HAL
open science

De la dose à l'effet clinique : utilisation de la modélisation dans les différentes étapes du processus de prédiction du critère clinique : Exemple avec un nouveau médicament en prévention secondaire de la morbidité-mortalité cardiovasculaire

Florence Hourcade-Potelleret

To cite this version:

Florence Hourcade-Potelleret. De la dose à l'effet clinique : utilisation de la modélisation dans les différentes étapes du processus de prédiction du critère clinique : Exemple avec un nouveau médicament en prévention secondaire de la morbidité-mortalité cardiovasculaire. Médecine humaine et pathologie. Université Jean Monnet - Saint-Etienne, 2012. Français. NNT : 2012STET003T . tel-00979667

HAL Id: tel-00979667

https://theses.hal.science/tel-00979667v1

Submitted on 16 Apr 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Jean Monnet - Saint-Etienne
Ecole Doctorale Sciences, Ingénieries et Santé, ED 488

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE SAINT-ETIENNE

Discipline Pharmacologie Clinique

Présentée et soutenue publiquement par :

Florence HOURCADE-POTELLERET

Le 15 novembre 2012

De la dose à l'effet clinique : utilisation de la modélisation dans les différentes étapes du processus de prédiction du critère clinique

Exemple avec un nouveau médicament en prévention secondaire de la morbidité-mortalité cardiovasculaire

Thèse dirigée par le Dr Silvy LAPORTE

EA3065 – Groupe de Recherche sur la Thrombose et Pharmacologie des Antithrombotiques dans les situations à Risque (GRT-PAR)

JURY	Rapporteurs :	Pr Pierre BOUTOUYRIE
		Pr François GUEYFFIER
	Examinateurs :	Pr Patrick MISMETTI
		Dr Renée BENGHOZI
		Dr Silvy LAPORTE

REMERCIEMENTS

Voilà que quatre années de travaux scientifiques touchent à leur fin. Elles m'ont permis d'enrichir mes connaissances en modélisation statistique avec l'acquisition des méthodes de méta-analyse, de m'apporter une réelle réflexion dans l'approche de développement d'un médicament et de développer le sens des résultats en communication scientifique. Cette très riche aventure a été rendue possible grâce à la confiance et au support des personnes citées ci-dessous, à qui je souhaiterais adresser ces mots de remerciements.

Je tiens à remercier **Madame Silvy Laporte**, Maitre de Conférence à l'Université Jean Monnet à Saint-Etienne, Praticien Hospitalier, pour m'avoir proposé ce sujet de thèse innovant. Je la remercie de m'avoir donné cette chance et de m'avoir guidée si adroitement dans l'évolution de ce travail. J'ai beaucoup apprécié ses qualités scientifiques associées à sa vision globale des différents sujets. Enfin, je souhaiterais exprimer mon estime sincère pour ses qualités d'encadrement qui combinent un réel intérêt envers les doctorants et une communication très efficace.

Je remercie **Monsieur Patrick Mismetti,** Professeur à l'Université Jean Monnet à Saint-Etienne, Praticien Hospitalier, de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci pour ses conseils dans l'orientation de cette thèse et également pour son accueil au sein de son équipe.

J'adresse mes plus sincères remerciements à **Monsieur Pierre Boutouyrie,** Professeur à l'Université Paris Descartes, Praticien Hospitalier, et à **Monsieur François Gueyffier,** Professeur à l'Université Claude Bernard Lyon I, Praticien Hospitalier, de l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'être rapporteurs de cette thèse. Qu'ils soient profondément remerciés pour la revue critique et l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail.

J'exprime ma gratitude à **Madame Renée Benghozi,** Docteur en Médecine, Cardiologue, Directrice Médicale Internationale au sein des laboratoires F. Hoffmann-La Roche, d'avoir accepté de participer à ce jury en qualité d'examinatrice. Sa passion, son plaisir à transmettre ses connaissances scientifiques et sa bonne humeur sont une source continue de motivation et de cohésion d'une équipe. Que soient exprimés ici ma reconnaissance et mon très grand respect.

Je remercie les laboratoires **F.Hoffmann-La Roche** et le groupe de **Modélisation et Simulation Clinique** pour le soutien apporté au développement professionnel de leurs employés.

J'adresse également mes plus chaleureuses pensées à ma famille pour leur patience.

Prediction is very difficult, especially about the future.

Niels Bohr
Physicien danois (1885 - 1962)

TABLE DES MATIÈRES Page

REMERCIEMENTS 2

1. RÉSUMÉ 11

2. INTRODUCTION 12

3. RAPPELS SUR LES MALADIES, LES FACTEURS DE RISQUE ET LE RISQUE CARDIO-VASCULAIRES 14

3.1 Les maladies cardio-vasculaires 14
3.1.1 Maladies cardio-vasculaires secondaires à l'athérosclérose 14
3.1.2 Autres maladies cardio-vasculaires 15
3.1.3 Le risque cardiovasculaire 17
3.2 Les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires 17
3.2.1 Facteurs non-modifiables 17
3.2.1.1 Age 17
3.2.1.2 Sexe 18
3.2.1.3 Antécédents familiaux 20
3.2.2 Facteurs modifiables 21
3.2.2.1 Hypertension artérielle 21
3.2.2.2 Tabac 22
3.2.2.3 Diabète 22
3.2.2.4 Surcharge pondérale 23
3.2.2.5 Inactivité physique (sédentarité) 24
3.2.2.6 Régime inadéquat 24
3.2.2.7 Dyslipidémie 24
3.2.2.7.1 Cholestérol total et LDL-C 25
3.2.2.7.2 HDL-C 28
3.2.2.7.3 Triglycérides 32
3.3 La prévention des maladies cardiovasculaires 32

4. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES DYSLIPIDÉMIES 37

4.1 Principaux médicaments hypolipémiants 37
4.2 Les statines 38
4.2.1 Les séquestrants de l'acide biliaire (résines) 39
4.2.2 Les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol 40
4.2.3 Les fibrates 41
4.2.4 Acide nicotinique 42
4.3 Autre cible : HDL 43

5. PRÉDICTION DU CHANGEMENT DE HDL-C EN FONCTION DES CONCENTRATIONS DE DALCETRAPIB (RELATION PHARMACOCINÉTIQUE-PHARMACODYNAMIQUE) 46

5.1 Modèle pharmacocinétique (PK) et modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK/PD) de population 46
5.1.1 Généralités 46
5.1.2 Techniques de modélisation NONMEM® 47
5.2 De la dose aux concentrations : modèle PK 50
5.2.1 Matériel et méthodes 50
5.2.1.1 Description de l'étude 50
5.2.1.2 Données PK et méthode analytique 51
5.2.1.3 Développement du modèle pharmacocinétique 51
5.2.1.4 Acceptabilité des modèles 54
5.2.1.5 Retour au niveau de l'individu 55
5.2.2 Résultats 55
5.2.2.1 Description de la base de données 56
5.2.2.2 Analyse graphique 57
5.2.2.3 Développement du modèle PK 58
5.3 Des concentrations à l'augmentation de HDL-C 64
5.3.1 Matériel et méthodes 64
5.3.1.1 Données pharmacodynamiques 64
5.3.1.2 Développement du modèle PK/PD 64
5.3.1.3 Validation du modèle PK/PD 66
5.3.2 Résultats 67
5.3.2.1 Analyse graphique 67
5.3.2.2 Développement du modèle PK/PD 67
5.3.2.3 Validation du modèle PK/PD 72
5.3.2.4 Discussion 74

6. MODÉLISATION DU RISQUE DE MORBIDITÉ ET MORTALITÉ CORONARIENNE EN FONCTION DU CHANGEMENT DU NIVEAU DE HDL-C 75

6.1 Objectifs 76
6.2 Matériel et méthodes 76
6.2.1 Recherche bibliographique 76
6.2.2 Sélection des études cliniques 77
6.2.3 Critères d'évaluation 77
6.2.4 Extraction des données 78
6.2.5 Méthode statistique 78
6.3 Résultats 78
6.3.1 Sélection des études 78
6.3.2 Effet sur le profil lipidique et le critère clinique d'efficacité 80
6.3.3 Résultats des modélisations par méta-régression 106
6.3.3.1 Choix du modèle 106
6.3.3.2 Corrélation entre effet intermédiaire pharmacodynamique et effet clinique 106
6.3.3.3 Corrélation entre effet intermédiaire pharmacodynamique et effet clinique par classe thérapeutique 111
6.3.4 Discussion 118

7. DISCUSSION GÉNÉRALE 120

8. BIBLIOGRAPHIE 122

TABLEAUX Page

Tableau 1 Taux annuel moyen d'incidence des épisodes coronaires aigus selon l'âge et le sexe, ensemble des trois registres MONICA-France 1997-2002 (Taux/100 000/an) 18
Tableau 2 Indications des hypolipémiants dans les situations cliniques fréquentes 37
Tableau 3 Bénéfice Clinique résultant d'une baisse de 1 mmol/l (38.6 mg/dl) du LDL-C d'après la méta-analyse sur les statines par le groupe Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators [70] 39
Tableau 4 Caractéristiques démographiques des patients 56
Tableau 5 Caractéristiques démographiques des sujets sains 57
Tableau 6 Comparaison des modèles PK de base dans NONMEM 60
Tableau 7 Estimation des paramètres pharmacocinétiques 63
Tableau 8 Comparaison des modèles PK/PD de base dans NONMEM 69
Tableau 9 Estimation des paramètres pharmacodynamiques 70
Tableau 10 Caractéristiques de l'essai clinique : design, population, comparateur 82
Tableau 11 Caractéristiques démographiques de la population 87
Tableau 12 Modification du profil lipidique 96
Tableau 13 Survenue d'évènements coronariens et risque relatif 99
Tableau 14 Risque relatif coronarien et profil lipidique 104
Tableau 15 Analyse de méta-régression sur les essais cliniques incluant les statines, fibrates et niacine 111
Tableau 16 Analyse de méta-régression pour la classe des statines 113
Tableau 17 Analyse de méta-régression pour la classe des fibrates 114
Tableau 18 Analyse de méta-régression pour la niacine 117
Tableau 19 Méta-régression sur les données statines, fibrates et niacine incluant l'étude ACCORD 179
Tableau 20 Méta-régression sur les données fibrates incluant l'étude ACCORD .. 179

FIGURES Page

Figure 1 Prédiction des évènements cardiovasculaires : de la dose à l'effet clinique 13
Figure 2 Répartition des causes de décès dans le monde 16
Figure 3 Répartition des décès cardio-vasculaires en fonction des attaques cardiaques, cérébrales et autres types de maladie cardio-vasculaire 16

Figure 4 Evolution du taux de morbidité et mortalité coronarien en prévention primaire-Etude Framingham 19
Figure 5 Taux de décès coronarien à 28 jours après infarctus du myocarde 20
Figure 6 Taux absolu de mortalité coronarienne en fonction de la pression artérielle par tranche de 10 ans d'âge calculé pour la borne inférieure de chaque décade 22
Figure 7 Taux de mortalité coronarienne en fonction du taux de cholestérol 27
Figure 8 Relation entre le rapport des cotes de la survenue d'évènements coronariens et la réduction absolue de LDL-C entre le groupe traitement (statines) et le groupe contrôle 28
Figure 9 Incidence d'évènements coronariens en fonction du niveau de LDL-C et HDL-C chez des homes entre 50-70 ans durant 4 ans de suivi 30
Figure 10 Taux de mortalité hospitalière suite à un évènement coronarien en fonction du niveau de HDL-C ajusté sur l'âge et le sexe 31
Figure 11 Rapport des hasards (hazard ratio) de la maladie coronarienne en fonction des quantiles des triglycérides et HDL-C 31
Figure 12 Prise en charge du patient dyslipidémique 36
Figure 13 Risque coronarien résiduel 43
Figure 14 Programme de phase IIb et phase III pour dalcetrapib 44
Figure 15 Prédiction des évènements cardiovasculaires : de la dose à l'effet clinique 45
Figure 16 Modèle de structure : exemple 48
Figure 17 Influence des covariables 49
Figure 18 Modèle statistique : illustration 50
Figure 19 Profil pharmacocinétique de dalcetrapib chez le patient 55
Figure 20 Profil pharmacocinétique de dalcetrapib chez le patient et le sujet sain à la dose de 600 mg par jour 57
Figure 21 Illustration du modèle pharmacocinétique 59
Figure 22 Graphes d'ajustement des données 61
Figure 23 Distribution des effets aléatoires 62
Figure 24 Illustration d'un modèle indirect 64
Figure 25 Augmentation de HDL-C par augmentation de sa synthèse ou ralentissement de son catabolisme 65
Figure 26 Profile de HDL-C avec le temps 67
Figure 27 Description du modèle pharmacodynamique 68
Figure 28 Critères diagnostiques pour le modèle pharmacodynamique 70
Figure 29 Distribution des effets aléatoires 72
Figure 30 Validation interne du modèle 73
Figure 31 Distribution de l'augmentation prédite moyenne de HDL-C par rapport au placebo et en fin de traitement 74
Figure 32 Lien entre élévation de HDL-C et bénéfice cardiovasculaire 75
Figure 33 Risque relatif de survenue d'évènements coronariens au cours du temps (infarctus du myocarde non fatal et décès coronariens) 76
Figure 34 Sélection des études cliniques 79
Figure 35 Risque relatif de survenue d'un évènement coronarien en fonction du changement absolu en HDL-C ou LDL-C 108

Figure 36 Risque relatif de survenue d'un évènement coronarien en fonction du changement absolu en HDL-C pour les statines 112
Figure 37 Risque relatif de survenue d'un évènement coronarien en fonction du changement absolu en HDL-C pour les fibrates 114
Figure 38 Risque relatif de survenue d'un évènement coronarien en fonction du changement absolu en HDL-C pour la niacine 115
Figure 39 Risque relatif de survenue d'un évènement coronarien en fonction du changement absolu en HDL-C pour les inhibiteurs de la CETP 118
Figure 40 Risque relatif de survenue d'un évènement coronarien en fonction du changement absolu en HDL-C pour les statines, fibrates et niacine (en incluant l'étude ACCORD) 180
Figure 41 Risque relatif de survenue d'un évènement coronarien en fonction du changement absolu en HDL-C pour les fibrates (en incluant l'étude ACCORD) 181

ANNEXES **Page**

Annexe 1 Liens internet 160
Annexe 2 Poster présenté au groupe européen d'approche de population (Population Approach Group in Europe, PAGE) 2009 à Berlin..... 161
Annexe 3 Description de la base de données PK/PD utilisée dans NONMEM.... 162
Annexe 4 Fichier de sortie NONMEM pour le modèle pharmacocinétique..... 165
Annexe 5 Fichier de sortie NONMEM pour le modèle pharmacodynamique..... 171
Annexe 6 Poster présenté à la société européenne de cardiologie (ESC), Munich 2012 178
Annexe 7 Analyse de sensibilité en incluant l'étude ACCORD 179

GLOSSAIRE

Terme	Définition
AIT	Accident ischémique transitoire
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AOMI	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
ATCD	Antécédents
AVC	Accident vasculaire cérébral
BID	Bis in Die (Deux fois par jour)
BLQ	Sous la limite de quantification *(en anglais : Below limit of quantification)*
CL/V	Clairance apparente *(Apparent clearance)*
CE	Ester de cholestérol
CETP	Protéine de transfert d'ester de cholestérol *(Cholesteryl Ester Transfer Protein)*
CHD	Maladie coronarienne (*en anglais : Coronary Heart Disease*)
CEC	*Clinical Endpoints Committee*
CI	Intervalle de confiance
CMT	*Compartment (NONMEM data file item)*
CV	Cardiovasculaire
CWRES	Résiduelle conditionnelle pondérée *(Conditional weighted residual)*
DA	Double-aveugle
Ddl	Degré de liberté
D1	Durée d'absorption d'ordre zéro (*Duration of the zero order input, NONMEM data file item*)
DV	Variable dépendante (*Dependent variable, NONMEM data file item*)
EIMC	Epaisseur intima-média carotidienne
ERC	Essai Randomisé Contrôlé
EMA	Agence européenne des médicaments *(European Medicines Agency)*
EVID	Identification de l'évènement (*Event identification, NONMEM data file item*)
F1	Biodisponibilité
FDA	Food and drug administration
FOCE	First-order conditional estimation
HDL	Lipoprotéine de haute densité (*High density lipoprotein*)
HDL-C	*High density lipoprotein cholesterol*
HF	Hypercholestérolémie familiale
HMG-CoA	3-hydroxy 3-méthyl-glutaryl coenzyme A
HR	Rapport des taux d'incidence ou encore rapport des hasards (*Hazard ratio*)
HTA	Hypertension artérielle
IC	Intervalle de Confiance
IDL	Lipoprotéine de densité intermédiaire *(Intermediate density lipoprotein)*
I.e	Id est (c'est-à-dire)
IM	Infarctus du myocarde
IMC	Indice de Masse Corporelle
IVUS	Ultrason Intravasculaire
LDL	Lipoprotéine de basse densité *(Low density lipoprotein)*
LDL-C	*Low density lipoprotein cholesterol*
MAD	Maladie artérielle périphérique
MCV	Maladie cardio-vasculaire
Nb	Nombre
NPC1L1	Nieman-Pick C1 like1
NR	Non renseigné
OFV	Fonction objective
OMS (*Who*)	Organisation Mondiale de la Santé (*World Health Organisation*)
PAD	Pression artérielle diastolique
PAS	Pression artérielle systolique
P5	5ème percentile
P95	95ème percentile

PD	Pharmacodynamie
PK	Pharmacocinétique
PPAR	Récepteurs Activés par les Proliférateurs de Peroxisomes
RA	Risque absolu
RCV	Risque cardiovasculaire
RR	Risque Relatif
SCA	Syndrome Coronarien Aigu
SD	Déviation standard ou écart-type *(Standard deviation)*
SE	Erreur standard *(Standard error)*
SEM	Erreur type de la moyenne ou Ecart-type de la moyenne *(standard error of the mean).* SE=SEM et SEM = SD/ (racine carré de la taille de l'échantillon).
TC	Cholestérol total (*Total cholesterol*)
TID	Ter In Die (Trois fois par jour)
TG	Triglycérides
TRT	Traitement
VS	Versus
VLDL	*Very low density lipoprotein*

1. RÉSUMÉ

Les concentrations plasmatiques du cholestérol des HDL (HDL-C) sont inversement associées au risque cardiovasculaire, ce qui a conduit au concept qu'un traitement visant à augmenter le HDL-C pourrait ralentir la progression de l'athérosclérose et protéger contre les évènements cardiovasculaires. Les données épidémiologiques étaient suffisamment convaincantes pour initier les études de phase III évaluant les inhibiteurs de la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP inhibiteurs) sur la démonstration d'une augmentation significative des taux plasmatiques de HDL-C. Nous avons cherché à quantifier les étapes successives d'évènements depuis la dose jusqu'à l'effet clinique en utilisant différentes techniques de modélisation afin de prédire l'efficacité d'un des CETP inhibiteurs, le dalcetrapib sur la morbi-mortalité coronarienne.

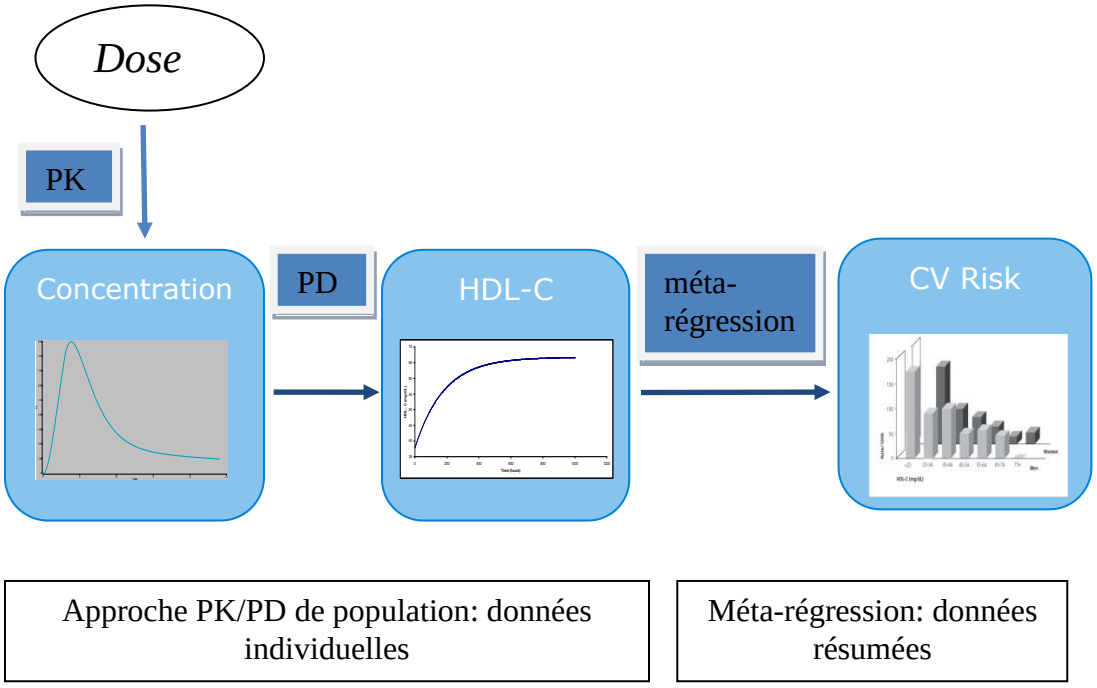
Dans une première partie, nous faisons un rappel sur les maladies cardio-vasculaires, les facteurs de risque et la prise en charge du patient dyslipidémique en concluant sur l'évolution thérapeutique. Dans une seconde partie, nous établissons la relation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) entre la dose de dalcetrapib, les concentrations et la modification de HDL-C, en analysant les données individuelles chez les patients dyslipidémiques par une approche de population. Les résultats montrent que une hausse moyenne de HDL-C de 26.4 % par rapport au placebo est anticipée avec le 5ème percentile (P5) et 95ème percentile (P95) autour de la moyenne estimés à 20.7 % et 31.9 %, respectivement. L'augmentation de HDL-C est expliquée par un ralentissement de son catabolisme, conséquence de l'inhibition de transfert du cholestérol estérifié entre HDL et les lipoprotéines riches en Apo-B.

