épidémiologique

S'agit-il d'une association statistique valide ?

S'agit-il d'une association due au hasard ?

S'agit-il d'une association liée à des biais ?

S'agit-il d'une association liée à des facteurs de confusion ?

Est-ce que l'association statistique validée est de cause à effet ?

S'agit-il d'une association forte ?

S'agit-il d'une association liée à une hypothèse physiopathologique ?

S'agit-il d'une association reproductible d'une étude à l'autre ?

S'agit-il d'une association compatible avec une séquence temporelle ?

Peut-on retrouver une relation dose-effet ?

étude. Les niveaux de HDL-cholestérol semblent également avoir un impact sur le risque cardiovasculaire même lorsque le niveau des lipoprotéines LDL est abaissé. Dans l'étude TNT, chez les sujets dont le LDL-cholestérol sous traitement est inférieur à 0,70 g/l, les niveaux de HDL-cholestérol continuent à influencer le risque cardiovasculaire [10]. Enfin, les niveaux de HDL-cholestérol semblent aussi avoir un impact sur le risque d'accident vasculaire cérébral de type ischémique [11]. Les données sur l'accident vasculaire cérébral ischémique sont néanmoins beaucoup plus parcellaires et ne feront pas l'objet de commentaires supplémentaires dans cet article.

Prévalence du HDL-cholestérol abaissé

Un paramètre aura une importance épidémiologique s'il est fréquemment rencontré en populations à risque ou dans des populations significatives. C'est bien le cas du HDL-cholestérol bas. Dans une large étude internationale réalisée chez 8 545 patients dyslipidémiques, les auteurs ont défini un HDL-cholestérol bas comme des valeurs inférieures à 0,40 g/l chez l'homme et inférieures à 0,50 g/l chez la femme [12]. Dans le sous-échantillon français de cette étude, 36 % des femmes ainsi que 26,6 % des hommes ont un HDL-cholestérol abaissé. Dans un échantillon représentatif de la population générale française recruté entre 2006 et 2007, les auteurs ont défini un HDL-cholestérol abaissé comme des valeurs inférieures à 0,40 g/l chez l'homme et inférieures à 0,50 g/l chez la femme [13]. La prévalence du HDL-cholestérol abaissé dans cette population française représentative est de 15,5 %. Dans un échantillon également récent de patients français âgés

de plus de 45 ans et sous traitement par statines de plus de trois mois, les auteurs ont évalué la prévalence des différentes dyslipidémies résiduelles chez 4 335 patients traités par statines [14]. Les patients à haut risque ont été définis selon la catégorie de l'Afssaps comme étant des sujets présentant une maladie cardiovasculaire ou un diabète à haut risque, c'est-à-dire ayant deux facteurs de risque associés. Environ 62 % de la population DYSIS entrain dans cette catégorie de sujets à haut risque. Dans cette catégorie, la prévalence du HDL-cholestérol inférieur à 0,40 g/l était élevée et a été évaluée à 22,8 %. Le HDL-cholestérol abaissé est donc un problème fréquent et les études de cohortes ont montré qu'il y avait un lien avec un risque d'athérosclérose accéléré.

Nous avons évoqué plus haut le rôle potentiel joué par la chance, les biais et les facteurs de confusion dans l'interprétation des résultats d'une étude épidémiologique. La plupart des travaux ont utilisé les mêmes approches méthodologiques et on peut se poser la question de la dépendance des résultats liés à cette gestion similaire de bases de données différentes. C'est ainsi que les auteurs de l'étude PROCAM ont utilisé une nouvelle approche statistique, appelée les réseaux neuronaux [15]. Dans ce type d'analyse, à l'opposé des méthodes statistiques traditionnelles, il n'y a pas d'*a priori* sur la hiérarchisation des marqueurs de risque et c'est un système basé sur l'intelligence artificielle qui permet d'automatiser la sélection des variables finales. Les auteurs ont ainsi comparé la valeur d'une régression logistique avec celle de deux types de réseaux neuronaux appelés *four nodes multi-layer perceptron neural network* et *probabilistic neural network*. La valeur discriminante de ces deux types de réseaux neuronaux est supérieure à la régression logistique traditionnelle puisque l'aire sous la courbe est de 89,7 % à 87,2 % pour les réseaux neuronaux contre 84 % pour la régression logistique. Néanmoins, les valeurs de HDL-cholestérol sont sélectionnées de la même manière par les deux types d'approches statistiques. On peut donc en conclure que la sélection du HDL-cholestérol comme facteur de risque potentiel n'est pas dépendante du type d'approche statistique utilisée et qu'il est licite de tester la réversibilité des niveaux de HDL-cholestérol afin de prouver sa valeur comme facteur de risque à part entière.

La randomisation mendélienne peut-elle remplacer les essais thérapeutiques ?

À l'issue des paragraphes précédents, il apparaît clair que le niveau de HDL-cholestérol influence le risque cardiovasculaire. Cette relation ne paraît pas liée au hasard et n'est pas expliquée par des biais ou des facteurs de confusion. Il manque donc la démonstration de la réversibilité du risque lorsque l'on manipule les niveaux de HDL-cholestérol. Est-ce que l'épidémiologie d'observation peut contribuer à démontrer la réversibilité du risque en l'absence de toute intervention thérapeutique ? C'est bien l'objet de la randomisation mendélienne. Les similitudes entre les essais thérapeutiques et la randomisation

mendélienne sont représentés dans la figure 2. Dans un essai thérapeutique, le traitement médicamenteux ou l'approche hygiéno-diététique est assigné au hasard ; le traitement est plus ou moins suivi et on observe dans le temps l'effet sur les événements cliniques du traitement prescrit. Lors de la randomisation mendélienne, les allèles sont attribués à la naissance de manière aléatoire. Ces allèles expriment un phénotype intermédiaire qui est celui qui nous intéresse. On observe l'effet à long terme de ce phénotype intermédiaire sur les événements cliniques (Fig. 3). Par exemple, on veut connaître l'impact de l'homocystéine plasmatique sur la survenue de l'accident vasculaire cérébral ischémique. Le plus simple serait de réaliser un essai thérapeutique modifiant les niveaux d'homocystéine plasmatique et on observerait l'effet de ces thérapeutiques sur l'accident vasculaire cérébral ischémique. On peut s'aider de la randomisation mendélienne pour savoir si l'homocystéine a réellement un rôle dans la physiopathologie de l'accident vasculaire cérébral. Pour cela, on choisit un polymorphisme dont la fonction assure une variabilité des niveaux d'homocystéine plasmatique et on observe l'impact de ce polymorphisme à long terme sur l'accident vasculaire cérébral.

Ce type d'approche mendélienne a été réalisé pour les triglycérides et le HDL-cholestérol. Nous relèverons quelques publications récentes. Un polymorphisme de l'apolipoprotéine A-V a été étudié dans un grand nombre d'études pour essayer de savoir si l'hypertriglycéridémie est un facteur causal dans l'athérosclérose coronaire. Les génotypes CC et CT du polymorphisme -1131 T > C situé au niveau du promoteur du gène de l'apolipoprotéine A-V sont associés à une élévation du niveau des triglycérides plasmatiques. On note une augmentation de 16 % des triglycérides plasmatiques pour chaque allèle C de ce polymorphisme [16] (Fig. 4). Cette élévation de triglycérides pour chaque allèle C est associée à un odds ratio significatif pour la maladie coronaire de 1,18. Dans des études prospectives, la même élévation des triglycérides est associée à un risque relatif d'1,10 qui est aussi significative. Les auteurs concluent donc que l'hypertriglycéridémie est probablement un facteur causal de l'athérosclérose coronaire. Le même type d'approche a été réalisé pour le HDL-cholestérol. Des polymorphismes du gène ABCA1 ont été étudiés dans plusieurs études épidémiologiques au Danemark [17]. Dans ces mêmes études épidémiologiques, les niveaux de HDL-cholestérol influencent le risque cardiovasculaire avec une augmentation du risque coronaire lorsque le HDL-cholestérol baisse. Les polymorphismes étudiés ont un impact significatif sur le niveau de HDL-cholestérol avec une baisse moyenne d'environ 0,17 g/l. Cependant, ces polymorphismes n'ont pas d'impact sur le risque coronaire dans ces études épidémiologiques danoises [17]. Ces mêmes auteurs danois ont étudié des polymorphismes de la lipase hépatique afin de démontrer l'impact des élévations du HDL-cholestérol occasionnées par les polymorphismes génétiques de cette enzyme. Dans cette étude épidémiologique danoise, l'élévation du HDL-cholestérol assure une protection vis-à-vis du risque coronaire. Les polymorphismes de la lipase hépatique étudiés dans ce travail [18] sont associés à une élévation des niveaux de HDL-cholestérol significative par rapport aux allèles neutres. Cependant, ces polymorphismes