Dans une troisième partie, nous avons conduit une méta-analyse à partir des essais cliniques qui ont évalué l'efficacité des principaux hypolipémiants sur le risque coronarien (décès coronariens, infarctus du myocarde non fatals) en prévention secondaire. L'analyse de régression n'a pas montré d'association statistiquement significative entre le changement en HDL-C et la réduction du risque cardiovasculaire pour un intervalle P5 et P95 de changement de HDL-C par rapport au groupe placebo compris entre -3.0 et 36 %. Ces résultats ouvrent la voie à plusieurs hypothèses : le risque résiduel chez les patients traités de façon optimale par les statines est peu modifiable par une augmentation de HDL-C, ou l'augmentation de HDL-C est trop modeste pour mettre en évidence un bénéfice. Une analyse de sensibilité par sous-groupe de traitement suggère également qu'une augmentation similaire de HDL-C entre deux classes thérapeutiques ne se traduirait pas systématiquement par une réduction comparable du risque cardiovasculaire indiquant que HDL-C ne serait pas un prédicteur indépendant du risque cardiovasculaire. Ainsi l'effet de HDL-C sur la maladie cardiovasculaire ne peut pas être projeté pour les CETP inhibiteurs. Les résultats de la méta-analyse alimentent le débat sur la fonctionnalité de HDL-C qui pourrait être plus représentative de l'influence du marqueur sur la maladie cardiovasculaire. Les essais randomisés en cours éclaireront le rôle de HDL dans l'athérosclérose et la survenue d'évènements cardiovasculaires.

2. INTRODUCTION

Les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde. On estime à 17,3 millions le nombre de décès imputables aux maladies cardio-vasculaires, soit 31 % de la mortalité mondiale totale. Parmi ces décès, on estime que 7,3 millions (42 %) sont dus à une cardiopathie coronarienne (ou cardiopathies ischémiques) regroupant principalement l'angor (angine de poitrine), l'infarctus du myocarde et 6,2 millions (36 %) à un accident vasculaire cérébral [118, 299, 300]. Plus de 80 % des décès interviennent dans des pays à revenu moyen ou faible et touchent presque également hommes et femmes. Parmi les facteurs favorisant la maladie coronaire, l'athérosclérose, un phénomène inflammatoire artériel aggravé par des facteurs de risque non modifiables (âge, sexe masculin et hérédité cardiovasculaire) et modifiables (tabagisme, hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète, obésité et sédentarité). Une meilleure compréhension des facteurs de risque accompagnée d'une politique de santé publique et des progrès dans le domaine thérapeutique a permis de diminuer les décès d'origine cardio-vasculaires dans les pays à haut revenu durant les vingt dernières années. Les grands essais cliniques sur les statines et les nombreuses études épidémiologiques ont montré qu'il est possible de diminuer l'incidence des maladies cardiovasculaires, grâce à un traitement hypolipémiant diététique ou médicamenteux agissant sur la baisse du LDL-cholestérol (LDL-C). Malgré l'effet préventif des statines sur la prévention de la morbi-mortalité cardiovasculaire, il reste un risque résiduel substantiel qui a encouragé de nouvelles stratégies thérapeutiques. En raison de leurs propriétés athéroprotectrices et du lien inverse entre taux de HDL-C et évènements cardiovasculaire généralement mis en avant par les études épidémiologiques, HDL constitue une cible thérapeutique pour le traitement de l'athérosclérose et des maladies cardiovasculaires associées. Les CETP inhibiteurs sont une nouvelle classe thérapeutique qui augmente HDL-C significativement entre 30 et 138 %. Lors du développement clinique de ces nouvelles molécules, la décision d'initialiser de larges essais de phase III de morbidité et mortalité cardiovasculaire repose principalement sur le changement de HDL-C accompagné d'un profil de tolérance acceptable. Les études d'imagerie évaluant l'effet de la molécule sur l'athérosclérose sont initialisées parallèlement aux études cliniques d'efficacité et ne sont donc pas disponibles au moment de la transition phase II/phase III. Le bénéfice attendu en phase III est alors estimé à partir de la relation démontrée en épidémiologie entre HDL-C et risque cardiovasculaire. Notre objectif de thèse est d'utiliser une approche alternative et globale utilisant les données pharmacologiques de dalcetrapib et les données de la littérature évaluant l'efficacité clinique d'autres hypolipémiants afin d'estimer la probabilité de succès du programme de développement. La Figure 1 résume notre objectif de travail :

Figure 1 **Prédiction des évènements cardiovasculaires : de la dose à l'effet clinique**



Ce rapport de thèse est composé d'une première partie introduisant les éléments bibliographiques nécessaires à l'appréhension des travaux de recherche. La seconde partie décrit les propriétés pharmacologiques de dalcetrapib, quantifiant le lien entre l'exposition au médicament et l'augmentation de HDL-C afin de définir la distribution attendue de HDL-C sous traitement dans la population cible. Enfin, la troisième partie est dédiée à l'analyse de méta-régression cherchant à établir la relation entre changement de HDL-C induit pharmacologiquement et risque cardiovasculaire à partir des données disponibles de la littérature.

3. RAPPELS SUR LES MALADIES, LES FACTEURS DE RISQUE ET LE RISQUE CARDIO-VASCULAIRES

3.1 Les maladies cardio-vasculaires

L'expression "maladie cardio-vasculaire" (CV) englobe l'ensemble des maladies qui se rapportent au cœur et aux vaisseaux sanguins, ceux-ci alimentant les poumons, le cerveau, les reins ou d'autres parties du corps. L'expression "risque cardiovasculaire" (probabilité de survenue d'un évènement cardiovasculaire) est alors un risque composite, puisqu'il concerne différentes pathologies selon l'organe touché.

Les maladies cardiovasculaires représentent 31 % des causes de mortalité dans le monde [375]. Plus de ¾ des décès d'origine cardiovasculaire sont dus à une cardiopathie coronarienne ou à un accident vasculaire cérébral, manifestations des complications de l'athérosclérose. L'athérosclérose désigne l'ensemble des lésions de la paroi interne (intima) des artères de gros et moyen calibres qui se sont développées à partir d'un dépôt lipidique riche en cholestérol (dénommé athérome) à l'origine d'une sclérose de la paroi artérielle. *(Note : athérome et athérosclérose sont synonymes, la définition par l'Organisation Mondiale de la Santé est "association de remaniement de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation focale de lipides, glucides complexes, de sang et de dépôts calcaire, avec remaniements de la média").* Le développement de l'athérome se fait de façon chronique, débute dès l'enfance et progresse de façon silencieuse (plaque athéromateuse stable). Il est marqué par des poussées évolutives (plaque athéromateuse compliquée) qui correspondent aux tableaux cliniques des maladies cardiovasculaires (syndromes coronariens aigus, ischémie aiguë des membres inférieurs ou accident vasculaire cérébral), accidents ischémiques consécutifs à une rupture ou une érosion de la plaque d'athérosclérose avec formation d'un thrombus obstruant la lumière vasculaire. Athérosclérose et artériosclérose sont souvent utilisées comme synonymes en particulier par les Anglo-Saxons. La maladie coronaire est multifactorielle, l'athérosclérose étant aggravée par des facteurs de risque majeurs identifiés (âge, sexe masculin et hérédité cardiovasculaire, tabagisme, hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète) et prédisposants (obésité, sédentarité, régime alimentaire..). Chez les sujets qui n'ont aucune pathologie cardio-vasculaire cliniquement exprimée, l'estimation d'un risque cardiovasculaire global (RCV global) qui prendrait en compte l'ensemble des facteurs de risque pourrait améliorer la prise en charge thérapeutique préventive.

3.1.1 Maladies cardio-vasculaires secondaires à l'athérosclérose

L'athérosclérose peut toucher les grosses et les moyennes artères du cerveau, du cœur, des reins et des jambes. L'athérosclérose est la cause sous-jacente de la majeure partie des problèmes cardiaques et circulatoires graves.

- Maladie coronarienne (cardiopathie coronarienne ischémique) : Elle se rapporte à des problèmes d'irrigation sanguine du muscle cardiaque. Un blocage partiel d'une artère coronaire, ou des deux, peut entraîner une insuffisance de sang oxygéné (ischémie), provoquant des symptômes comme l'angine de poitrine (ou angor, caractérisé par une douleur thoracique) et la dyspnée (essoufflement). Le blocage complet d'une artère provoque une nécrose (dommage aux tissus) ou un infarctus du myocarde, appelé

communément encore crise cardiaque. Elle inclut l'angor d'effort, l'angor instable, infarctus du myocarde et la mort subite.

- Maladie vasculaire cérébrale (hémorragique ou ischémique, transitoire ou constituée) : Elle désigne un problème de circulation sanguine dans les vaisseaux du cerveau. Un blocage dont les effets durent moins de 24 heures est appelé un accident ischémique transitoire. Un blocage complet avec des effets à long terme constitue une thrombose cérébro-vasculaire ou un accident vasculaire cérébral (AVC).
- Maladie artérielle périphérique (ou maladie vasculaire périphérique) : Elle désigne le rétrécissement ou l'occlusion par des plaques d'athérosclérose des artères à l'extérieur du cœur et du cerveau. Elle affecte principalement la circulation sanguine dans les jambes conduisant habituellement à des douleurs dans les mollets, en particulier en marchant. Elle inclut l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, anévrisme aortique, insuffisance rénale par néphro-angiosclérose.

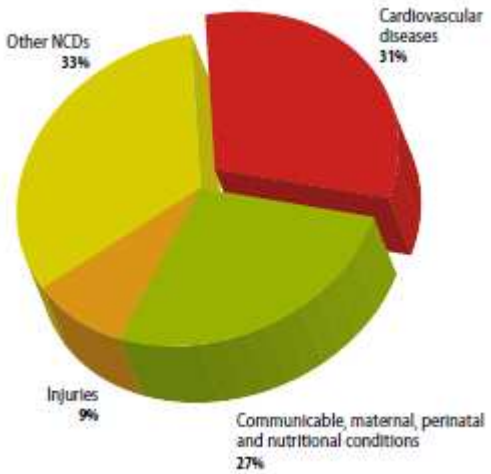
3.1.2 Autres maladies cardio-vasculaires

A côté du rôle prépondérant de l'athérosclérose dans les maladies de cœur, d'autres causes peuvent être à l'origine de maladies cardio-vasculaires :

- Insuffisance cardiaque : Elle survient lorsque l'activité de pompage du cœur ne permet pas d'atteindre le niveau de circulation sanguine dont le corps a besoin. Cet état peut être la conséquence de dommages du muscle cardiaque, par exemple une crise cardiaque, d'une consommation excessive d'alcool, ou d'une maladie du muscle cardiaque appelée myocardiopathie. Les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque éprouvent habituellement un essoufflement et une enflure des jambes.
- Rhumatisme cardiaque : La maladie a son origine dans une infection bactérienne subie pendant l'enfance, qui affecte les articulations et les valvules cardiaques. Les problèmes cardiaques se manifestent de nombreuses années plus tard, et il faut souvent procéder à une intervention pour remplacer les valvules. D'autres infections peuvent attaquer les tissus internes du cœur, y compris les valvules (endocardite), ou l'enveloppe externe du cœur (péricardite).
- Cardiopathie congénitale : Elle désigne un problème de structure du cœur, découlant d'une anomalie présente à la naissance. Il peut s'agir d'une anomalie très simple, comme une perforation de la paroi interne du cœur, ou d'un problème très complexe affectant la circulation sanguine dans le cœur et les poumons. Certaines cardiopathies congénitales peuvent causer automatiquement le décès si l'on ne procède pas à une intervention chirurgicale immédiate pour les corriger. D'autres entraînent un degré variable d'invalidité, et peuvent être traitées par chirurgie au laser à âge ultérieur, exigeant parfois plusieurs interventions.

Au total, les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de décès dans le monde (Figure 2). La mortalité cardio-vasculaire est due en majeure partie à la maladie coronarienne et cérébrale dont la cause principale sous-jacente est l'athérosclérose (Figure 3).

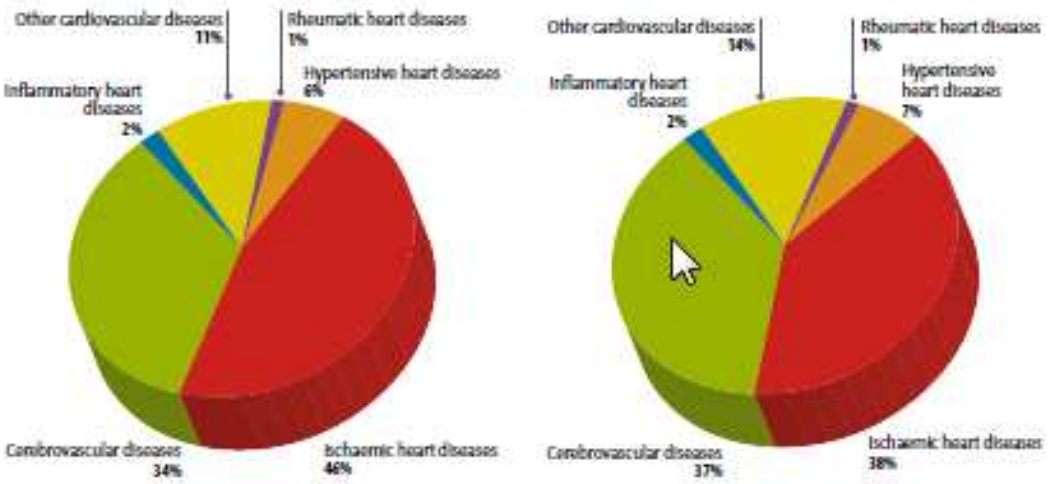
Figure 2 **Répartition des causes de décès dans le monde**



D'après l'organisation mondiale de la santé (OMS): "Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control [375]". NCD : non communicable disease

Figure 3 **Répartition des décès cardio-vasculaires en fonction des attaques cardiaques, cérébrales et autres types de maladie cardio-vasculaire**

Hommes **Femmes**



D'après l'organisation mondiale de la santé (OMS): "Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control [375]".

3.1.3 Le risque cardiovasculaire

Le risque cardio-vasculaire (RCV) est un risque composite puisqu'il concerne différentes pathologies selon l'organe touché [6]. La structure de ce risque évolue avec l'âge. Pour un homme de 60 ans, le risque coronarien à 10 ans est plus élevé que son risque vasculaire cérébral mais à partir de 80 ans ces deux risques sont du même ordre [6]. Le risque cardiovasculaire fait référence à une probabilité de survenue d'un évènement cardiovasculaire qui peut s'exprimer par différents indicateurs :

- Risque absolu ou risque global qui est la probabilité de survenue d'un évènement cardiovasculaire sur une période de temps donnée (5 ans, 10 ans etc.) chez un sujet ayant un ou plusieurs facteurs de risque,

- Risque relatif (RR) qui est la probabilité de survenue d'un évènement cardiovasculaire chez un sujet ayant un ou plusieurs facteurs de risque rapporté à la probabilité de survenue de ce même évènement en l'absence de ces facteurs de risque,

- Risque vie entière qui est la probabilité de survenue d'un évènement cardiovasculaire sur l'ensemble des années à vivre.

Le choix de l'indicateur dépend de l'information que l'on souhaite valoriser. Par exemple, le RCV global permet de personnaliser les stratégies thérapeutiques en fonction du risque individuel. Le RR quantifie la force d'association entre un ou des facteurs d'exposition et le risque de survenue d'un évènement cardiovasculaire.

3.2 Les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires

Les facteurs associés à une augmentation du risque d'athérosclérose sont appelés facteurs de risque. Ils ont été déterminés à partir d'études observationnelles sur des populations, notamment l'étude Framingham (suivi de la population d'une ville américaine depuis 1947 [123]) et l'étude MONICA (MONItorage des maladies CArdio-vasculaires, étude mise en place en 1985 par l'OMS dans 21 pays pour une période de 10 ans, afin d'établir des corrélations entre l'évolution de l'incidence et de la mortalité des maladies cardiovasculaires d'une part et l'évolution des facteurs de risque cardiovasculaire d'autre part [376]). Hormis l'hérédité, le sexe masculin et l'âge, la majorité de ces facteurs sont modifiables. Ceux-ci sont liés à des facteurs de risque environnementaux et comportementaux (tabac, activité physique, régime alimentaire…) ou à des facteurs de risque métabolique (hypertension artérielle, diabète, cholestérol, surpoids…). D'autres facteurs sont parfois mentionnés : milieu socio-économique, stress et dépression.

3.2.1 Facteurs non-modifiables

3.2.1.1 Age

Le risque d'évènements coronariens augmente avec l'âge. Par exemple, l'ensemble des trois registres MONICA-France correspondant aux données entre 1997 et 2002 a montré que l'incidence des infarctus du myocarde non mortels est 19 fois plus important chez les femmes de 65-74 ans que celles de 35-44 ans et 8 fois plus importante chez les hommes de 65-74 ans que chez ceux de 35-44 ans [51, 57]. Les artères peuvent perdre de la souplesse avec le temps, contribuant au risque de maladie cardiovasculaire chez les personnes plus âgées. Il s'agit d'un phénomène physiologique de vieillissement des artères. En outre, l'athérosclérose évolue avec l'âge suite à l'exposition prolongée aux

facteurs de risque, et la plaque d'athérome des artères coronaires devient alors elle-même un facteur de risque. Une plaque suffisamment large provoque des symptômes de maladie de l'artère coronaire obstructive (angine de poitrine) ou sa rupture provoque un évènement coronarien aigu (infarctus du myocarde, angor instable).

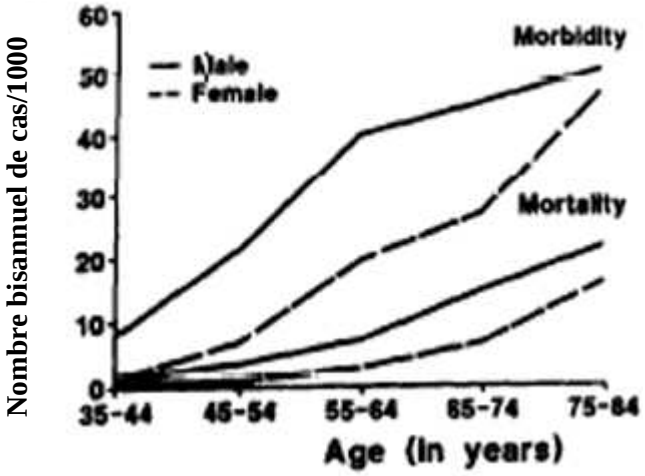
3.2.1.2 Sexe

Les femmes sont nettement moins exposées aux accidents cardio-vasculaires par rapport aux hommes jusqu'à la ménopause [135], après quoi le niveau de risque rejoint très progressivement celui de l'homme pour les classes d'âge les plus élevées (> 80 ans) [51, 57, 160, 217]. Ceci est vrai pour tous les facteurs de risque, sauf pour le diabète chez qui le risque coronaire est voisin chez les femmes et les hommes [54]. A titre d'exemple, le tableau ci-dessous (Tableau 1) indique l'incidence de l'infarctus du myocarde non mortel et des décès coronariens chez les hommes et femmes entre 35 et 74 ans d'après les registres MONICA-France entre 1997 et 2002. La Figure 4 montre les mêmes tendances dans l'étude Framingham où le taux de morbidité et mortalité coronarien a été suivi pendant 26 ans.

Tableau 1 Taux annuel moyen d'incidence des épisodes coronaires aigus selon l'âge et le sexe, ensemble des trois registres MONICA-France 1997-2002 (Taux/100 000/an)

Age	35-44 ans	45-54 ans	55-64 ans	65-74 ans
Infarctus du myocarde non mortel				
Homme	60,0	157,4	253,9	331,0
Femme	9,0	22,7	47,8	133,2
Décès coronariens				
Homme	6,9	20,6	54,2	134,1
Femme	1,7	3,1	13,8	52,0

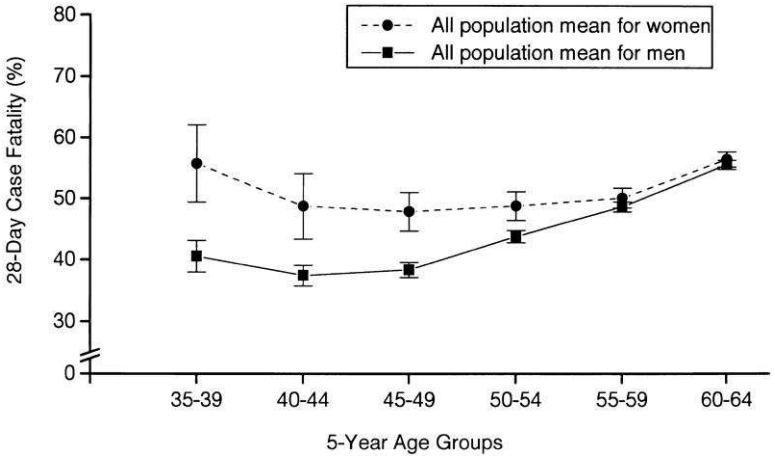
Figure 4 **Evolution du taux de morbidité et mortalité coronarien en prévention primaire-Etude Framingham**



D'après Lerner DJ and al. Am Heart J. 1986 Feb; 111(2):383-90 [217].