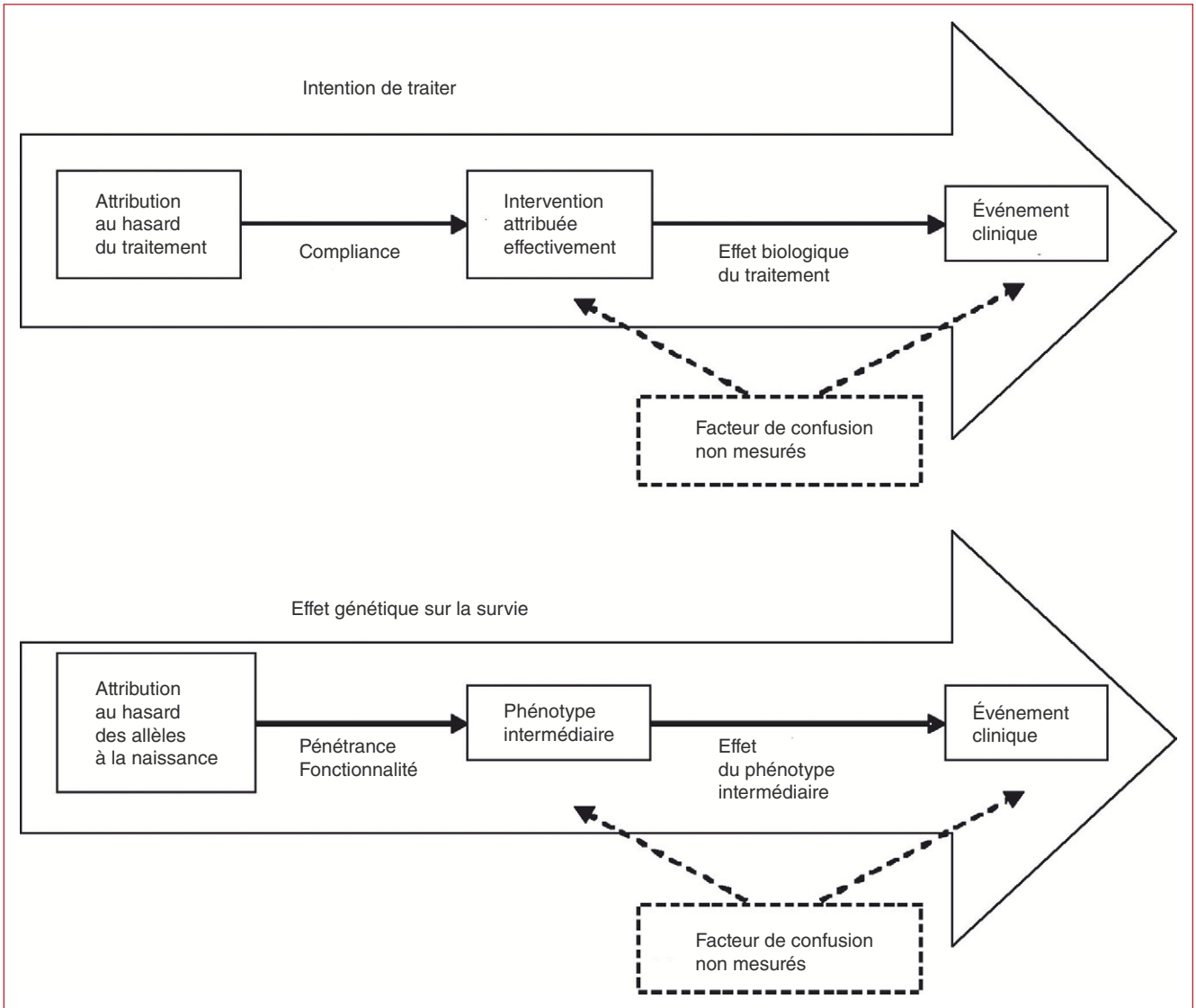


Figure 2. Les similitudes entre la randomisation mendélienne et les essais thérapeutiques.

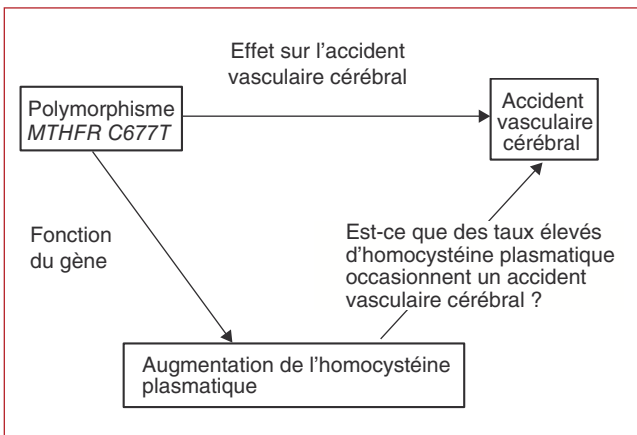


Figure 3. Exemples de modélisation mendélienne. Relation entre le polymorphisme méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) C677T, le taux d'homocystéine et les accidents vasculaires cérébraux.

génétiques de la lipase hépatique ne sont pas associés à une protection significative vis-à-vis du risque coronaire dans ces études danoises.

Peut-on en conclure que les niveaux de HDL-cholestérol n'ont pas d'impact sur le risque coronaire ? La randomisation mendélienne n'est pas à l'abri de problèmes comme les essais thérapeutiques [19,20]. Dans les essais thérapeutiques, on modifie la valeur du critère intermédiaire en espérant que cela aura un impact sur le risque cardiovasculaire à long terme. Dans la randomisation mendélienne, on suppose que le gène a une liaison parfaite avec le critère intermédiaire. Or, le polymorphisme génétique étudié peut être en déséquilibre de liaison avec un autre gène et ce déséquilibre de liaison peut varier d'un polymorphisme à un autre. Il peut y avoir aussi des interactions entre plusieurs gènes et des interactions entre un gène et une situation liée à l'environnement. Par ailleurs, dans un essai thérapeutique, le suivi doit être parfait afin qu'il n'y ait pas de perdus de vue. De manière