Ainsi, chez la femme, on retrouve un décalage d'environ 10 ans par rapport à l'homme. D'autre part, le rapport homme/femme est plus important pour les infarctus non mortels que pour les décès coronaires, suggérant une gravité plus importante de la maladie chez les femmes. Ceci est corroboré par les données des études Framingham [370] et MONICA [66] où la mortalité à un mois après un évènement coronarien est plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes. Le rapport homme/femme devient similaire pour les classes d'âge les plus élevées. A titre d'exemple, dans le projet MONICA, le nombre de décès coronarien à 28 jours après infarctus du myocarde a été enregistré dans 29 cohortes de population issues de différents pays et régions incluant 5 725 782 sujets entre 35 et 64 ans entre 1985 et 1990 [66] ; la Figure 5 montre que le taux moyen de décès coronarien est plus élevé chez les femmes par rapport aux hommes entre 40 et 49 ans, 49% versus 39% respectivement alors que dans le groupe d' âge 55-64 ans, la moyenne est superposable : 55% chez les femmes et 54% chez les hommes.

Figure 5 Taux de décès coronarien à 28 jours après infarctus du myocarde



D'après Chambless L et al. Circulation 1997;96:3849-3859 [66].Taux moyen de décès coronarien à 28 jours avec son intervalle de confiance à 95 % par intervalle de 5 ans d'âge et par sexe. OMS, Projet MONICA, 1985-1990.

3.2.1.3 Antécédents familiaux

De nombreuses études cas-témoins ont rapporté une prévalence familiale de maladie coronaire 2 à 7 fois plus élevée chez les patients par rapport à la population contrôle [295, 301]. Des études de suivi prospectif de population ont montré que la présence d'antécédents familiaux de maladie coronaire constituait un risque de survenue de maladie coronaire évalué entre 1.3 et 2.6 (rapport de hasards ajusté) dans la plupart des études [228, 242]. Le risque est d'autant plus important que l'antécédent familial est survenu chez des parents proches (du 1er degré : père, mère, frère, sœur) ayant souffert de troubles vasculaires à un âge précoce (avant 55 ans pour un père ou un frère et avant 65 ans pour une mère ou une sœur) et que le nombre de parents du premier degré atteint de maladie coronaire est grand [282, 294]. Bien que ce facteur de risque soit pour une part en relation avec les facteurs traditionnels (génétique de la dyslipidémie par exemple, facteurs environnementaux et comportementaux), il semble exister une part indépendante des autres facteurs de risque. Les études menées chez les jumeaux ont montré que le taux de concordance pour la survenue d'un infarctus du myocarde était de 39 à 65 % dans les paires de jumeaux monozygotes par rapport à 22-26 % dans les paires de jumeaux dizygotes [269]. De même, une étude prospective a montré que le risque de survenue d'un infarctus mortel chez le deuxième jumeau était multiplié par 8.1 chez les jumeaux monozygotes par rapport à 3.8 chez les jumeaux dizygotes [237]. En outre, les études génétiques indiquent que l'infarctus du myocarde est une maladie polygénique multifactorielle [232, 325, 364, 365]

En résumé, l'âge, le sexe, les antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire sont des facteurs irréversibles. L'âge et le sexe sont des facteurs indépendants et majeurs. Les

antécédents familiaux sont des facteurs prédisposants, ayant un effet potentialisateur lorsqu'ils sont associés aux facteurs de risque majeurs.

3.2.2 Facteurs modifiables

Par contraste aux facteurs irréversibles, le dépistage et la prise en charge de facteurs de risque modifiables permettraient d'éviter, limiter ou retarder le développement d'une pathologie cardio-vasculaire (prévention primaire). L'hypertension artérielle, le tabagisme, le diabète et les dyslipidémies ont été identifiés comme les principaux facteurs de risque cardio-vasculaire. L'obésité et la sédentarité sont considérées comme des facteurs prédisposants [6].

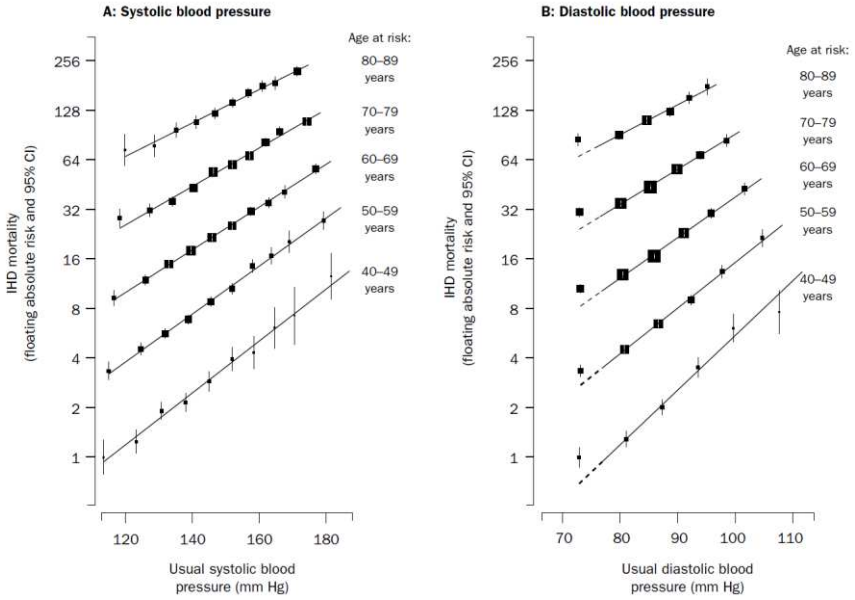
3.2.2.1 Hypertension artérielle

L'hypertension est définie pour une pression artérielle systolique (PAS) supérieure à 140 mm Hg ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure à 90 mm Hg ou par l'utilisation de médicaments antihypertenseurs [69]. Avec le temps, l'hypertension peut endommager les parois des vaisseaux sanguins, causant une cicatrisation qui favorise l'accumulation de plaque adipeuse, une substance qui peut rétrécir et éventuellement bloquer les artères. Les plaques adipeuses imposent également un effort accru au muscle cardiaque, qui commence d'abord à s'épaissir, pour éventuellement s'affaiblir. Une hypertension très élevée peut faire éclater des vaisseaux sanguins du cerveau, provoquant un AVC.

Il a été démontré que l'hypertension artérielle augmente de façon marquée le risque d'accident vasculaire cérébral, de cardiopathie ischémique, de maladie vasculaire périphérique et d'insuffisance cardiaque [252, 260, 357, 332, 330, 335, 323, 233]. Ainsi pour la tranche d'âge 40-70 ans et entre 115/75 mm Hg et 185/115 mm Hg, le nombre de décès par maladie cardiovasculaire double approximativement pour chaque élévation de la pression artérielle de 20 mm Hg en systolique ou 10 mm Hg en diastolique [218] (Figure 6). L'hypertension a aussi une incidence sur la morbidité cardiovasculaire même pour les sujets avec une pression artérielle supranormale (systolique à 130-139 mm Hg et/ou diastolique à 85-89 mm Hg). En effet, le fait d'avoir une pression artérielle se situant entre 130-139/85-89 est associé à un risque de maladie cardiovasculaire 2,5 fois plus élevé chez les femmes, et 1,6 fois plus élevé chez les hommes, par rapport à des valeurs inférieures à 120/80 [360].

L'hypertension représente donc l'un des principaux facteurs de risque d'une cardiopathie et reste un facteur de risque après traitement. L'association dyslipidémie-hypertension artérielle est souvent présente et augmente le risque cardiovasculaire [257, 246].

Figure 6 Taux absolu de mortalité coronarienne en fonction de la pression artérielle par tranche de 10 ans d'âge calculé pour la borne inférieure de chaque décade



D'après Lewington and al. Lancet. 2002 Dec 14; 360(9349):1903-13[218]. IHD : "Ischaemic Heart Disease" (cardiopathie coronarienne ischémique). Le risque absolu de mortalité coronarienne et son intervalle de confiance à 95 % est représenté par tranche d'âge de dix ans en fonction de la pression systolique (gauche) ou diastolique (droite)

3.2.2.2 Tabac

Les études épidémiologiques ont montré que le tabagisme était l'un des quatre principaux facteurs de risque cardiovasculaire contrôlable avec l'hypertension, le diabète et l'hypercholestérolémie [103, 104, 179, 185, 207, 270, 286, 344, 356, 378, 381, 384]. La relation entre tabagisme et risque cardio-vasculaire est dose-dépendante et a été observée aussi bien chez les hommes que les femmes [103, 104, 381].

Les études cliniques randomisées en prévention primaire [164, 270] et les larges études épidémiologiques [100, 102] ont démontré le bénéfice de l'interruption du tabagisme sur le risque cardio-vasculaire. Le bénéfice du sevrage tabagique sur le risque cardiovasculaire est rapide, et apparaît quelques mois après l'arrêt du tabac. Deux études montrent que le risque d'événements coronaires après 3 ans de sevrage tabagique, n'est pas significativement différent de celui des non-fumeurs [100, 270]. Cinquante ans de suivi de médecins britanniques ont montré que ceux qui cessaient de fumer entre 35 et 44 ans avaient la même espérance de survie que ceux qui n'avaient jamais fumé [102].

3.2.2.3 Diabète

Le diabète est défini par une glycémie à jeun supérieure à 7 mmol/l (ou 126 mg/dl) [130]. Il s'agit d'un facteur de risque majeur des maladies cardiovasculaires [140]. Les études

épidémiologiques mondiales démontrent que le diabète augmente le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire (insuffisance coronaire, ischémie myocardique silencieuse, insuffisance cardiaque, accidents vasculaires cérébraux) : par rapport aux non diabétiques, le risque relatif est de 2 à 3 pour les hommes diabétiques et de 3 à 5 pour les femmes diabétiques [30, 144, 186, 187, 206]. Le diabète multiplie le risque de claudication intermittente par 4 chez les hommes et 6 chez les femmes, et multiplie le risque d'amputation par 10 à 15 [206]. Selon les résultats des études prospectives et observationnelles du Wisconsin [197] et UKPDS [353], une augmentation de 1% de l'HbA1c s'accompagne d'une augmentation de 10% de la mortalité cardiovasculaire sur 10 ans. La mortalité coronarienne après un évènement coronarien est accrue chez la personne diabétique [1, 163, 248]. L'hyperglycémie est un facteur causal d'athérosclérose [140]. La notion de risque équivalent a été définie pour les diabétiques avec l'idée que le risque coronarien chez un diabétique en prévention primaire est au moins égal ou supérieur au risque encouru chez un non diabétique avec une maladie coronarienne établie [150, 183, 235, 373]. Cependant cette notion est encore discutée [52, 326] et il semble que tous les diabétiques n'atteignent pas ce niveau de risque qui peut – être dépendant du profil de risque associé [171].

L'accroissement du risque est associé au glucose per se. Son effet athérogène est plus important pour les artères des membres inférieurs que pour les artères coronaires et les troncs supra-aortiques. Un contrôle étroit de la glycémie réduit les risques de complication micro-vasculaires du diabète tels que l'insuffisance rénale et la rétinopathie [109, 174, 346]. Cependant, un meilleur contrôle de la glycémie n'a pas montré de manière univoque une réduction du risque macro-vasculaire bien que des tendances dans ce sens aient été observées [109, 140, 174, 346]. L'hyperglycémie serait athérogène par plusieurs mécanismes incluant dyslipidémie avec production accrue de VLDL et glyco-oxydation des lipoprotéines, augmentation des radicaux libres, augmentation de l'inflammation de la plaque d'athérosclérose [188, 189, 291]. Le contrôle des facteurs de risque souvent associés permet de réduire le risque cardiovasculaire chez le diabétique [206]. Cela a été démontré pour la pression artérielle [110, 349]. Les analyses par sous-groupes de larges essais cliniques évaluant le bénéfice d'hypocholestérolémiants contre placebo ont montré que le bénéfice thérapeutique obtenu chez les patients diabétiques était comparable aux patients non-diabétiques [106, 132, 149, 167, 201, 226, 285, 304].

3.2.2.4 Surcharge pondérale

L'obésité est définie pour un indice de masse corporelle (IMC=poids/taille^2) $\geq$ 30 kg/m^2 et le surpoids pour une fourchette entre 25 à 29.9 kg/m^2 [259]. L'excès d'adiposité abdominale est mesuré par le ratio tour de taille/tour de hanche (H > 1, F >0.85) ou plus simplement le tour de taille (H> 102 cm, F> 88 cm) [259]. Les études épidémiologiques ont montré une association entre surpoids ou obésité et morbidité, mortalité cardiovasculaire et mortalité globale [56, 172, 236, 377, 383]. Le risque paraît majoré en cas de répartition androïde (viscérale) des graisses [209, 213, 290]. L'impact de la surcharge pondérale sur le risque coronarien apparaît étroitement lié à la relation causale entre le poids et les autres facteurs de risque que sont l'hypertension [25, 26, 27], les dyslipidémies (élévation du LDL cholestérol, baisse du HDL cholestérol bas, élévation des VLDL et triglycérides) [98, 129, 271, 290] et le diabète [151, 335] .

3.2.2.5 Inactivité physique (sédentarité)

L'inactivité physique est définie par moins de 5 fois 30 minutes d'activité physique modérée ou moins de 3 fois 20 min d'activité physique énergique par semaine [258]. La sédentarité est un facteur majeur du risque cardiovasculaire bien qu'elle puisse être expliquée par son association à d'autres facteurs de risque [32, 111, 122, 216, 250, 273, 311]. L'exercice physique régulier s'accompagne d'une diminution de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, contribuant ainsi à diminuer les besoins myocardiques en oxygène. En outre, l'effort physique aide à perdre du poids, à diminuer les triglycérides, à augmenter le HDL-cholestérol, à réduire l'agrégation plaquettaire et la réponse adrénergique au stress, à stimuler la fibrinolyse [161, 152, 141, 277]. Cependant quel que soit le mécanisme, augmenter l'activité physique réduira le risque d'évènements coronariens.

3.2.2.6 Régime inadéquat

La risque athérogène des repas est naturellement associé aux facteurs de risque, par exemple, la prise alimentaire d'acides gras saturés et de sel a un effet défavorable sur le LDL cholestérol et l'hypertension artérielle, respectivement, accroissant ainsi le risque cardiovasculaire. En outre, des études épidémiologiques prospectives ont montré que les habitudes alimentaires peuvent influencer le risque cardiovasculaire de base [204]. Les populations consommant plus de fruits, de légumes frais, d'acides gras insaturés semblent avoir un risque basal plus faible. Les nutriments responsables de cette action positive seraient entre autres des antioxydants, l'acide folique, autres vitamines B, omega-3. Les bases de la prévention nutritionnelle sont : réduire fortement la consommation de beurre, de crème, les viandes, la charcuterie ; consommer régulièrement poissons et volailles, consommer quotidiennement céréales, fruits et légumes.

3.2.2.7 Dyslipidémie

La dyslipidémie est caractérisée soit par une modification du taux sérique d'un des lipides principaux (exemple : cholestérol, triglycérides) soit par un dysfonctionnement de leurs transporteurs (exemple : chylomicrons, VLDL, LDL, IDL, HDL). Le dépistage de la dyslipidémie fait appel aux dosages des lipides sériques [5]. Le bilan lipidique doit toujours être réalisé après 12 heures de jeûne. Les méthodes de dosage utilisées doivent être standardisées, évaluées et régulièrement contrôlées. Le bilan en première intention doit consister en une Exploration d'une Anomalie Lipidique (EAL) comportant la détermination des concentrations du cholestérol total, des triglycérides et du HDL-C par une méthode adéquate, afin de permettre le calcul du LDL-C par la formule de Friedewald, si la triglycéridémie est inférieure à 4 g/l (4,6 mmol/l) :

LDL-C (g/l) = cholestérol total (g/l) – HDL-C (g/l) – Triglycérides (g/l)/ 5

LDL-C (mmol/l) = cholestérol total (mmol/l) – HDL-C (mmol/l) – Triglycérides (mmol/l)/ 2,2

Si le sujet n'a pas de facteur de risque cardiovasculaire et si le LDL-C est < 1,60 g/l (4,1 mmol/l), les triglycérides <1,50 g/l (1,7 mmol/l) et le HDL-C > 0,40 g/l (1,0 mmol/l): le bilan lipidique est normal, selon les Recommandations de Bonne Pratique "Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique" publiées par l'agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé [5]. Sinon on parle de dyslipidémie. Il existe deux types de dyslipidémie :

- Les hyperlipidémies : en pratique clinique courante trois grands types d'hyperlipidémie sont individualisées: l'hypercholestérolémie pure, l'hypertriglycéridémie pure et l'hyperlipidémie mixte avec augmentation conjointe de la cholestérolémie et de la triglycéridémie,
- Les hypolipidémies : la baisse du taux de lipides sanguins est représentée par l'hypocholestérolémie et certaines hypolipidémies (baisse du taux global de lipides).

L'hypercholestérolémie est un facteur de risque majeur de la maladie coronarienne. L'intérêt de baisser le cholestérol total ou le LDL-C en prévention primaire et secondaire est parfaitement démontré. L'hypoHDLémie et l'hypertriglycéridémie sont des marqueurs du risque cardiovasculaire et sont souvent associées aux troubles du métabolisme glucidique, une surcharge pondérale ou une obésité. Leur rôle en tant que facteur de risque cardiovasculaire indépendant est controversé et reste à démontrer par des études d'intervention [5, 117, 254, 256].

3.2.2.7.1 Cholestérol total et LDL-C

Les premières études épidémiologiques et cliniques mesuraient uniquement le cholestérol total. En démontrant une relation entre cholestérol total et maladie cardiovasculaire, ces études supposaient que LDL-C était un facteur de risque majeur puisque représentant la partie la plus abondante du cholestérol total. En effet, les particules LDL constituant la forme prédominante de transport du cholestérol vers les tissus, le LDL-C représente la fraction la plus athérogène du cholestérol et ont donc un rôle dans la pathogénie de l'athérosclérose : la responsabilité de l'excès du LDL-C circulant, dans l'initiation et la pérennisation de l'inflammation au niveau des parois artérielles, ainsi que le processus de formation et d'instabilité de la plaque athéromateuse sont bien démontrés [221, 222].

LDL-C s'accumule, se fixe dans la paroi artérielle et s'oxyde, ce qui participe à une réaction immunitaire inadaptée à l'origine d'un phénomène inflammatoire lié à la sécrétion de chimiokines, la transformation des macrophages en «éboueurs» et l'arrivée des lymphocytes T qui libèrent des cytokines pro-inflammatoires (IL-6…). L'inflammation se pérennise et donne naissance à la plaque d'athérosclérose. Les plaques minces et inflammatoires contenant beaucoup de lipides et de macrophages sont les plus susceptibles de se rompre. L'augmentation des lipoprotéines LDL circulantes majore leur concentration au sein de la paroi artérielle et le risque de modifications oxydatives (LDL oxydées) à ce niveau. A l'inverse, la déplétion des LDL circulantes s'accompagne progressivement d'une déplétion du cholestérol à l'intérieur des plaques d'athérosclérose, d'une moindre activité des macrophages et d'une stabilisation des lésions, ainsi que d'une amélioration de la dysfonction endothéliale.

Le lien entre taux élevé de cholestérol et risque coronarien est démontré par les études génétiques, épidémiologiques. Les grands essais cliniques randomisés ont ensuite montré que la baisse du LDL-C était un facteur prédictif de la réduction du risque cardiovasculaire.

Etudes de génétique :

L'hypercholestérolémie monogénique familiale est la plus fréquente des maladies génétiques monozygotes [43, 154, 165, 176, 194]. En France, sa fréquence est d'environ 1 cas pour 500 naissances dans sa forme hétérozygote. Liée le plus souvent à une anomalie des récepteurs aux LDL (LDL-R ou récepteur apo-B, apo-E), on la désigne habituellement sous le nom d'hypercholestérolémie familiale (HF).

Dans la forme homozygote (1/1 000 000 dans le monde), il existe un déficit complet en récepteurs (on distingue les allèles dits récepteur-négatifs qui présentent moins de 2% de l'activité normale du récepteur et les allèles dits récepteur-défectueux qui présentent 2 à 30% de l'activité normale du récepteur). La concentration de cholestérol dépasse 6 g/l (15,3 mmol/l) dès la naissance. Il existe une xanthomatose cutanéo-tendineuse exubérante dès l'enfance où le cholestérol peut atteindre 12 g/l. Une infiltration xanthomateuse de la partie initiale de l'aorte, responsable d'un rétrécissement aortique est caractéristique de cette forme. Les complications coronariennes peuvent survenir avant la fin de la première décennie et la majorité des sujets décède avant l'âge de 20 ans en l'absence de traitement. Le seul traitement efficace est à l'heure actuelle représenté par les aphérèses.

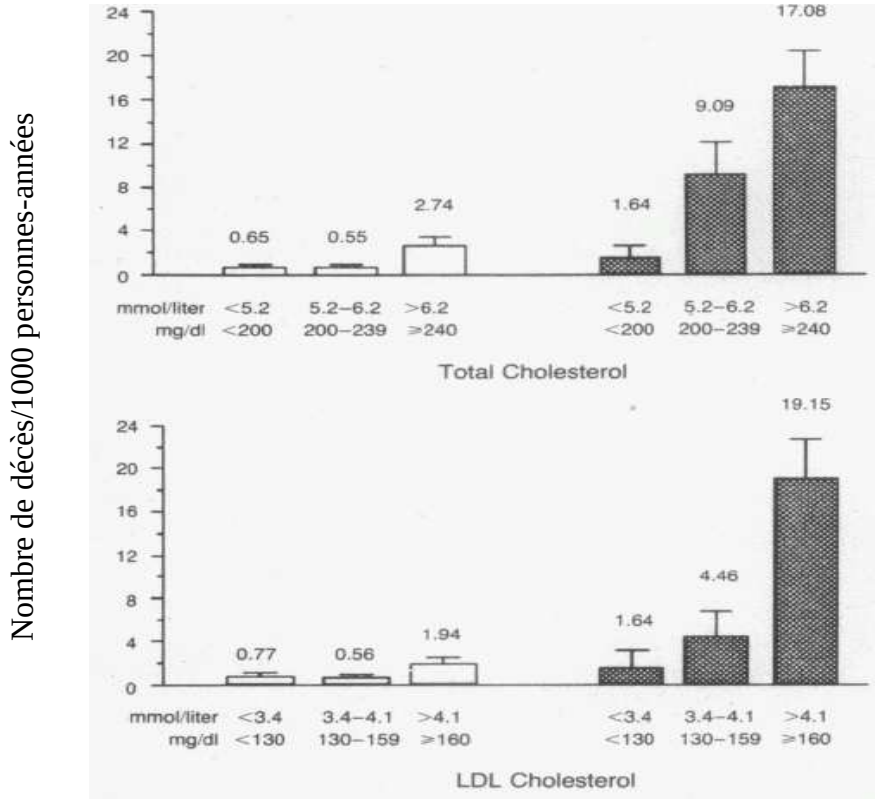
Dans la forme hétérozygote, 50 % des récepteurs sont fonctionnels. L'hypercholestérolémie est présente dès la naissance. Le cholestérol total est compris entre 3 et 6 g/l. Le pronostic est très sévère. Le risque coronarien chez les sujets de moins de 60 ans est multiplié par 25, la moitié des patients de sexe masculin seront victimes d'un infarctus avant l'âge de 50 ans (avant 60 ans chez la femme) et des complications cardiovasculaires (toutes localisations confondues) sont présentes chez 85 % des hommes avant 60 ans et des femmes avant 70 ans [166].

Etudes d'épidémiologie:

Le rôle de l'hypercholestérolémie dans l'augmentation du risque de cardiopathies ischémiques a été établi de façon irréfutable dans de très nombreuses études épidémiologiques réalisées dans les pays occidentaux en prévention primaire [76, 337] et secondaire [276, 302, 382] (Figure 7). En prévention primaire, les études Framingham [9, 63, 64, 65,379], ARIC [322], MRFIT [331] ont montré qu'une concentration élevée de cholestérol total et/ou de LDL-cholestérol est corrélée avec une augmentation du risque coronaire chez les hommes et femmes indemnes de toute pathologie cardiaque ou vasculaire, cliniquement décelable. Ainsi l'étude ARIC a montré qu'une augmentation du LDL-C d'une standard déviation au-dessus de la moyenne est associée avec un risque coronarien ajusté sur l'âge et l'origine ethnique de 1.37 et 1.42 chez l'homme et la femme, respectivement [322]. L'étude MRFIT [331] a porté sur 356 222 hommes âgés de 35 à 57 ans : pour une cholestérolémie de 180 à 250 mg/dl, chaque élévation de 1mg augmente le risque de survenue d'évènements coronariens de 1.4 %. Entre 250 et 300 mg/dl, chaque élévation de 1 mg augmente le risque de 2.25 % [5]. Le risque lié à la cholestérolémie varie suivant les populations, l'âge, le sexe et les pathologies associées [9, 16, 170, 205, 331, 333]. Ainsi il semble que l'association entre cholestérol et risque coronarien s'atténue avec l'âge pour devenir non-significative à un âge supérieur à 70 ans [205]. Le risque coronarien diminuerait chez les populations ayant un taux basal de

cholestérol plus bas [193] et apparaitrait très faible [211, 212, 193, 361] pour un taux de cholestérol total inférieur à 150 mg/dl (ou LDL-C < 100 mg/dl).

Figure 7 Taux de mortalité coronarienne en fonction du taux de cholestérol

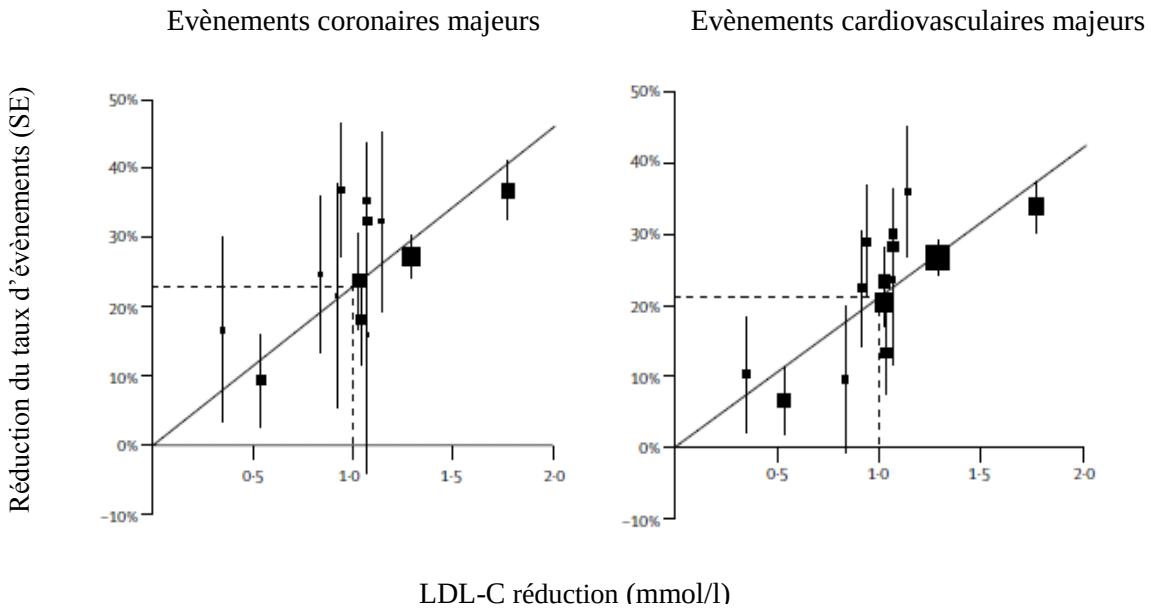


D'après Pekkanen et al.[276]. Prévalence des décès coronariens ajusté sur l'âge pour 1000 personnes-année de suivi en fonction du taux de lipides chez les hommes, avec ou sans évidence de maladie cardiovasculaire (barre pleine ou barre simple, respectivement). Les taux de décès sont représentés avec leur standard erreur.

Etudes cliniques :

Les premières études d'intervention thérapeutique ont établi le lien entre baisse du cholestérol total et réduction du risque cardiovasculaire [224, 225]. Puis les nombreux essais thérapeutiques menés sur les statines ont mis en évidence le caractère prédictif de la réduction du LDL-C sur la morbidité et mortalité coronarienne [208, 226, 227, 275, 307, 308, 316, 318, 319] ainsi que sur l'athérosclérose [80, 184, 262]. Les nombreuses méta-analyses [4, 39, 47, 70, 71, 72, 89, 94, 137, 175, 196]conduites sur les statines ont montré une relation linéaire entre la baisse du LDL-C et la réduction du risque cardiovasculaire (Figure 8). Ainsi une diminution de 1 mmol/l (38.5 mg/dl) de LDL-C réduirait le risque d'évènements coronariens de 23 % (Figure 8, gauche) et le risque d'évènements cardiovasculaires majeurs de 21 % (Figure 8, droite).

Figure 8 Relation entre le rapport des cotes de la survenue d'évènements coronariens et la réduction absolue de LDL-C entre le groupe traitement (statines) et le groupe contrôle



D'après la méta-analyse CTT 2005 [70]. Relation entre la réduction de survenue d'évènements coronariens majeurs (infarctus du myocarde non mortel et décès coronariens) et évènements cardiovasculaires majeurs (évènements coronariens majeurs, attaque cérébrale mortelle et non-mortelle, revascularisation coronaire) après 1 an. Les carrés pleins représentent un essai clinique versus la réduction de LDL-C à 1 an avec la barre de chaque côté du carré représentant 1 erreur standard (SE) de la réduction non pondérée des évènements. La ligne de régression qui est forcée de passer par zéro représente la réduction pondérée des évènements par mmol/l de LDL-C réduction.

Ainsi les résultats des études épidémiologiques, génétiques et pharmacologiques établissent de manière univoque l'association entre LDL-C et risque cardiovasculaire, et placent LDL-C au centre des recommandations thérapeutiques [5, 117, 256].

3.2.2.7.2 HDL-C

HDL est une lipoprotéine hétérogène dont de nombreuses sous-fractions ont été identifiées dans le plasma, sur la base de leur différence de forme, de densité, de taille, de composition chimique ou charge électrique [306]. Les mécanismes des effets athéroprotecteurs des HDL seraient multiples. Le principal d'entre eux est attribué au rôle des HDL dans le transport-retour du cholestérol (TRC), c'est-à-dire à leur capacité à capter le cholestérol des cellules périphériques, macrophages et cellules spumeuses notamment, pour l'emmener au foie et stimuler la sécrétion de stérols biliaires.

A côté de ce rôle principal, HDL présenterait des propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires, anti-infectieuses, anti-thrombotiques et pro-fibrinolytiques auxquelles s'ajouteraient un effet protecteur bénéfique direct sur l'endothélium vasculaire et un effet potentiel bénéfique sur le métabolisme du glucose [58, 251, 306].

Les études épidémiologiques ont montré que les concentrations plasmatiques du HDL-C sont inversement associées au risque cardiovasculaire. A ce jour, la réduction du risque cardiovasculaire induite par une baisse des taux de HDL-C n'a pas été clairement démontrée par les essais thérapeutiques. D'autre part, les résultats négatifs obtenus avec torcetrapib, un inhibiteur de la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP) [21, 22, 23] ont encouragé la communauté scientifique à s'interroger sur la différence entre les concentrations de HDL-C d'une part et les fonctions des HDL, d'autre part. Les méthodes évaluant les sous-fractions de HDL et les fonctions de HDL, en relation avec la maladie cardiovasculaire sont une nouvelle aire de recherche [58, 251].

Etudes de génétique :

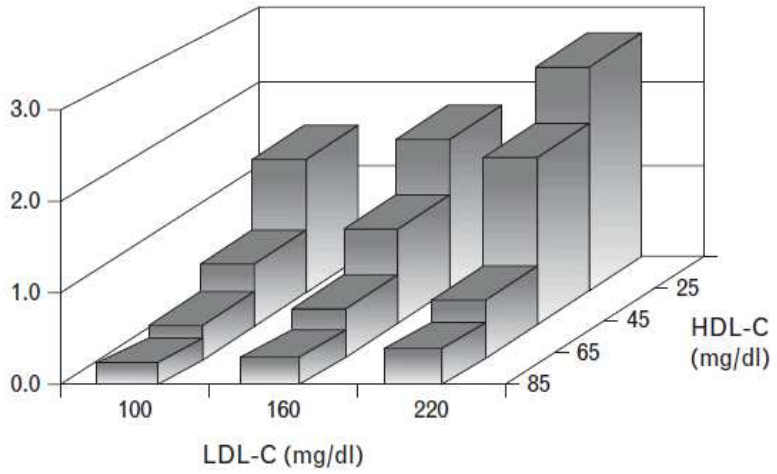
Plusieurs mutations responsables d'une déficience partielle ou totale de la CETP avec augmentation de HDL-C et baisse de LDL-C ont été décrites [23]. Un effet protecteur de HDL est observé pour des taux supérieurs à 60 mg/dl chez les sujets avec ou sans la mutation [386]. Une méta-analyse de 46 études [113] incluant des données de 27 196 coronariens et 55 338 cas-contrôles a montré des associations significatives de trois polymorphismes communs de la CETP avec une augmentation du taux de HDL-C et Apo-A1 de 3 à 5 %, ceci étant associé avec une faible réduction du risque cardiovasculaire de 5 à 6 %. Une analyse génétique récente [363] abonde dans le même sens avec une réduction modeste du risque cardiovasculaire de 4 %. Cependant, cette même étude montre qu'une élévation du HDL-C ne s'accompagne pas toujours d'une réduction du risque d'infarctus. Les auteurs ont étudié des polymorphismes génétiques exclusivement associés à l'élévation du HDL-C. Dans un premier temps, ils ont étudié un polymorphisme dans le gène de la lipase endothéliale (LIPG) qui est associé à une augmentation significative du taux de HDL-C (de 0,14 mmol/l) par rapport aux non-porteurs. Ils ont fait l'étude chez plus de 20 000 infarctus et plus de 95 000 contrôles et n'ont détecté aucune différence de risque. Dans un deuxième temps, ils ont utilisé un score génétique plus large car basé sur 14 polymorphismes fréquents associés au taux de HDL-C. Là aussi, il n'y avait pas d'association avec une baisse de risque. Cela alimente le débat sur les limites potentielles de l'utilisation du HDL-C plasmatique comme marqueur de substitution pour le risque d'infarctus dans des études et focaliserait l'attention sur la différence existant entre les concentrations de HDL-C d'une part, et l'hétérogénéité et les fonctions des HDL, d'autre part. La fonctionnalité des HDL est mise en avant pour expliquer l'absence de risque cardiovasculaire majoré chez les porteurs de l'apoA-I Milano (apoA-IM). Dans cette forme mutante de l'apoA-I un taux plasmatique modérément élevé de triglycérides accompagné de taux très bas de HDL-cholestérol (10 à 30 mg/dl) est observé. Malgré ce profil lipidique fortement athérogène, l'incidence d'évènements cardiovasculaire ne semble pas majoré [124, 327]. Cela serait expliquée par la capacité de l'apoA-IM à inhiber la formation de médiateurs pro-inflammatoires tels que les phospholipides oxydés ainsi qu'à maintenir l'homéostasie endothéliale [33, 133].

Ainsi les études génétiques mettent en question le concept entre une élévation de HDL-C et réduction cardiovasculaire. Elles suggèreraient également que des mesures ponctuelles de HDL-C seraient moins informatives que les études dynamiques de leur métabolisme.

Etudes d'épidémiologie:

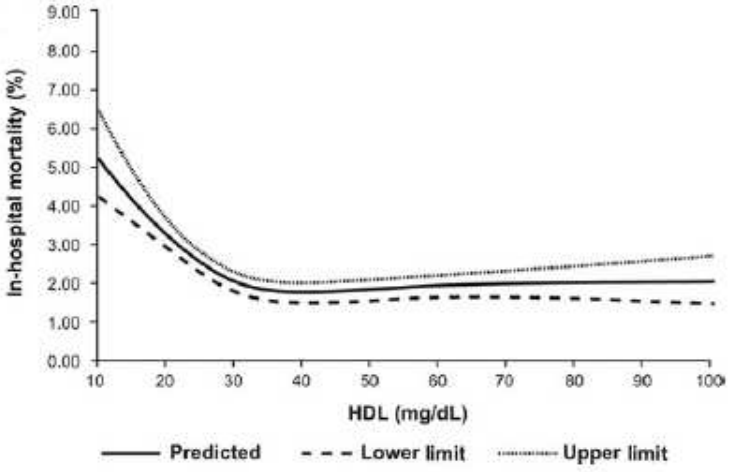
Les études épidémiologiques ont démontré de façon nette une relation inverse entre les concentrations plasmatiques de HDL-C et les pathologies cardiovasculaires [14, 64, 134, 136, 298] et de manière indépendante du LDL-C (Figure 9, Figure 10 et Figure 11). Une augmentation de 1 mg/dl serait associée à une diminution du risque coronarien de 2 % chez les hommes et 3 % chez les femmes [136]. Dans l'étude Framingham, des taux de HDL-C <40 mg/dl chez les hommes et <50 mg/dl chez les femmes s'accompagnent d'un risque cardiovasculaire accru [134, 136]. A l'inverse, une concentration du HDL-C supérieure à 0,60 g/l, est considérée comme un facteur protecteur, permettant de soustraire un risque. Dans l'étude PROCAM menée chez 4 559 hommes âgés de 40 à 64 ans suivis durant 6 ans, la valeur prédictive du HDL-C apparaît considérable [14]:
- à niveau de cholestérol total égal, une concentration de HDL-C inférieure à 0,35 g/l multiplie le risque vasculaire par 4 comparativement aux sujets ayant un cholestérol HDL supérieur ou égal à cette valeur,
- à l'inverse, une concentration de HDL-cholestérol supérieure à 0,55 g/l divise le risque par 2. L'étude épidémiologique ARIC qui a suivi une cohorte de 12 339 sujets d'âge moyen pendant 10 ans rapporte une relation inverse entre taux de HDL-C et risque cardiovasculaire, HDL-C étant un facteur de risque indépendant de LDL-C.
Une méta-analyse récente portant sur 68 études prospectives [113] suggère une relation négative et linéaire entre le risque d'évènements coronariens et HDL-C jusqu'à un taux de 50-60 mg/dl (Figure 11).

Figure 9 Incidence d'évènements coronariens en fonction du niveau de LDL-C et HDL-C chez des homes entre 50-70 ans durant 4 ans de suivi



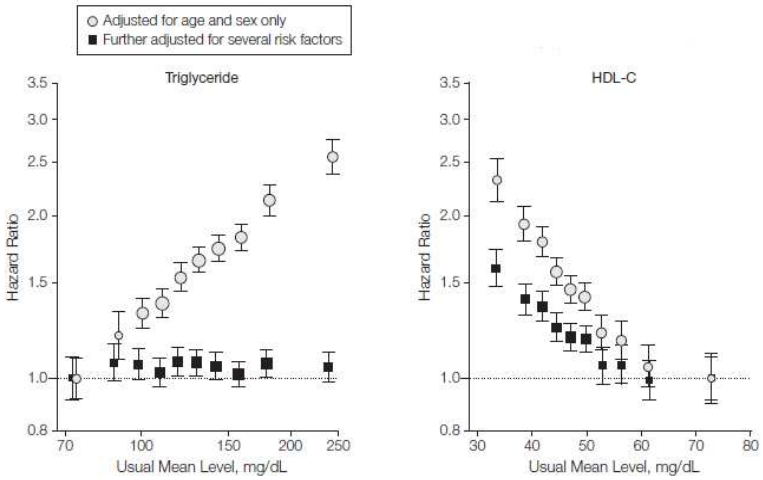
D'après Castelli et al. Can J Cardiol 1988; 4:5A–10A [64]

Figure 10 **Taux de mortalité hospitalière suite à un évènement coronarien en fonction du niveau de HDL-C ajusté sur l'âge et le sexe**



D'après Roe et al. Eur Heart J. 2008 Oct;29(20):2480-8 [298]

Figure 11 **Rapport des hasards (*hazard ratio*) de la maladie coronarienne en fonction des quantiles des triglycérides et HDL-C**



D'après Emerging Risk Factors Collaboration JAMA. 2009 Nov 11; 302(18):1993-2000 [113]. Les autres facteurs de risque considérés pour ajustement du rapport des hasards sont : pression systolique, la présence de diabète, tabagisme, indice de masse corporelle. Pour les triglycérides (données logarithme transformées), l'ajustement tenait en compte également des niveaux de HDL-C et du cholestérol non HDL. Pour HDL-C, l'ajustement tenait en compte du cholestérol non-HDL et du logarithme des taux de triglycérides. L'axe y ainsi que l'axe x pour les triglycérides est en échelle logarithme. Les groupes de référence sont les quantiles les plus bas pour les triglycérides et les plus hauts pour HDL-C. Les barres d'erreur indiquent un intervalle de confiance à 95 %.

Etudes cliniques :
A ce jour, les études cliniques n'ont pas permis de démontrer que l'élévation du HDL-C protège des évènements cardiovasculaires. Deux études cliniques ont récemment été terminées pour futilité (étude AIM-HIGH testant la niacine à libération prolongée et l'étude dal-OUTCOME testant le dalcetrapib [7, 8, 245]). Une raison possible est l'augmentation modeste de HDL-C (entre 18 et 30 %). Une modification plus importante du HDL-C est attendue dans deux études actuellement en cours, HPS2-Thrive (niacine à haute dose [351]) et REVEAL [289] (CETP inhibiteur.) avec des résultats prévus en 2013 et 2017, respectivement.

Ainsi, les études épidémiologiques ont montré une relation inverse entre HDL-C et le risque cardiovasculaire. Les recommandations internationales reconnaissent qu'un taux bas de HDL-C inférieur à 40 mg/dl est un facteur de risque. Cependant l'association entre une élévation de HDL-C induite pharmacologiquement et une diminution des évènements cardiovasculaires reste à démontrer par des essais cliniques.