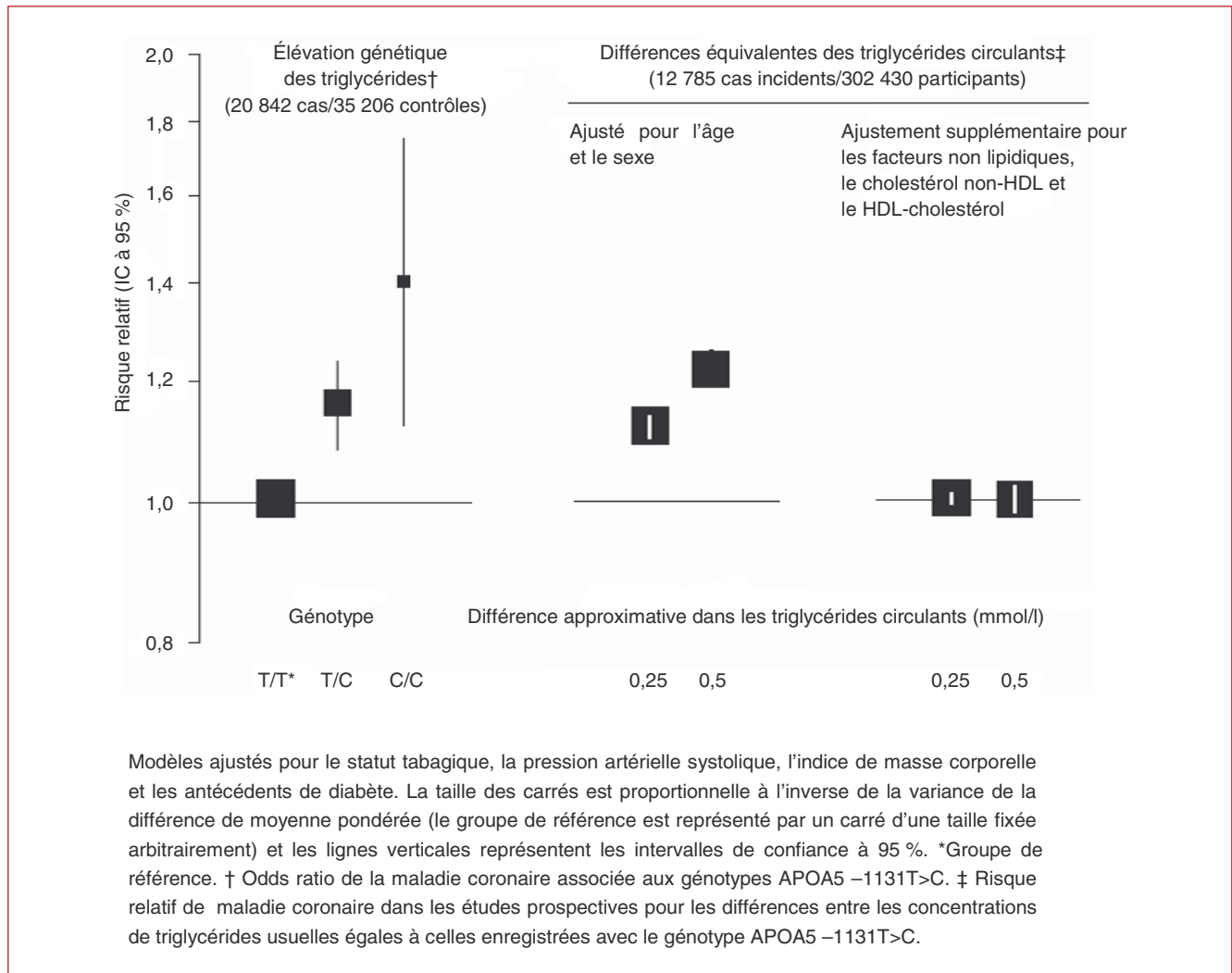


Figure 4. Association des génotypes APOA5 -1131T > C et des différences équivalentes dans la concentration des triglycérides circulants avec le risque de maladie coronaire.

symétrique, il faut qu'il n'y ait pas de survie sélective en fonction de l'allèle observé, ce qui pourrait modifier la relation entre le polymorphisme et le risque coronaire. Enfin, les populations ont pu s'adapter au polymorphisme étudié et la randomisation mendélienne ne reflète plus alors parfaitement la relation entre le gène et le risque coronaire. Par conséquent, la randomisation mendélienne reste un outil intéressant pour avancer dans la chaîne de causalité entre un paramètre et le risque cardiovasculaire mais n'est pas en soi la fin de la démonstration.