3.2.2.7.3 Triglycérides

Les données épidémiologiques sont moins consistantes en ce qui concerne le lien entre risque cardiovasculaire et triglycérides [18, 65, 113]. Une méta-analyse récente [113] suggère que les triglycérides ne sont pas un facteur de risque indépendant et apporterait peu d'information en supplément de HDL-C et cholestérol pour la prédiction du risque coronarien (Figure 11)

3.3 La prévention des maladies cardiovasculaires

Les objectifs de la prévention cardiovasculaire sont de réduire le risque de développer des complications cardiovasculaires et/ou vasculaires cérébrales sur le long terme (occurrence des événements CV pour la prévention primaire ou récidive d'événements CV et dépistage d'autres localisations de maladie athéromateuse pour la prévention secondaire). On distingue traditionnellement la prévention primaire et la prévention secondaire.

La prévention primaire concerne tous les patients qui n'ont aucune maladie CV d'origine athéromateuse cliniquement exprimée. Les stratégies de prise en charge des patients reposent sur l'évaluation du risque cardiovasculaire global par sommation des facteurs de risque ou modélisation statistique.

La prévention secondaire concerne les patients avec maladies coronaires et/ou athéromateuses avérées notamment : l'angor stable et instable, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs à partir du stade II. Les patients en prévention secondaire sont considérés à très haut risque et une intervention thérapeutique se justifie d'emblée.

La première approche d'évaluation du risque cardiovasculaire repose sur la sommation des facteurs de risque. Chaque facteur de risque est considéré comme binaire (présent ou absent) et a un poids identique. Ce risque est estimé faible, modéré ou élevé selon le nombre de facteurs de risque présents. Une seconde approche repose sur la modélisation. Les modèles statistiques de risque ou score dérivé prennent en compte la valeur effective

de chacun des facteurs de risque les plus prédictifs et le RCV global calculé correspond à la survenue d'un évènement cardiovasculaire dans un horizon de temps fixé, qui est dans la plupart des modèles situé entre 4 et 12 ans. Une revue récente de la littérature indique plus de 102 modèles de risque développé sur plus de 200 participants avec une procédure de validation interne ou externe [241]. La comparaison entre ces modèles est difficile du fait de la grande variabilité des populations, des définitions du risque cardiovasculaire prédit et des époques d'inclusion des cohortes. Parmi ces modèles seuls 15 d'entre eux ont suivi une procédure de validation externe. Les modèles les mieux étudiés sont le modèle Framingham développé en 1991 [10, 11] pour la prédiction du risque cardiovasculaire (26 évaluations externes), le modèle Framingham 1998 [379] (24 évaluations), le modèle Framingham ATP-III [142, 143] (16 évaluations) et le modèle "prospective Cardiovascular Münster" PROCAM [16, 17] (11 évaluations) pour le risque d'évènements coronariens et le "Systemic Coronary Risk Evaluation" (SCORE) [75] modèle pour la mortalité cardiovasculaire (11 évaluations). Toutes les équations de risque Framingham ont été développées à partir des cohortes princeps et "off-spring". L'équation de risque de PROCAM a été mise en place à partir d'une cohorte de patients allemands et uniquement masculins, le modèle de risque SCORE a été développé à partir de patients venant de 12 pays européens. Cela pose la question de la transportabilité du modèle. De nombreuses études qui ont évalué la transportabilité géographique de l'équation de Framingham sur des données européennes ont des résultats concordants [41, 115, 210, 238]. Elles permettent de conclure que ces modèles nécessitent un ajustement pour être utilisés dans des populations européennes dans lesquelles la prévalence des maladies coronariennes est plus faible. Cet ajustement peut se faire par calibration en ajustant le risque de base dans la population cible (intercepte du modèle) ou en ré-estimant les paramètres du modèle (intercepte et coefficient des facteurs de risque). Les méthodes de ré-estimation sont plus performantes que celles de calibration et permettent souvent une performance acceptable du modèle. [84, 371]. L'âge, le sexe, le tabagisme et la pression artérielle sont les seuls facteurs qui sont systématiquement présents dans tous les modèles. Alors absent des anciennes versions, HDL-C a été récemment inclus dans une nouvelle version électronique du modèle SCORE [139]. Le diabète n'est pas intégré comme facteur de risque dans le modèle SCORE ou Framingham ATP III. La principale raison de ce choix est l'hétérogénéité de la mesure de cette donnée dans les différentes cohortes et l'imprécision que peut introduire le diabète dans la prédiction du risque. Une récente méta-analyse recense quarante-cinq modèles proposés chez le diabétique dont 12 spécifiquement développés dans ce type de population. Quatorze modèles ont utilisé une procédure de validation externe, le modèle UKPDS [202, 336] et Framingham [10, 11, 85, 379] étant les plus souvent évalués. Cependant les résultats de validation externe sont très contrastés, soulignant la difficulté de la généralisation des équations de prédiction du risque cardiovasculaire chez le patient diabétique. Les modèles les plus récents comme DCS [112], Fremantle [87] ou DARTS [105] semblent plus prédictifs bien que validés par une seule étude externe jusqu'à maintenant.

La plupart des recommandations internationales se réfèrent au concept de risque cardiovasculaire global, cependant le consensus est moins clair concernant la méthode d'estimation de ce risque. A titre d'exemple :

- Recommandations Européennes de la "Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)" publiées en 2008 [117]. Elles reposent sur l'utilisation de SCORE pour la prédiction de la mortalité cardiovasculaire,

- Recommandations Anglaises "Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice" publiées en 2005. Elles reposent sur un score dérivé de l'équation de Framingham 1991 pour la prédiction du risque cardiovasculaire (évènements coronariens, accident vasculaire cérébrale, accident ischémique transitoire),

- Recommandations Américaines de prise en charge de l'HTA publiées en 2003 [255] et des dyslipidémies publiées en 2002 [256]. Elles combinent la sommation des facteurs de risque et l'utilisation d'abaques dérivés de l'équation Framingham pour la prédiction d'évènements coronariens incluant les décès d'origine coronarienne et les infarctus du myocarde,

- Recommandations Françaises de prise en charge du patient dyslipidémique publiées en 2005 [5] qui reposent sur la sommation des risques.

La stratégie de prise en charge du patient dyslipidémique préconisée par les recommandations Françaises est illustrée Figure 12 et est résumée ci-dessous :

• Facteurs de risque :

- L'âge : homme de 50 ans ou plus ; femme de 60 ans ou plus,

- Les antécédents familiaux de maladie coronaire précoce : infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent du premier degré de sexe masculin ; infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un parent du premier degré de sexe féminin,

- Un tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans,

-Une hypertension artérielle permanente traitée ou non,

- Un diabète type 2 traité ou non,

- Un HDL-cholestérol ≤ 0,40g/l (1 mmol/l) quel que soit le sexe.

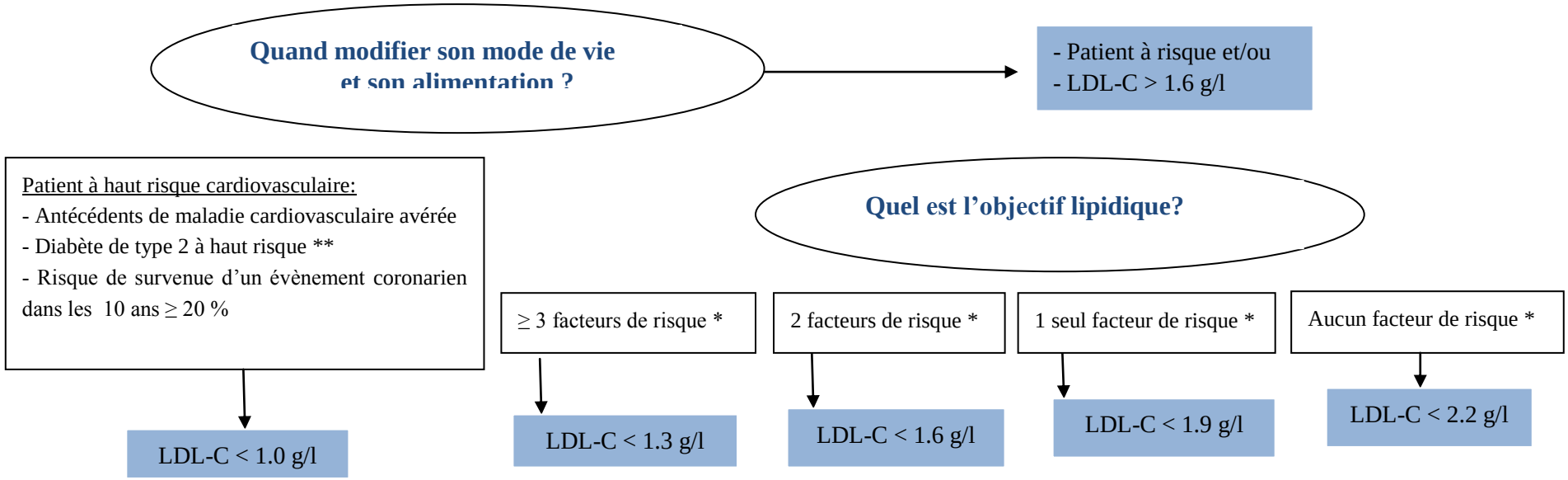
• Facteur protecteur :

Une HDL-cholestérolémie élevée, supérieure ou égale à 0,60g/l (1,6mmol/l) est considérée comme un facteur protecteur et conduit à soustraire un facteur de risque. Les recommandations Françaises sur les objectifs lipidiques à atteindre reposent sur la sommation des risques et sont présentées dans le tableau ci-dessous. Il est également possible de calculer le risque cardiovasculaire global à l'aide d'un modèle de risque dont les différentes formes ont fait l'objet d'une évaluation par l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé [6].

En prévention primaire, l'instauration d'un traitement hypolipémiant ne s'effectue que si l'objectif lipidique n'est pas atteint après trois mois d'un régime adapté. En prévention secondaire, le traitement hypolipémiant médicamenteux est d'emblée associé au régime diététique et à la correction des autres facteurs de risque associés.

En résumé, les modèles de risque ont été élaborés pour aider le professionnel de santé à prendre une décision thérapeutique en prévention primaire, et peuvent servir également d'outil de communication avec le patient. Il existe une grande hétérogénéité des modèles de risque. Cependant, une méthode par sommation ou l'utilisation des équations de Framingham et SCORE semblent être les supports mis en avant par les recommandations Européennes, Américaines et Françaises. Le choix du seuil pour la prise en charge thérapeutique dépend des connaissances sur la distribution du RCV global dans la population, du bénéfice attendu et des décisions de santé publique.

Figure 12 Prise en charge du patient dyslipidémique



* Facteurs de risque cardiovasculaire associés à une dyslipidémie :

- **Age** - Homme de 50 ans ou plus
  - Femme de 60 ans ou plus
- **Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce**
  - infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin
  - infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un patient du 1er degré de sexe féminin
- **Tabagisme actuel** ou arrêté depuis moins de trois ans
- **Hypertension artérielle permanente traitée ou non traitée** (se reporter aux
- spécifiques)
- **Diabète de type 2 traité ou non traité** (se reporter aux recommandations spécifiques)
- **HDL-C < 0.40 g/l (1.0 mmol/l)** quel que soit le sexe

Facteur protecteur :

- **HDL-C ≥ 0.60 g/l (1.5 mmol/l)** : soustraire alors "un risque" au score de niveau de risque

** Diabète de type 2 à haut risque :

- Atteinte rénale
- ou au moins deux des facteurs de risque suivants : âge, antécédents familiaux de maladie coronaire précoce, tabagisme, hypertension artérielle, HDL-C < 40 g/l, microalbuminerie (> 30 mg/24h)

4. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES DYSLIPIDÉMIES

4.1 Principaux médicaments hypolipémiants

Les principales classes de médicaments utilisés dans la prise en charge des différentes dyslipidémies sont [5] :

- Les statines : hypercholestérolémie pure ou mixte,

- Les résines : hypercholestérolémie essentielle,

- Les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol : hypercholestérolémie pure ou mixte,

- Les fibrates : hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie pure ou associée,

- L'acide nicotinique.

Dans l'hypercholestérolémie pure ou mixte, les statines ayant démontré leur efficacité sur des preuves cliniques (morbi-mortalité) sont le traitement de première intention. Les autres traitements médicamenteux (résines, ézétimibe, fibrates, acide nicotinique) sont recommandés en seconde intention ou dans les circonstances suivantes : intolérance aux statines, association d'un LDL-C<1g/l (2,6 mmol/l), de triglycérides élevés et d'un HDL-C bas. Le Tableau 2 présente les indications des hypolipémiants dans les situations cliniques fréquentes [5].

Tableau 2 Indications des hypolipémiants dans les situations cliniques fréquentes

Situation	1ière intention	2ième intention
Hypercholestérolémies pures ou mixtes (LDL-C)	Statines	Ezétimibe ou résines ou fibrates ou acide nicotinique
Hypertriglycéridémies - TG entre 1,5 et 4 g/l	Mesures portant sur le mode de vie : perte de poids (si surpoids), activité physique régulière, réduction de la consommation de glucides simples ou d'alcool en fonction de la sensibilité alimentaire	
- Si intervention diététique insuffisante et si TG> 4g/l		Fibrates ou acide nicotinique

Tableau 2 (suite) Indications des hypolipémiants dans les situations cliniques fréquentes

Situation	1ière intention	2ième intention
HypoHDLémie - Souvent associé à hyperTG, diabète type 2, obésité	Traitement de l'hypertriglycéridémie, contrôle du diabète de type 2, prise en charge de l'excès de poids	
- Si prévention secondaire avec HDL-C < 0,40 g/l et LDL-C < 1,0 g/l et échec de la diététique		Intérêt des fibrates débattu ; statines pour surbaisser le LDL-C si risque CV élevé ?

4.2 Les statines

En 1971, Akira Endo et Masao Kuroda au Japon inaugurèrent une recherche sur les inhibiteurs de la 3-hydroxy 3-méthyl-glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase d'origine microbienne, enzyme clé de la synthèse du cholestérol par le foie. En 1973, ils découvrirent, à partir de 600 litres de culture de "Penicillum citrinium", la mevastatine dont Akira Yamamoto mit en évidence, en 1977, l'effet hypocholestérolémiant chez une malade âgée de 17 ans souffrant de crises d'angor et atteinte d'une hypercholestérolémie familiale. Dès 1976, Akira Endo avait fourni aux laboratoires Merck des informations concernant ce produit. Les chimistes de cette industrie poursuivirent les recherches, découvrirent la lovastatine (1987) puis la simvastatine (1988). De nombreux essais randomisés portant sur des dizaines de milliers de sujets suivis durant au minimum 5 ans popularisèrent les statines au début des années 2000 et multiplièrent leurs indications en prévention primaire et secondaire tandis qu'apparaissaient : la pravastatine (1991) la fluvastatine (1994) l'atorvastatine (1997) la ceruvastatine (1998, retirée du marché en 2001 à cause de ses effets secondaires graves caractérisés par un nombre élevé de cas de rhabdomyolyse avec insuffisance rénale aiguë et décès, en particulier en association avec des fibrates) et enfin la rosuvastatine (2003).

Les statines constituent une famille thérapeutique dont le principal effet est la baisse du LDL-C athérogène. Ils exercent leur effet hypocholestérolémiant en inhibant de manière compétitive l'activité de la HMG-CoA-réductase. Cette enzyme contrôle la synthèse hépatique de cholestérol en transformant l'hydroxy-methyl-coenzyme A en acide mévalonique précurseur des stérols. La diminution de la synthèse de cholestérol stimule l'expression du gène des récepteurs au LDL par la levée du rétrocontrôle négatif exercé par le cholestérol intracellulaire. L'amélioration de l'épuration hépatique du cholestérol qui en résulte entraîne une diminution des taux circulants de LDL-C. Une partie du cholestérol capturé ainsi par le foie sert à synthétiser les sels biliaires. Le cholestérol est donc éliminé par les selles sans avoir subi de transformation ou sous forme de sels biliaires. A côté de la réduction de LDL-C, l'inhibition de la HMG-CoA réductase aurait

d'autres effets dont l'importance clinique reste difficile à déterminer : stabilisation de la plaque d'athérome, amélioration de la fonction endothéliale, diminution du stress oxydatif et réduction de la réponse inflammatoire.

La réduction du taux du LDL-C est dose dépendante avec les différentes statines. Avec les doses habituellement préconisées, la réduction varie entre 20 et 30 % de réduction mais peut atteindre 55 % avec les fortes doses des statines les plus puissantes comme l'atorvastatine. Une légère diminution des triglycérides (TG) (5-15 %) et une modeste augmentation du HDL-C (7-30 %) est également observée lors de l'administration des statines. Les statines figurent parmi les médicaments les mieux étudiés et éprouvés. Les études démontrent que les statines ont un effet préventif sur les maladies cardiovasculaires en prévention primaire et secondaire et entraînent une régression de la plaque d'athérome. Toutes statines confondues, le traitement par statines diminue le risque de mortalité toutes causes de 10% et le risque d'événements cardiovasculaires de 15% à 23%, selon l'événement étudié [153] (Tableau 3). La diminution du risque cardiovasculaire est dépendante de l'importance de la baisse du LDL-C mais est indépendante du taux basal de LDL-C. Si la plupart des effets secondaires des statines sont légers et transitoires avec un profil de risque très favorable, les symptômes musculaires sont relativement fréquents (5 à 10% des patients), mais rarement sévères (myosites, rhabdomyolyses). En cas de myopathie, la gravité des manifestations et le dosage de la créatine kinase déterminent l'arrêt ou non de la statine.

Tableau 3 Bénéfice Clinique résultant d'une baisse de 1 mmol/l (38.6 mg/dl) du LDL-C d'après la méta-analyse sur les statines par le groupe *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators [70]*

	HR for all subjects (95% CI)	*P*
N	90 056	
All-cause mortality	0·88 (0·84–0·91)	< 0·0001
CHD mortality	0·81 (0·76–0·85)	< 0·0001
Coronary revascularization	0·76 (0·73–0·80)	< 0·0001
Fatal and non-fatal stroke	0·83 (0·78–0·88)	< 0·0001
MI or CHD death	0·77 (0·74–0·80)	< 0·0001
Major vascular event	0·79 (0·77–0·81)	< 0·0001

D'après Preiss Clinical Endocrinology (2009) 70, 815–828 [283]. HR : Hazard ratio (rapport des hasards); CHD : coronary heart disease (maladie coronarienne); MI : myocardial infarction (infarctus du myocarde) ; CI : confidence interval (intervalle de confiance)

4.2.1 Les séquestrants de l'acide biliaire (résines)

Les résines regroupent le colestipol, la cholestyramine et le colesevelam. Seule la cholestyramine est commercialisée en France. Les résines représentent la classe la plus

ancienne d'hypocholestérolémiants, la principale molécule de ce groupe étant la colestyramine dont l'efficacité a été établie vers 1960.

Il s'agit d'une résine anionique fortement basique, non hydrolysée par les enzymes digestives. Elle n'est pas absorbée par la muqueuse intestinale et est donc dénuée de tout effet toxique direct. Elle échange dans la lumière intestinale ses anions chlore Cl-, captant en échange les acides biliaires avec lesquels elle forme des complexes insolubles non ré-absorbables. L'excrétion des acides biliaires peut être augmentée jusqu'à 10 fois avec la prise de cholestyramine. Le catabolisme du cholestérol est ainsi augmenté et sa résorption digestive est également diminuée. Il en résulte une diminution de la concentration intra-hépatocytaire de cholestérol. Ceci a pour conséquence l'augmentation du nombre des récepteurs membranaires de l'hépatocyte aux lipoprotéines LDL favorisant alors la captation des lipoprotéines LDL par les hépatocytes et réduisant les concentrations plasmatiques de LDL (baisse de l'ordre de 20 % chez les patients ayant une hypercholéstérolémie familiale hétérozygote). Les individus atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote, dépourvus de récepteurs aux LDL, ne répondront pas à l'action de ce médicament.

La réduction du LDL-C est modeste entre 15 et 30 %, accompagnée d'une faible augmentation des HDL-C de 3 à 5 % et des triglycérides. Les résines doivent être prises en 2 ou 3 fois par jour au cours des repas. Prises en dehors des repas, les résines n'auraient aucun effet puisque leur rôle est de fixer les sels biliaires. Les effets indésirables locaux sont fréquents (constipation, flatulence, ballonnements, sensation de plénitude). Les résines échangeurs d'ions étaient largement utilisées dans le traitement de l'hypercholestérolémie. Cependant, une efficacité moyenne associée à un profil de tolérance peu favorable et à une prise journalière multiple expliquent la diminution significative de leur utilisation après l'arrivée des statines. Leur utilisation est intéressante chez des personnes avec un taux de cholestérol modérément élevé, chez les sujets jeunes (< 20 ans) ou les femmes enceintes ou encore en combinaison thérapeutique avec les statines chez des personnes ayant un taux très élevé de cholestérol.

4.2.2 Les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol

Développé en partenariat par MSD-Chibret et Schering-Plough, l'ézétimibe est le premier représentant d'une nouvelle famille d'hypolipémiants. Approuvé par la Food and drug Administration (FDA) en 2002 et par l'agence européenne du médicament (EMA) en mars 2003, l'ézétimibe inhibe de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés. Ce dérivé agit en réduisant le transport du cholestérol à la fois alimentaire et biliaire à travers la paroi intestinale, par une action spécifique sur un transporteur du cholestérol localisé au niveau intestinal, la protéine Nieman-Pick C1 like1 (NPC1L1). En revanche, l'ézétimibe n'affecte pas l'absorption des triglycérides, des acides gras et des vitamines liposolubles. L'ézétimibe est rapidement transformé au niveau intestinal en son dérivé glucuronidé. Ce métabolite principal glucuronidé est au moins aussi actif que la molécule mère. L'ézétimibe et/ou son glucuronide circulent par voie entérohépatique permettant leur action répétée au site primaire d'action, c'est-à-dire au niveau de la bordure en brosse des cellules intestinales, limitant ainsi l'exposition périphérique du médicament. La diminution du cholestérol absorbé entraîne une augmentation des LDL récepteurs au niveau cellulaire et hépatique contribuant à la

réduction du LDL-C au niveau plasmatique. En monothérapie, l'ézétimibe 10 mg diminue LDL-C de 18 %, augmente HDL-C de façon modeste et fait baisser les triglycérides. C'est en association aux statines que l'ézétimibe a la plus grande efficacité. Il existe une synergie d'action entre les deux molécules, quelle que soit la statine, probablement due à l'augmentation de clairance des LDL par le foie. Ainsi plusieurs études ont montré que chez le sujet avec hypercholestérolémie, la baisse du LDL-C est plus importante pour l'association statine et ézétimibe que pour une augmentation de la dose en statine. Par exemple, chez les sujets avec hypercholestérolémie primaire, la baisse du LDL-C suivant l'administration de simvastatine 10, 20, 40 et 80 mg était de 33, 34, 41 and 48% respectivement, comparée à 45, 52, 55 and 60%, pour l'association ézétimibe et simvastatine. L'efficacité de l'ézétimibe sur le ralentissement de l'athérosclérose n'a pas à ce jour été clairement démontrée. L'effet de l'ézétimibe sur le risque cardiovasculaire est actuellement évalué au cours d'une large étude de phase III randomisée dont les résultats seront connus en 2015 (IMPROVE-IT: Examining Outcomes in Subjects With Acute Coronary Syndrome: Vytorin (Ézétimibe/Simvastatin) vs Simvastatin, www.clinicaltrials.gov numéro NCT00202878).

4.2.3 Les fibrates

Découverte du Pr Fruchart, Le clofibrate est le chef de fil, découvert aux Etats-Unis en 1963 et retiré du marché en 2002. Quatre molécules sont actuellement sur le marché : fénofibrate, le ciprofibrate, le bézafibrate et le gemfibrozil. Ce sont des agonistes des récepteurs nucléaires. Ils agissent par l'intermédiaire du récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR) de type α, récepteur nucléaire qui est exprimé dans le foie, les reins, le cœur, les muscles, le tissu adipeux. Ces récepteurs nucléaires régulent la transcription des gènes impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides et des HDL. Les fibrates diminuent les concentrations plasmatiques des triglycérides en modulant l'expression de nombreux gènes codant pour des protéines engagées dans le métabolisme des acides gras (fatty acid transport protein, acyl-CoA synthetase, etc.), en augmentant la synthèse de la lipoprotéine lipase et en réduisant celle de l' apolipoprotéine C-III. Les fibrates augmentent les concentrations du HDL-C en stimulant les synthèses des apolipo-protéines A-I et A-II. L'action des fibrates sur le profil lipidique est caractérisée par une diminution du LDL-C et des triglycérides entre 5-20 % et 20-50 %, respectivement et par une augmentation de HDL-C de 10-35 %. Il a été démontré que les fibrates diminueraient l'incidence du diabète tout en retardant le début de la maladie ce qui serait expliqué par une action au niveau des récepteurs PPAR-γ [342]. Les fibrates sont généralement bien tolérés. Les effets secondaires les plus fréquents sont des troubles digestifs et maux de tête. L'effet le plus sévère est une toxicité possible au niveau du foie et des muscles entraînant une surveillance régulière des patients.

Le bénéfice apporté par les fibrates pour réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire est inférieur à celui des statines avec des résultats variables et relativement moins nombreux. La première large étude clinique conduite en prévention secondaire et comparant le gemfibrozil au placebo a montré un bénéfice du fibrate sur la survenue d'évènements coronariens [304]. Les études conduites plus tard en prévention primaire et secondaire n'ont pas permis de confirmer l'efficacité des fibrates sur la morbidité et mortalité cardiovasculaire de manière univoque [2, 31, 121]. Une récente méta-analyse suggèrerait

un effet bénéfique des fibrates sur la réduction des infarctus du myocarde non-mortels mais une absence d'effet sur la mortalité cardiovasculaire ou les infarctus du myocarde mortels [229]. En outre, l'efficacité des fibrates pourraient être déterminées en partie par les caractéristiques individuelles des patients. Par exemple, les analyses par sous-groupes supposeraient un effet plus marqué des fibrates chez les patients avec des taux bas de HDL-C (< 35 mg/dl) et/ou des taux élevés de triglycérides.

4.2.4 Acide nicotinique

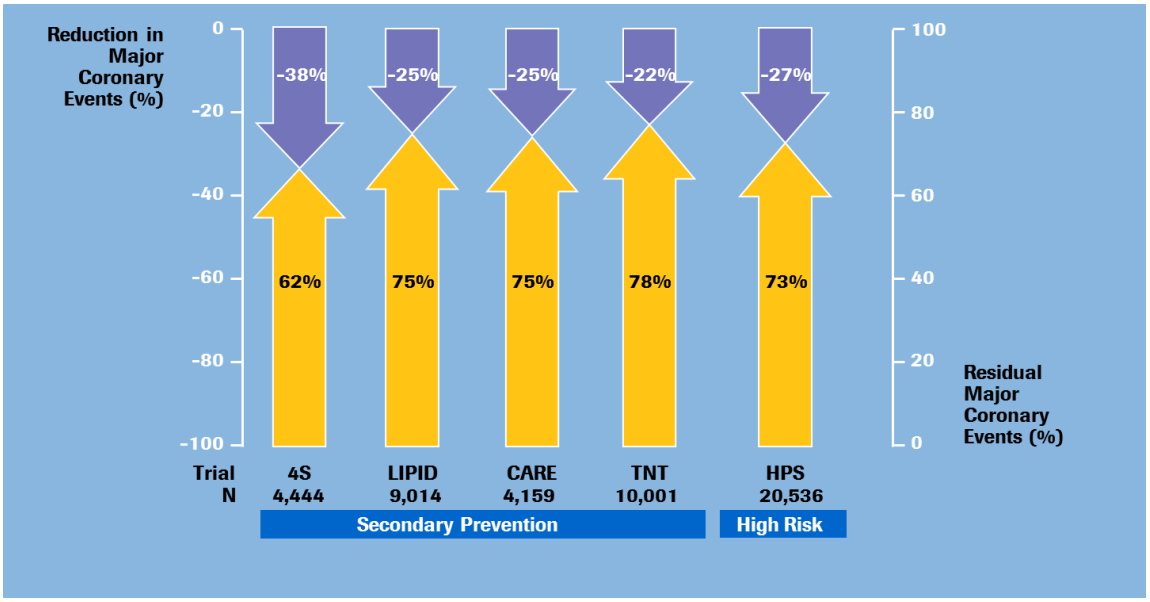
L'acide nicotinique (ou niacine) est une vitamine hydrosoluble du complexe B connu depuis 1867 mais dont l'effet hypolipémiant n'est avéré que depuis les années 1960. La nouvelle forme à libération modifiée, a été développée pour tenter de réduire ses effets indésirables, et son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été délivrée en 2004.
La niacine est indiquée comme traitement de deuxième intention, soit en association aux statines, soit en monothérapie en cas d'intolérance aux statines. Elle a un effet favorable sur le profil lipidique avec une diminution du LDL-C et des triglycérides de 5-25 % et 20-50 %, respectivement, et une hausse du HDL-C entre 15 et 35 %. L'effet hypolipémiant sur les triglycérides et le LDL-C est expliqué par l'activation du récepteur hydroxy-carboxylique acide HCA2, récepteur couplé à la protéine G sur les adipocytes.
Cette activation induirait une diminution des acides gras libres atteignant le foie et entraînerait ainsi une baisse de VLDL et des taux plasmatiques de LDL-C par l'intermédiaire de l'inhibition de l'expression hépatiques du PPARy coactivateur-1beta (PGC-1beta) et de l'apoprotéine C3. Le mécanisme d'action par lequel le HDL-C est augmenté est moins clair. La niacine pourrait avoir un effet sur la CETP (diminution de la quantité de protéine ou une diminution de son activité) et l'apo-A1 (augmentation de la formation de l'apo-A1 et/ou diminution de la clairance de l'apo-A1). La niacine pourrait également posséder des actions anti-inflammatoires et anti-athéroscléreuse indépendantes de l'effet hypolipémiant. La niacine préviendrait le recrutement des monocytes au niveau de l'endothélium vasculaire lésé et donc la formation de cellules spumeuses.

Le premier large essai clinique randomisé démontrant l'efficacité de la niacine contre placebo sur la morbi-mortalité cardiovasculaire a été conduit en 1975 [79]. Cette étude a montré une réduction des évènements coronariens de 14 %, une diminution des infarctus du myocarde et des attaques cérébrales de 26 et 21 % respectivement avec une diminution du cholestérol total de 9.9 % et des triglycérides de 26.1 %. Dans cette étude précoce, la variation du taux de HDL-C n'avait pas été mesurée. Récemment, un large essai randomisé évaluant l'effet additif de la niacine aux statines a échoué à montrer un bénéfice sur la morbi-mortalité cardiovasculaire pour une augmentation de HDL-C moyenne de l'ordre de 18 % en comparaison au bras contrôle [7, 8]. En outre, les accidents vasculaires cérébraux d'origine ischémique semblaient plus nombreux dans le bras niacine. Cet échec peut-être expliqué par plusieurs raisons. La prise en charge actuelle des patients avec désordres lipidiques en prévention secondaire permettrait de maintenir les LDL-C à des taux optimaux et favoriserait la délipidation de la plaque. Ainsi il serait difficile d'incrémenter favorablement l'effet des statines sur la morbi-mortalité cardiovasculaire, d'autant plus si l'augmentation de HDL-C est modeste. L'étude clinique en cours "Heart protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-Thrive) [351]" évaluant l'effet de la niacine sur la réduction de l'incidence des évènements vasculaires chez 25 000 patients et dont les

résultats sont attendus en janvier 2013 apporteront des informations complémentaires sur l'effet clinique de l'augmentation de HDL-C par la niacine.

Ainsi les traitements médicamenteux et notamment les statines ont apporté des preuves indiscutables de leur efficacité, dans des études portant sur de très larges effectifs et sur des critères de morbi-mortalité. Bien que l'arsenal thérapeutique soit déjà très large, il reste des marges de progrès thérapeutique notamment en termes de tolérance et de facilitation de l'observance. D'autre part, la Figure 13 montre que le risque cardiovasculaire demeure substantiel malgré une prise en charge médicamenteuse optimale. Ceci a motivé la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques en agissant par exemple sur l'inflammation vasculaire [200] ou encore en modulant les taux ou la fonctionnalité de HDL-C.

Figure 13 Risque coronarien résiduel



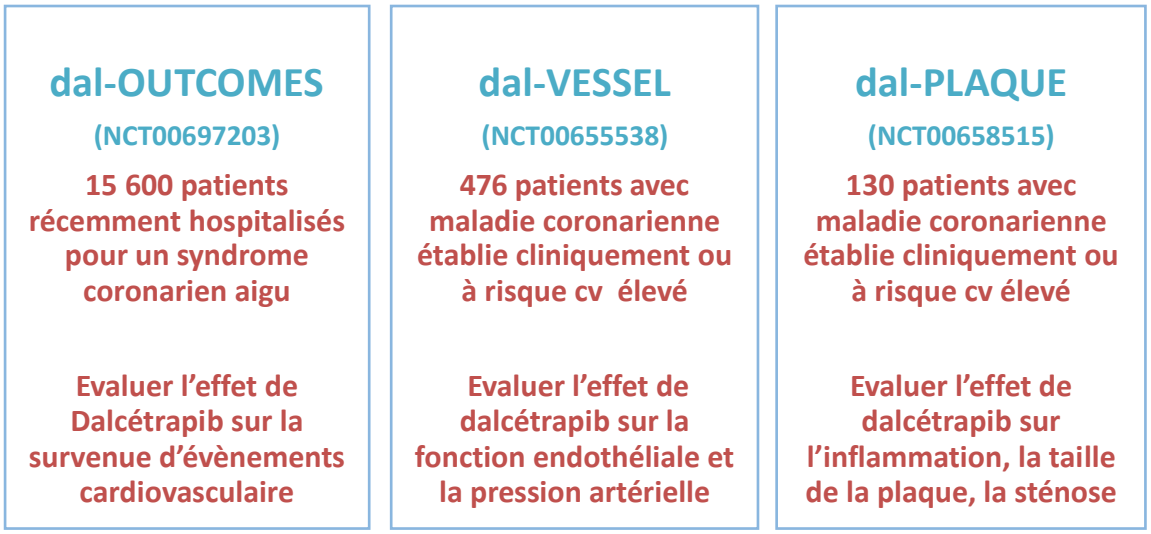
D'après Libby P. J Am Coll Cardiol. 2005:46:1225–1228 [220] .4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study [323]; LIPID: Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease [235]; CARE: Cholesterol And Recurrent Events [317]; TNT: treating to New Targets [212]; HPS: Heart Protection Study [161].

4.3 Autre cible : HDL

HDL-C semble un axe pharmacologique prometteur à plusieurs titres : les études épidémiologiques ont montré que HDL-C est un puissant facteur de risque indépendant qui a des propriétés antiathéroscléreuses, résultat corroboré par les analyses par sous-groupes d'essais cliniques portant sur les statines et fibrates [272, 208]. Les recommandations Françaises et Américaines reconnaissent les taux de HDL-C <40 mg/dl comme un facteur de risque. De nombreuses équations évaluant le risque cardiovasculaire d'un patient en prévention primaire intègrent HDL-C comme facteur de risque. Les médicaments actuellement sur le marché augmentent modestement HDL-C (statines et fibrates) ou ont un profil de tolérance peu favorable (niacine) ce qui a stimulé le

développement d'autres molécules qui augmenteraient HDL-C significativement. La CETP joue un rôle clé dans le métabolisme des lipides en échangeant réciproquement de l'ester de cholestérol de HDL vers LDL ou VLDL et des triglycérides de VLDL ou LDL vers HDL. L'inhibition de la CETP pourrait avoir un rôle anti-athérogène en diminuant la concentration en cholestérol ester des particules proathérogènes LDL. L'observation que les sujets déficients en CETP ont une augmentation de HDL-C accompagnée d'une diminution de LDL-C a suscité un intérêt pour cette classe [20, 23, 67, 73, 215]. Dalcetrapib est un modulateur de la CETP issu de la recherche d'une compagnie Japonaise (Japan Tobacco Corporation) puis licencié par les laboratoires F.Hoffmann-La Roche. Les études de phase II ont prouvé le concept d'inhibition de la CETP en reproduisant ce qui était observé chez les sujets déficients en CETP, c'est-à-dire une hausse de HDL-C et une baisse de LDL-C. L'administration de dalcetrapib pendant douze semaines chez des patients dyslipidémiques a résulté en une augmentation de HDL-C de 17 %, 31 % et 36 % à la dose de 300, 600 et 900 mg, respectivement [19, 334]. Suite à ces résultats, un large programme incluant une étude de morbidité-mortalité et deux études d'imagerie ont été mises en place pour évaluer l'effet de dalcetrapib sur la survenue d'évènements cardiovasculaires (dal-OUTCOMES, [317]) la fonction endothéliale (dal-VESSEL, [195]) et la progression de l'athérosclérose (dal-PLAQUE, [317]) (Figure 14).

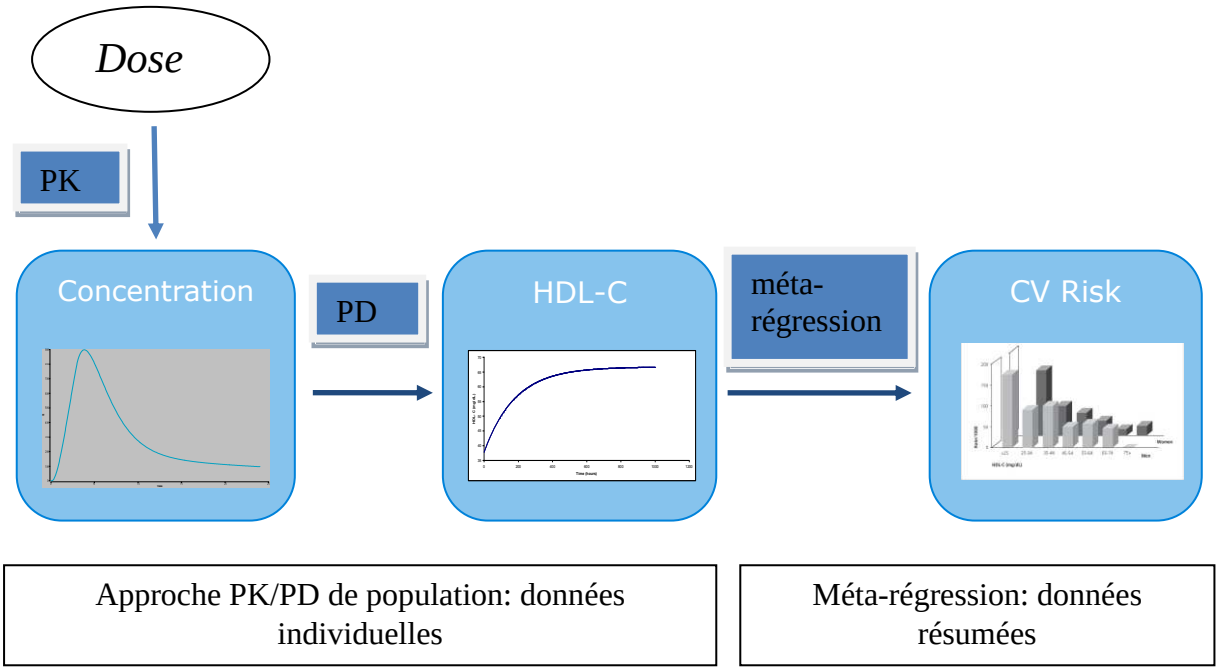
Figure 14 Programme de phase IIb et phase III pour dalcetrapib



Les résultats attendus avec une telle molécule sont basés principalement sur les données épidémiologiques. A ce stade du développement, il serait intéressant d'élaborer une approche globale et alternative pour prédire la réponse clinique de dalcetrapib.
La proposition est de quantifier le lien de la dose à l'effet clinique en intégrant les données individuelles PK/PD sur le dalcetrapib, et des données résumées et externes de la littérature sur les molécules entraînant une modification du HDL-C et évaluées pour leur bénéfice clinique.

L'approche globale et les méthodes d'analyse utilisés sont résumées Figure 15.

Figure 15 Prédiction des évènements cardiovasculaires : de la dose à l'effet clinique



Le modèle global s'articule en deux parties :

1) la première partie décrira l'étape de modélisation qui a permis de caractériser le lien entre la dose de dalcetrapib et l'augmentation de HDL-C conduisant à la prédiction de l'augmentation de HDL-C que l'on peut attendre en moyenne en phase III. La quantification du lien entre la dose de dalcetrapib et les paramètres dynamiques sera établie à partir des premières données obtenues chez le patient. Il s'agit d'une étude de phase IIb où dalcetrapib a été prescrit à trois niveaux de dose (300, 600, 900 mg) en association avec la pravastatine 40 mg pendant 12 semaines afin d'évaluer son effet sur les paramètres lipidiques et son profil de tolérance, les patients présentant un taux bas ou moyen de HDL-C à l'inclusion. (www.clinicaltrials.gov numéro NCT00697203) [19, 334].

2) La deuxième partie sera consacrée à la quantification du lien entre modification du niveau de HDL-C et évènements cardiovasculaires. Cette seconde partie devrait nous permettre de prédire les résultats de la phase III. La mesure de l'effet de HDL-C sur la survenue des évènements cardiovasculaires sera évaluée à partir des données de la littérature. Il s'agissait d'essais randomisés, contrôlés évaluant l'efficacité clinique d'une molécule indiquée dans la prise en charge du patient dyslipidémique (statines, fibrates, niacine) chez des sujets à haut risque cardiovasculaire ou en prévention secondaire.

5. PRÉDICTION DU CHANGEMENT DE HDL-C EN FONCTION DES CONCENTRATIONS DE DALCETRAPIB (RELATION PHARMACOCINÉTIQUE-PHARMACODYNAMIQUE)

La relation entre la dose et les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de dalcetrapib ont été analysées par une approche de population. Dans une première partie nous apporterons les notions fondamentales sur l'approche de population et les méthodes implémentées dans NONMEM®, logiciel de référence dans ce domaine. Dans une seconde partie nous décrirons le modèle caractérisant la relation entre la dose et les concentrations de dalcetrapib. Ce modèle a été utilisé pour dériver les concentrations individuelles de dalcetrapib et quantifier le lien entre l'exposition au dalcetrapib et l'augmentation de HDL-C.

5.1 Modèle pharmacocinétique (PK) et modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK/PD) de population

5.1.1 Généralités

La modélisation PK consiste à élaborer un modèle mathématique permettant de prédire les concentrations de médicament au cours du temps, en fournissant l'estimation des paramètres du modèle. La PK de population permet de quantifier la variabilité des paramètres de ce modèle dans un groupe de sujets, et éventuellement à identifier les facteurs expliquant cette variabilité. Elle permettra ainsi de détecter les sujets fortement exposés à la molécule, potentiellement à risque plus élevé d'effets secondaires ou les sujets faiblement exposés, potentiellement à risque d'inefficacité thérapeutique. Ceci permet donc de mieux maîtriser le traitement au plan individuel. Le résultat de ces approches peut éventuellement découler sur la nécessité d'un ajustement de la posologie ou un suivi thérapeutique [145].