Les arguments partiels de la réversibilité du risque

Les études épidémiologiques ont montré que des baisses du HDL-cholestérol sont constamment associées à une élévation du risque coronaire. On souhaite donc pouvoir disposer d'études montrant que l'élévation du HDL-cholestérol est

associée à une baisse du risque cardiovasculaire. Dans une étude ayant suivi des médecins apparemment sains au début de l'étude [21], les auteurs ont observé les variations du HDL-cholestérol dans le suivi et ont relié ces variations à la survenue des événements coronaires incidents. Ces auteurs montrent que des élévations spontanées du HDL-cholestérol de 0,125 g/l sont associées à un risque relatif de 0,52 en analyse multivariée. Cette relation est significative et semble montrer que l'élévation du HDL-cholestérol observée dans le temps est associée à une protection à long terme.

Si l'on se tourne vers les essais thérapeutiques, il s'agit aussi d'arguments indirects. Dans l'étude Bezafibrate Infarction Prevention [22], les auteurs ont isolé les patients chez lesquels l'augmentation du HDL-cholestérol était de plus de 0,08 g/l dans le suivi. Chez ces patients ayant déjà présenté un infarctus du myocarde et chez lesquels l'augmentation du HDL-cholestérol était significative sous traitement, il y a une baisse significative de la mortalité à long terme de 22 % en analyse multivariée. Dans l'étude

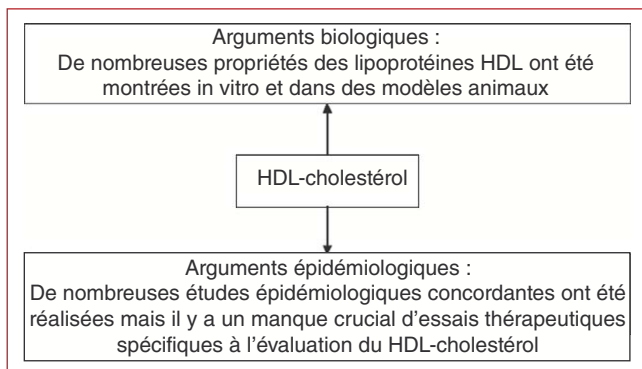


Figure 5. Arguments en faveur du HDL-cholestérol comme facteur causal de l'athérosclérose.

FIELD, les patients diabétiques étaient soumis à un traitement par fénofibrate ou placebo. Dans le sous-groupe des patients ayant à l'inclusion une élévation des triglycérides et une baisse du HDL-cholestérol, le fénofibrate semble associé à une baisse du risque cardiovasculaire à long terme [23]. Une méta-analyse récente a étudié l'effet de l'acide nicotinique sur les événements cardiovasculaires [24]. Dans cette méta-analyse, l'acide nicotinique assure une baisse de 25 % des événements coronaires majeurs. Qu'il s'agisse des fibrates ou de l'acide nicotinique, on est en présence de traitements avec des effets pléiotropes, agissant certes au niveau du HDL-cholestérol mais ayant bien d'autres actions sur les lipides ou sur d'autres paramètres biologiques. Par conséquent, il s'agit d'arguments indirects apportant des éléments à la discussion sur l'effet potentiellement bénéfique d'une élévation du HDL-cholestérol chez l'homme.

Conclusion

En conclusion, les études épidémiologiques sont concordantes pour montrer le rôle majeur joué par les niveaux de HDL-cholestérol dans le risque cardiovasculaire. La prévalence du HDL-cholestérol bas est élevée en population générale et ceci justifie la poursuite des études dans ce domaine. Bien que la randomisation mendélienne ait apporté des éléments de discussion supplémentaire, le débat épidémiologique ne peut plus guère progresser (Fig. 5). Seuls des essais thérapeutiques avec un impact significatif et isolé sur le HDL-cholestérol pourraient amener une preuve définitive du rôle du HDL-cholestérol en tant que facteur de risque de la maladie cardiovasculaire.

Conflits d'intérêts

J. Ferrières : Interventions ponctuelles : activités de conseil (AstraZeneca, MSD, Servier) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (AstraZeneca, MSD, Servier) ; Conférences : invitations en qualité d'auditeur (AstraZeneca, MSD, Servier).