Au total, la pharmacocinétique de population a pour but, chez un groupe d'individus, de définir les paramètres pharmacocinétiques moyens et leur dispersion (variance), et d'étudier l'influence des covariables sur ces paramètres pharmacocinétiques. De manière similaire, une approche PK/PD de population cherchera à identifier les facteurs qui expliquent la variabilité de la relation concentration/effet et à quantifier leur influence. Ceci permettra éventuellement de caractériser un groupe de répondeurs ou non répondeurs.

A côté de de rôle majeur, la PK de population présente d'autres avantages. Elle permet la réalisation d'études pharmacocinétiques chez une plus grande diversité de sujets, en offrant la possibilité d'intégrer dans une même analyse des données éparses provenant d'une étude pédiatrique par exemple avec des données issues de schémas de prélèvements plus riches. Ainsi l'approche de population rend possible l'estimation des paramètres pharmacocinétiques ainsi que leur variabilité interindividuelle à partir d'un faible nombre de prélèvements par individu. L'intégration de données éparses et riches dans un même modèle se rencontre couramment dans le développement d'un médicament. En effet, la pharmacocinétique d'une molécule est étudiée en phase I ou phase IIA à partir d'un groupe de sujets très homogène et d'un schéma de prélèvements riche. A mesure que la molécule avance dans son développement, la population devient

plus hétérogène et les prélèvements plus limités. Ainsi une approche de population permet de combiner des études réalisées à différents stages de développement où l'information sur le modèle de structure sera donnée essentiellement par les études précoces tandis que l'information sur la variabilité interindividuelle et les facteurs internes et externes expliquant cette variabilité (covariables) proviendra des phases plus tardives.

Plusieurs recommandations européennes et américaines ont été publiées sur l'analyse de population en pharmacocinétique et pharmacodynamique : recommandations FDA population PK 1999, exposure-response 2003, EMEA recommandations sur les rapports d'analyse de population PK/PD 2007 [145, 146, 147]

5.1.2 Techniques de modélisation NONMEM®

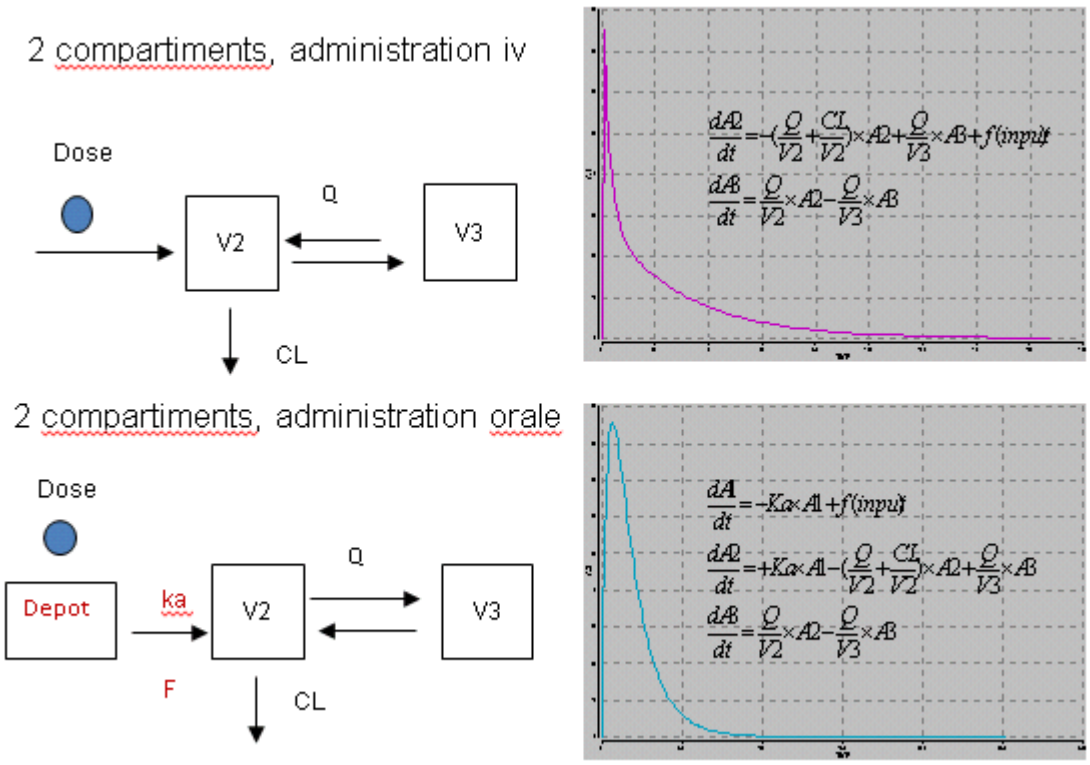
NONMEM® (NONlinear Mixed Effect Model) est un logiciel permettant la modélisation et la simulation de données analytiques par une approche de population [24]. NONMEM® utilise une méthode de population dite "en une étape" qui permet d'estimer directement les paramètres moyens (et leur variabilité) d'une population d'individus à partir des données analytiques. C'est de plus une méthode dite paramétrique car elle suppose une distribution normale distribution normale ou Log-normale des paramètres pharmacocinétiques (ou pharmacodynamiques) de population. Toutes les méthodes statistiques utilisées lors d'études de population reposent sur un principe commun : le maximum de vraisemblance. Le principe général est le suivant : la meilleure estimation des paramètres est celle rendant maximale la probabilité du résultat observé. Cette probabilité est appelée vraisemblance. NONMEM® ne donne pas directement la vraisemblance (Likelihood noté L) mais donne un critère appelé "fonction objective" (OFV) qui est égal à –2ln(L) à une constante près. L'objectif est de maximiser la vraisemblance, donc de minimiser –2ln(L) ce qui revient à minimiser la fonction objective. Le logiciel NONMEM® propose plusieurs méthodes paramétriques basées sur le maximum de vraisemblance. Pour toutes ces méthodes, une approximation de la vraisemblance est réalisée. La méthode conditionnelle de premier ordre FOCE propose une linéarisation de premier ordre autour de l'estimation des valeurs individuelles des paramètres à chaque itération.

Enfin, NONMEM® utilise des modèles non-linéaires à effets mixtes. Le terme "NON Linear" signifie que les modèles utilisés pour décrire les systèmes de réponses sont non-linéaires (régression non-linéaire par rapport aux paramètres et aux effets aléatoires). Le terme "Mixed Effects Model" signifie que le modèle mathématique inclut des effets fixes (modèle pharmacocinétique ou pharmacodynamique définissant le modèle de structure et covariables) et aléatoires (variabilité résiduelle, interindividuelle et inter occasion définissant le modèle statistique). Les effets fixes et aléatoires sont décomposés de la manière suivante dans NONMEM® :

- Paramètres à effet fixe, symbolisés par la lettre Θ :

  - Modèle de structure : valeurs typiques des paramètres constituant le modèle de structure pharmacocinétique (ou pharmacodynamique). Une illustration d'un modèle de structure est donnée (Figure 16)

Figure 16 Modèle de structure : exemple

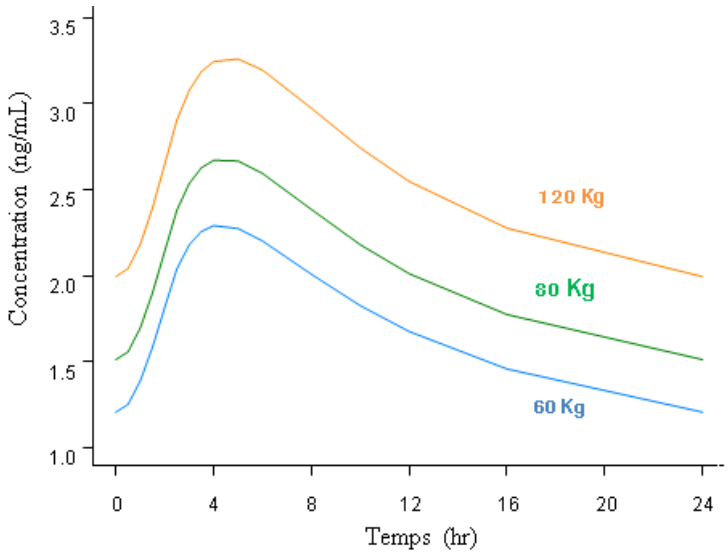


Légende : En haut et en bas du graphique sont représentés un profil cinétique après administration IV et SC, respectivement, avec illustration du modèle de structure schématisant ces profils et équations différentielles associées.

  - Modèle de covariables : facteurs internes et externes (facteurs démographiques, physiopathologiques) expliquant une partie de la variabilité interindividuelle. Un exemple est donné Figure 17.

    Ces paramètres sont supposés être exacts, sans erreur dans NONMEM®.

Figure 17 Influence des covariables



Légende : Ce graphe représente le profil cinétique d'une molécule administrée à une même dose chez trois sujets, l'un avec un poids moyen, le second avec un poids faible et le troisième avec un poids élevé. Cela montre que les concentrations augmentent avec le poids, indiquant une influence du poids sur les paramètres pharmacocinétiques.

- Effets aléatoires : Les effets aléatoires sont de trois types (Figure 18) :

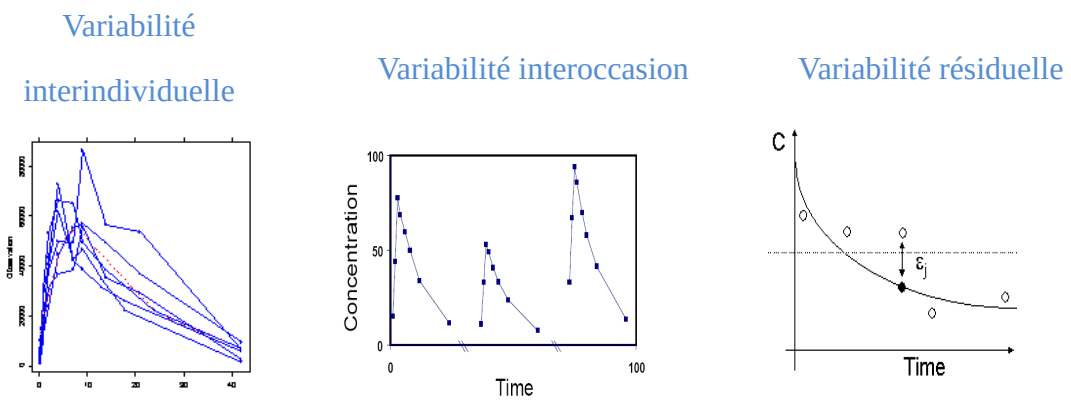
  - Variabilité interindividuelle symbolisée par la lettre η (matrice de variance-covariance Ω): elle est dérivée de la racine carrée des éléments de la diagonale de la matrice. Les éléments situés en dehors de la diagonale permettent de calculer les corrélations entre paramètres.

  - Variabilité inter-occasion symbolisée par la lettre κ (variance de $\kappa=\Pi$): ce type de variabilité ne peut être mis en évidence que si au moins deux prélèvements ont été effectués durant au moins deux prises répétées de la molécule.

  - Variabilité résiduelle symbolisée par la lettre ε (variance de $\varepsilon=\Sigma$) : part de variabilité résiduelle non expliquée par le modèle. Elle comprend en particulier les erreurs de mesure (variabilité due aux méthodes analytiques, à l'imprécision des temps de prélèvements…), la variabilité intra-individuelle.

  Ces variables aléatoires suivent par hypothèse une distribution normale centrée sur zéro. Lors de la modélisation de données analytiques, NONMEM obtient une estimation de population pour les paramètres à effet fixe, Θ, les variabilités interindividuelles, η (matrice de variance-covariance de $\eta= \Omega$), variabilités intra occasion, κ (variance de $\kappa = \Pi$) , et la variabilité résiduelle ε (variance de $\varepsilon = \Sigma$).

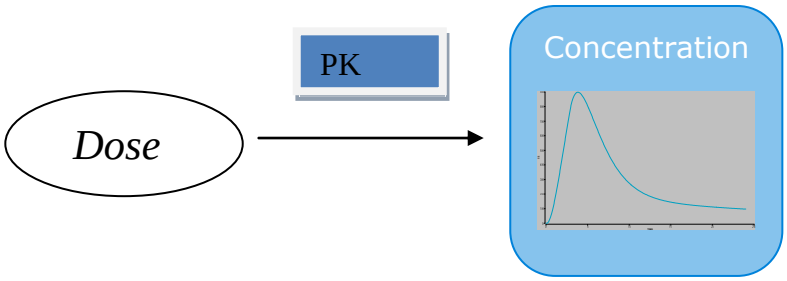
Figure 18 Modèle statistique : illustration



Légende : Variabilité interindividuelle : Une même dose d'un médicament administré chez plusieurs individus résulte en une variation de profils cinétiques. Variabilité interoccasion : Un médicament administré à une même dose chez le même individu mais à différentes occasions peut résulter en une variation de son profil cinétique. Variabilité résiduelle : Elle représente l'écart entre les concentrations observées (cercle) et prédites par le modèle (profil plein).

5.2 De la dose aux concentrations : modèle PK

La figure ci-dessous reprend la relation que nous cherchons à caractériser. Cette partie a été présentée au congrès du PAGE (Annexe 2, [168]). Une publication est également prête pour soumission.



5.2.1 Matériel et méthodes

5.2.1.1 Description de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase IIb, contrôlée, randomisée et en double-aveugle. Les patients sont des hommes ou des femmes âgés entre 18 et 75 ans avec des taux plasmatiques de base de HDL-C < 50 mg/dl, TG <500 mg/dl et LDL-C <130 mg/dl ou <100 mg/dl en cas de diabète. Les patients débutent l'essai clinique par une période de stabilisation de 6 à 10 semaines au cours de laquelle ils prennent de la pravastatine

40 mg/jour et reçoivent des conseils diététiques. Les patients sont ensuite randomisés suivant un block 1:1:1:1 dans le groupe dalcetrapib 300, 600, 900 mg ou placebo en combinaison avec de la pravastatine 40 mg pour douze semaines de traitement. Dalcetrapib est à prendre une fois par jour de préférence au même moment, avec le petit-déjeuner, le repas du midi ou du soir. Pravastatine est à prendre au moment du coucher. A la fin de la période de traitement, les patients sont suivis 4 semaines supplémentaires au cours de laquelle ils continuent à prendre la pravastatine 40 mg.

5.2.1.2 Données PK et méthode analytique

Les concentrations de dalcetrapib sont mesurées après 2, 4 et 8 semaines de traitement. Les prélèvements sanguins ayant lieu le matin, le temps des concentrations post-dose varie approximativement entre 12 et 24 heures suivant que dalcetrapib ait été pris le matin, le midi ou le soir. En outre, douze semaines après le début de traitement, il était demandé à tous les patients de prendre dalcetrapib le matin afin d'obtenir un échantillon plasmatique entre 1.5 et 5 heures post-dose. Dalcetrapib est rapidement hydrolysé dans le plasma et les tissus humains ou animaux en une forme active contenant un groupe thiol. Ce groupe thiol peut se conjuguer avec des thiols endogènes de bas poids moléculaires ou des peptides-protéines de haut poids moléculaire contenant un groupe thiol ou former un dimère. Ces formes actives sont en équilibre entre elles et sont collectivement appelées" forme active de dalcetrapib ". La forme active de dalcetrapib était analysée par chromatographie liquide couplée à de la spectrométrie de masse [158].

5.2.1.3 Développement du modèle pharmacocinétique

La base de données utilisée par NONMEM est présentée en Annexe 3. Différents modèles structurels et statistique sont testés afin de définir le modèle à effets mixte le plus approprié [278]. Les données provenant des patients étant éparses, il est probable que l'analyse pharmacocinétique intègre des données plus riches provenant de sujets sains afin de faciliter la caractérisation du modèle de structure. FOCE est la méthode d'estimation utilisée soit sur les données d'origine ou sur les données log-transformées, ce qui sera rapporté dans les résultats.

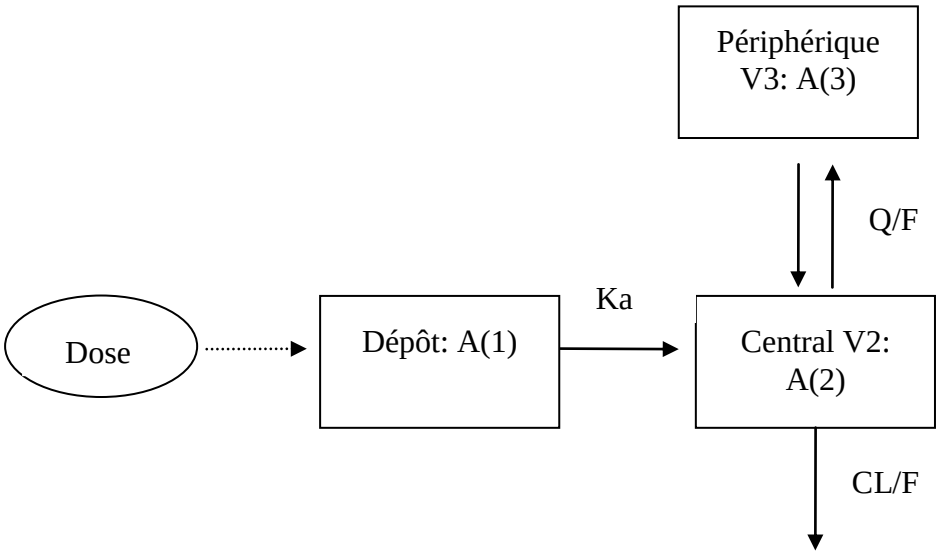
<u>Modèle de structure :</u>

Les concentrations de dalcetrapib ont été analysées à l'aide de modèles compartimentaux caractérisés par des paramètres de clairances et de volume de distribution. La biodisponibilité absolue (F) ne pouvant être estimée à partir d'administrations extravasculaires, seuls les clairances apparentes et les volumes apparents de distribution ont été estimés. Plusieurs approches ont été testées pour décrire le processus d'absorption. Des modèles classiques d'absorption ont été utilisés : modèle d'ordre zéro qui considère une vitesse de transfert constante au cours du temps entre le compartiment dépôt et le compartiment central. Le modèle d'ordre 1 considère que la vitesse de passage entre le compartiment dépôt et le compartiment central est proportionnelle à la quantité de médicament présente dans le compartiment en amont. Des variantes de ces deux modèles ont été également testés : approche séquentielle d'ordre zéro et d'ordre un. Dans ce modèle d'absorption, les concentrations de la molécule atteignent le compartiment dépôt avec une vitesse constante puis passent dans le compartiment central suivant un ordre un. Des modèles d'absorption plus complexes ont aussi été considérés :

modèle de transit ou modèle flexible [313]. A titre d'exemple, les paramètres pharmacocinétiques permettant de décrire un modèle pharmacocinétique classique à 2 compartiments avec une absorption d'ordre 1 sont au nombre de 6 et sont détaillés ci-dessous :

- CL/F (L/temps) : clairance totale apparente
- V2/F (L) : volume central apparent de distribution
- Q/F (L/temps) : clairance intercompartimentale apparente
- V3/F (L) : volume périphérique apparent de distribution
- Ka (temps^{-1}) : constante de vitesse d'absorption

L'illustration de ce modèle est :



Les équations différentielles décrivant ce modèle sont :
Compartiment dépôt:

$A'(1)=-K_A*A(1) + f(dose)$

Compartiment central:

$A'(2)=K_A*A(1)+K_{32}*A(3)-K_{23}*A(2)-K_{20}*A(2)$

Avec $K_{32}=Q/V3$ et $K_{23}=Q/V2$ et $K_{20}=CL/V2$

Compartiment périphérique:

$A'(3)= K_{23}*A(2)-K_{32}*A(3)$

Les paramètres de ce modèle sont appelés paramètres pharmacocinétiques primaires dont sont dérivés l'aire sous la courbe (AUC), concentration maximale (Cmax), concentration minimale (Cmin), demi-vie (t1/2), appelés paramètres pharmacocinétiques secondaires.

Modèle statistique :

Modèle de la variabilité interindividuelle

Le modèle statistique général de la variabilité interindividuelle est le suivant:

$$P = \tilde{P} \times \exp(\eta_i^p), \qquad \eta_i^p \rightarrow N(0, \omega_p^2)$$

où :

$\tilde{P} =$ valeur typique de population du paramètre pharmacocinétique (CL/F, V/F, Ka).

$P_i =$ valeur du paramètre pharmacocinétique prédite pour le i^{ème} sujet.

$\eta_i^P =$ variables aléatoires indépendantes, suivant une distribution normale de moyenne égale à zéro et de variance égale à ω_P^2.

La grandeur de la variabilité pour le paramètre $\tilde{P}$, égale à ω_p (racine carrée de ω_P^2), est alors exprimée comme un coefficient de variation pour la valeur typique de population.