Références

- [1] Forrester JS, Shah PK. Emerging strategies for increasing high-density lipoprotein. *Am J Cardiol* 2006;98(11):1542-9.
- [2] Rothblat GH, Phillips MC. High-density lipoprotein heterogeneity and function in reverse cholesterol transport. *Curr Opin Lipidol* 2010;21(3):229-38.
- [3] Mahley RW, Huang Y, Weisgraber KH. Putting cholesterol in its place: apoE and reverse cholesterol transport. *J Clin Invest* 2006;116(5):1226-9.
- [4] Hennekens CH and Buring JE. *Epidemiology in Medicine*, Boston: Little Brown and Company, 1987.
- [5] Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97(18):1837-47.
- [6] Sacks FM; Expert Group on HDL Cholesterol. The role of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol in the prevention and treatment of coronary heart disease: expert group recommendations. *Am J Cardiol* 2002;90(2):139-43.
- [7] Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996;124Suppl:S11-20.
- [8] Assmann G. Calculating global risk: the key to intervention. *Eur Heart J Suppl* 2005;7(suppl F):F9-F14.
- [9] Luc G, Bard JM, Ferrières J, Evans A, Amouyel P, Arveiler D et al. Value of HDL cholesterol, apolipoprotein A-I, lipoprotein A-I, and lipoprotein A-I/A-II in prediction of coronary heart disease: the PRIME Study. *Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(7):1155-61.
- [10] Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;357(13):1301-10.
- [11] Albuquer JF, Ferrières J, Ruidavets JB, Guiraud-Chaumeil B, Perret B, Chollet F. Serum lipids in young patients with ischemic stroke: a case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69(1):29-33.
- [12] Bruckert E, Baccara-Dinet M, McCoy F, Chapman J. High prevalence of low HDL-cholesterol in a pan-European survey of 8545 dyslipidaemic patients. *Curr Med Res Opin* 2005;21(12):1927-34.
- [13] Ferrières J, Bongard V, Dallongeville J, Arveiler D, Cottel D, Haas B et al. Trends in plasma lipids, lipoproteins and dyslipidaemias in French adults, 1996-2007. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102:293-301.
- [14] Ferrières J, Bérard E, Crisan O, Bongard V. Residual dyslipidaemia after statin treatment in France: Prevalence and risk distribution. *Arch Cardiovasc Dis* 2010;103(5):302-9.
- [15] Voss R, Cullen P, Schulte H, Assmann G. Prediction of risk of coronary events in middle-aged men in the Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM) using neural networks. *Int J Epidemiol* 2002;31(6):1253-62.
- [16] Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375(9726):1634-9.
- [17] Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Stene MC, Sethi AA, Remaley AT, Schnohr P et al. Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. *JAMA* 2008;299(21):2524-32.
- [18] Johannsen TH, Kamstrup PR, Andersen RV, Jensen GB, Sillesen H, Tybjaerg-Hansen A et al. Hepatic lipase, genetically

- elevated high-density lipoprotein, and risk of ischemic cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(4):1264-73.
- [19] Davey Smith G, Ebrahim S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol* 2003;32(1):1-22.
- [20] Smith GD, Ebrahim S. Mendelian randomization: prospects, potentials, and limitations. *Int J Epidemiol* 2004;33(1):30-42.
- [21] Rahilly-Tierney C, Bowman TS, Djoussé L, Sesso HD, Gaziano JM. Change in high-density lipoprotein cholesterol and incident coronary heart disease in apparently healthy male physicians. *Am J Cardiol* 2008;102(12):1663-7.
- [22] Goldenberg I, Boyko V, Tennenbaum A, Tanne D, Behar S, Guetta V. Long-term benefit of high-density lipoprotein cholesterol-raising therapy with bezafibrate: 16-year mortality follow-up of the bezafibrate infarction prevention trial. *Arch Intern Med* 2009;169(5):508-14.
- [23] Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32(3):493-8.
- [24] Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;210(2):353-61.