Modèle de la variabilité résiduelle

Classiquement, trois différents modèles d'erreur sont proposés pour la variabilité résiduelle :

- le modèle d'erreur additive, où la variance est constante :

$$C_{ij} = \hat{C}_{ij} + \varepsilon ij, \qquad \varepsilon_{ij} \rightarrow N(0, \sigma^2),$$

- le modèle d'erreur multiplicative (CV constant), où la variance est proportionnelle à la concentration prédite au carré:

$$C_{ij} = \hat{C}_{ij} \times (1 + \varepsilon ij), \qquad \varepsilon_{ij} \rightarrow N(0, \sigma^2),$$

- la combinaison des 2 modèles précédents :

$$C_{ij} = \hat{C}_{ij} \times (1 + \varepsilon_{1ij}) + \varepsilon_{2ij}, \qquad \varepsilon_{1ij} \rightarrow N(0, \sigma_1{}^2),\ \varepsilon_{2ij} \rightarrow N(0, \sigma_2{}^2),$$

Où:

$C_{ij} =$ j^{ème} concentration observée pour l'ième individu,

$\hat{C}_{ij} =$ j^{ème} concentration prédite pour l'ième individu, à partir du modèle

$\hat{C}_j =$ concentration moyenne prédite

$\varepsilon_{ij}, \varepsilon_{1ij}, \varepsilon_{2ij} =$ variables aléatoires représentant la différence entre C_{ij} et $\hat{C}_{ij}$. Pour le modèle d'erreur additive ces variables sont indépendantes, et distribuées normalement avec une moyenne égale à zéro et une variance égale à σ^2. Pour le modèle d'erreur multiplicative, ces variables sont indépendantes, et distribuées normalement, mais pas de manière identique, avec une moyenne égale à zéro et une variance égale à σ^2.

5.2.1.4 Acceptabilité des modèles

Une des difficultés majeures de la modélisation réside dans le choix du modèle mathématique. La qualité principale attendue reste la description optimale des courbes de réponse en fonction du temps observées, mais un modèle doit également être le plus simple possible et conserver une certaine analogie avec les phénomènes physiologiques.

Comparaison des modèles :

La comparaison des modèles repose principalement sur des critères statistiques et graphiques :

Critères statistiques :

- Pour les modèles emboîtés, la sélection de modèles se fait avec le test du rapport de vraisemblance basé sur la différence de fonction objective avec un degré de liberté (ddl) égal à la différence du nombre de paramètres entre les deux modèles (ΔOFV >3.84, p=0.05 et 1 ddl),
- Les intervalles de confiance (CI) des paramètres de population (Θ,η et ε) à partir de l'écart-type de chaque paramètre sont calculés. Il est attendu que les standard erreurs soient inférieures au paramètre estimé.

Critères graphiques d'ajustement des données :

Ils permettent d'évaluer la capacité du modèle à décrire les données et comprennent :

- Concentrations prédites (PRED ou IPRED) versus concentrations observées (DV) afin de vérifier la qualité du lissage. Les concentrations ont été prédites pour la population (PRED, $\eta = 0$) et pour chaque individu (IPRED, $\eta \neq 0$). Pour la population, dans le cas de prédictions correctement ajustées aux observations, les points se distribuent uniformément autour de la droite unité. Pour les prédictions individuelles, les points sont resserrés autour de la droite identité. Ces graphes donnent une impression générale de la capacité du modèle à décrire les données,
- Erreur de prédiction de population (CWRES) versus prédictions de population (PRED) ou TEMPS (Time) : ces résidus doivent être uniformément distribués autour de 0 et ne pas dépendre des prédictions ou du temps. Ces graphes permettent de juger si le modèle de structure semble adéquat ou nécessite une amélioration,
- Erreur de prédiction individuelle (IWRES) absolues (abs(IWRES)) versus prédictions individuelles (IPRED). Ce graphe permet de juger si le modèle d'erreur résiduelle est adéquat ou nécessite une amélioration,
- Distribution des ηi et de l'erreur de prédiction (CWRES) qui sont distribués symétriquement autour de zéro (hypothèse de distribution de loi normale, centrée sur zéro).

Ces graphes et particulièrement ceux portant sur les prédictions individuelles sont d'autant plus informatifs que le niveau de *shrinkage* est bas. Un effet de *shrinkage* est souvent observé avec les données éparses. Lorsque les données sont éparses, les prédictions des paramètres individuels sont resserrées autour de la moyenne de population (car ce sont les valeurs les plus probables) et peuvent être éloignées des vraies valeurs (que l'on observerait si on avait des données extrêmement riches).

Sélection du modèle final :

L'acceptabilité du modèle final repose sur les critères suivants :

- Convergence du modèle (*successful minimization* dans NONMEM),
- Le nombre de chiffres significatifs doit être préférentiellement supérieur à 3 (*number of digits* dans NONMEM),
- L'écart-type est inférieur au paramètre estimé (i.e le coefficient de variation est inférieur à 100 %),
- Les graphes d'ajustement des données ne montrent pas de biais notoires,
- Le modèle permet de répondre à la question principale.

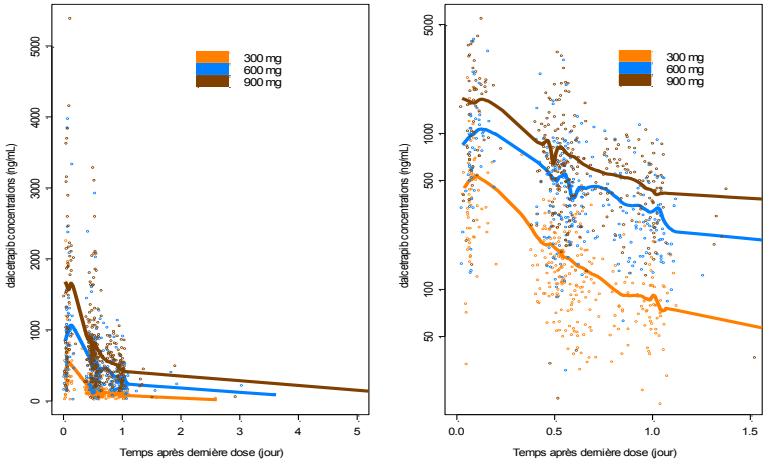
5.2.1.5 Retour au niveau de l'individu

Les prédictions des paramètres PK/PD individuels sont obtenues a posteriori. On parle d'estimation bayésienne empirique des paramètres car elle est conditionnée sur la connaissance à priori des moyennes et variabilités obtenues par l'analyse de population. Cette estimation bayésienne est empirique car l'information à priori provient du même groupe d'individus et non d'une source extérieure. Les paramètres pour chaque individu sont définis comme le maximum de la densité de probabilité a posteriori des paramètres individuels conditionnellement aux observations. NONMEM calcule automatiquement les paramètres individuels pour la méthode d'estimation FOCE.

5.2.2 Résultats

Le profil pharmacocinétique de dalcetrapib chez les patients est représenté Figure 19. Ce graphe montre que les concentrations prélevées dans une fenêtre de temps limitée (entre 12 et 24 heures post-dose ou entre 1 et 5 heures post-administration) permettent difficilement de définir la structure du modèle pharmacocinétique et met en évidence la nécessité d'ajouter des profils plus riches pour faciliter la modélisation.

Figure 19 Profil pharmacocinétique de dalcetrapib chez le patient



Légende: Le graphe à gauche est représenté en échelle scalaire et le graphe à droite en échelle logarithmique. Les points représentent les concentrations individuelles et les lignes une courbe de tendance dans les données.

La base de données pharmacocinétiques a été enrichie par des données individuelles chez 49 volontaires sains participant à une étude de QT et ayant reçu dalcetrapib 600 mg (dose choisie pour la phase III) quotidiennement durant 7 jours avec un plan de prélèvement plus riche. Dans cette étude, des prélèvements sanguins avaient été effectués le premier jour et 7 jours après, avant l'administration de dalcetrapib puis à 0.75, 1.5, 2.5, 4, 6, 8 et 24 heures après administration. Cette étude a été décrite et publiée dans le journal européen de pharmacologie clinique [99].

5.2.2.1 Description de la base de données

Les caractéristiques démographiques de ces patients sont reportées dans le Tableau 4. Initialement, la base de données incluait 204 patients et 946 mesures de taux plasmatique de dalcetrapib. Un patient a été exclu de l'analyse car l'historique de la prise de médicament n'était pas rapporté. Les caractéristiques des sujets sains sont résumées dans le Tableau 5.

Tableau 4 Caractéristiques démographiques des patients

Paramètre	Placebo	300 mg	600 mg	900 mg
N	72	71	64	69
Hommes, *n* (%)	57 (79)	59 (83)	51 (80)	53 (77)
Age, année	57 (28–74)	56 (30–74)	57 (29–75)	56 (24–76)
Poids, kg	87 (57–127)	91 (66–138)	89 (68–141)	87 (49–117)
Cholestérol total, mg/dl	175 (124–306)	165 (98–216)	172 (122–295)	167 (53–296)
LDL-C, mg/dl	97 (24–231)	94 (42–134)	95 (59–144)	94 (18–178)
HDL-C, mg/dl	38.2 (27–54)	37.6 (25–55)	39.0 (25–56)	37.3 (18–52)
Triglycérides, mg/dl	200 (47–448)	170 (71–423)	184 (66–572)	178 (74–504)
Diabète, *n* (%)	6 (8.3)	6 (8.5)	9 (14)	3 (4.3)
Hypertension, *n* (%)	32 (44)	32 (45)	30 (47)	26 (38)
Fumeurs, *n* (%)	65 (90)	67 (940)	60 (94)	63 (91)

Pour l'âge, le poids, les lipides et la CETP, les moyennes et la fourchette des valeurs sont reportées

Tableau 5 Caractéristiques démographiques des sujets sains

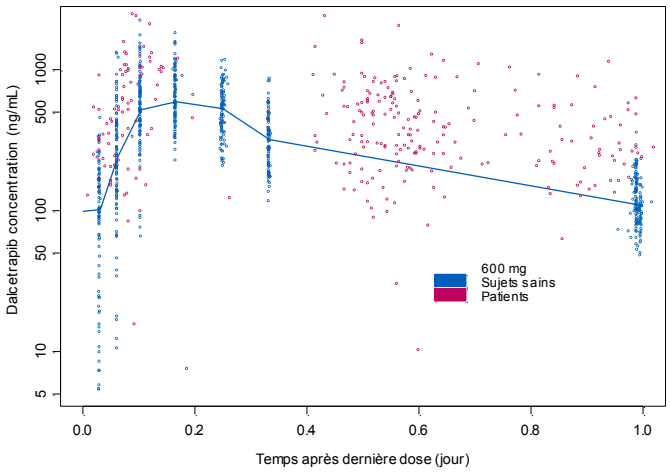
Paramètre	600 mg
N	49
Hommes, *n* (%)	35 (71)
Age, année	45 (19–64)
Poids, kg	75.4 (49.2–97)
Cholestérol total, mg/dl	175 (124–306)
LDL-C, mg/dl	129 (52.6–201)
HDL-C, mg/dl	52.3 (35.6–95.5)
Triglycérides, mg/dl	109 (36.3-221)

Pour l'âge, le poids, les lipides et la CETP, les moyennes et la fourchette des valeurs sont reportées

5.2.2.2 Analyse graphique

L'intégration de données riches permet de conceptualiser le profil cinétique des concentrations avec le temps comme le montre la Figure 20. L'examen de ce profile montre un déclin polyexponentiel des concentrations indiquant que le modèle pharmacocinétique nécessite au moins deux compartiments. D'autre part, les concentrations des patients semblent se retrouver majoritairement au-dessus du profil cinétique médian suggérant une biodisponibilité plus grande de dalcetrapib chez le patient.

Figure 20 Profil pharmacocinétique de dalcetrapib chez le patient et le sujet sain à la dose de 600 mg par jour



Légende: Une échelle logarithmique est utilisée. Les points représentent les concentrations individuelles chez le patient ou le sujet sain. La ligne bleue représente le profil médian chez le sujet sain.

5.2.2.3 Développement du modèle PK

La modélisation a porté sur les concentrations log-transformées de dalcetrapib suite à l'observation que cela stabilisait le modèle et facilitait la convergence. Le paragraphe suivant résume le développement du modèle dont les principales étapes sont reportées dans le Tableau 6.

Modèle de structure :

Le modèle est illustré par la Figure 21. Plusieurs modèles de disposition ont été testés et confirme que le déclin des concentrations suit une élimination polyexponentielle. Le modèle retenu est un modèle à 2 compartiments. Une modèle à trois compartiments testé plusieurs fois en changeant les valeurs initiales converge dans un minimum local ou ne converge pas.

Plusieurs modèles d'absorption ont été testés et un modèle combinant une absorption séquentielle d'ordre zéro et d'ordre un a été retenu. Des modèles complexes tel le modèle de transit ou le modèle d'absorption flexible ont été testés. Cependant il semble que cela conduise à une surparamétrisation du modèle qui se traduit par une convergence fréquente dans des minimums locaux. Ces modèles exigent beaucoup d'information dans la phase d'absorption qui n'est apportée dans notre base de données que par un nombre limité de sujets. L'avantage d'un modèle d'absorption séquentielle est qu'il est flexible et est plus robuste. L'addition d'une étape d'ordre zéro à une étape d'ordre un diminue largement la fonction objective (OFV=602.609 pour un modèle d'absorption d'ordre un et OFV=264.198 pour un modèle séquentiel d'ordre zéro et d'ordre un).

Nous avons observé graphiquement une tendance à des concentrations plus élevées chez les patients par rapport au sujet sain. Cela a été pris en compte par l'estimation d'une biodisponibilité relative par rapport aux patients.

Modèle statistique :

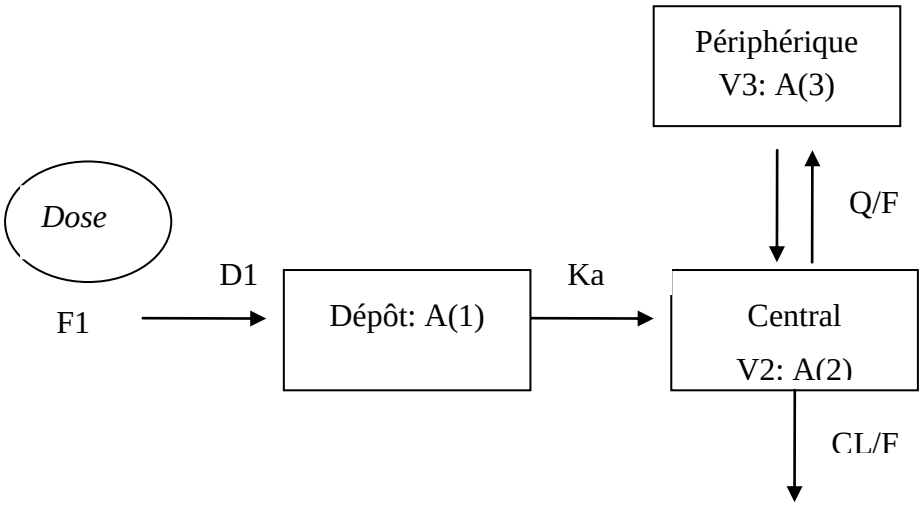
Lors du développement du modèle de structure, nous avons limité l'estimation des variabilités individuelles à la clairance apparente et le volume central apparent puis à la biodisponibilité relative et le volume central apparent lorsque la différence de condition du sujet (sujet sain ou patient) a été prise en compte. La variabilité interindividuelle a ensuite été introduite sur le volume périphérique apparent (V3/F) et la durée d'absorption (D1). L'ajout supplémentaire de variabilité interindividuelle sur la constante de vitesse d'absorption d'ordre 1 (Ka) et la clairance intercompartimentale apparente (Q/F) n'a pas été retenue. L'ajout de la variabilité interindividuelle sur la constante de vitesse d'absorption Ka a été écartée résulte en une baisse de fonction objective minimale et ne permet pas d'obtenir une matrice de covariance. L'ajout de la variabilité interindividuelle sur la clairance intercompartimentale apparente résulte en un *shrinkage* élevé proche de 100 % sans baisse significative de la fonction objective. Les variabilités sont larges de l'ordre de 40 % indiquant que les concentrations de dalcetrapib sont hautement variables d'un sujet à l'autre.

Le modèle d'erreur résiduelle est un modèle d'erreur additive qui correspond à un modèle d'erreur multiplicative dans le domaine des valeurs non log-transformées. Il montre une variabilité résiduelle plus grande de la phase d'absorption (52 %) par rapport à la phase de disposition (30 %) chez le sujet sain. Chez le patient, la variabilité résiduelle pour la phase de disposition est très comparable mais augmente à 64 % pour la phase d'absorption.

Le fichier de sortie NONMEM décrivant le modèle et reportant l'estimation des paramètres est inclus dans Annexe 4 Les paramètres pharmacocinétiques dérivés du modèle sont présentés dans le Tableau 7. La précision d'estimation est satisfaisante généralement en dessous de 20 %.

Les critères graphiques diagnostiques représentés sur la Figure 22 ne révèlent pas de biais systématique du modèle au niveau de la population, suggérant une description des données suffisamment adéquate pour étendre le modèle aux données pharmacologiques. Les effets aléatoires présentent une distribution symétrique autour de zéro (Figure 23). Il existe un *shrinkage* élevé sur tous les paramètres excepté la relative biodisponibilité. Cela signifie que les paramètres individuels peuvent-être pour certains sujets éloignés des paramètres réels. Pour cette raison les paramètres de population seront préférés aux paramètres individuels dans la modélisation PK/PD.

Figure 21 Illustration du modèle pharmacocinétique



Les équations différentielles sont:

Compartiment dépôt:

$$A'(1)=-K_A*A(1) + \frac{Dose \times F1}{D1}$$

Compartiment central:

$A'(2)=K_A*A(1)+K_{32}*A(3)-K_{23}*A(2)-K_{20}*A(2)$

Avec $K_{32}=Q/V3$ et $K_{23}=Q/V2$ et $K_{20}=CL/V2$

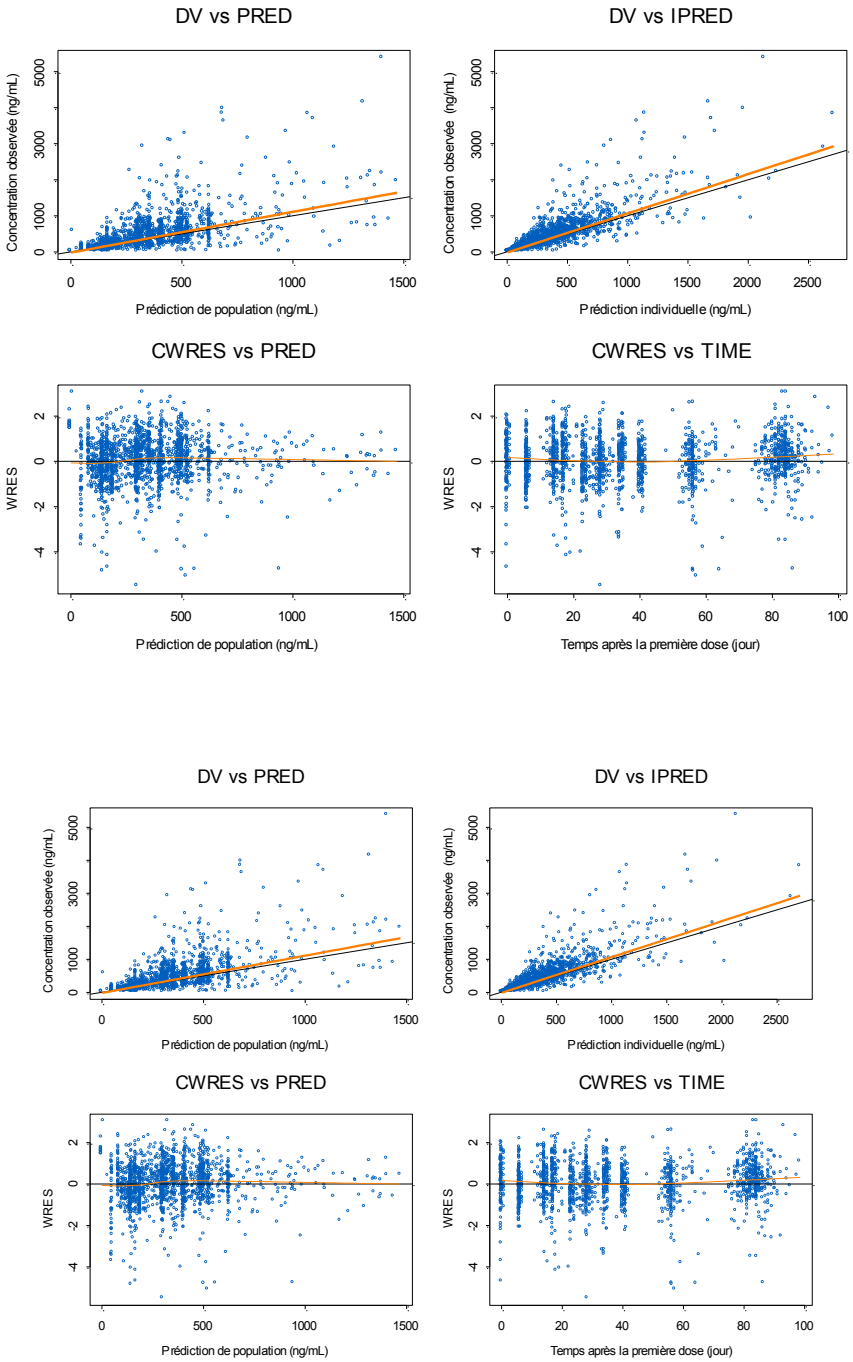
Compartiment périphérique:

$A'(3)= K_{23}*A(2)-K_{32}*A(3)$

Tableau 6 Comparaison des modèles PK de base dans NONMEM

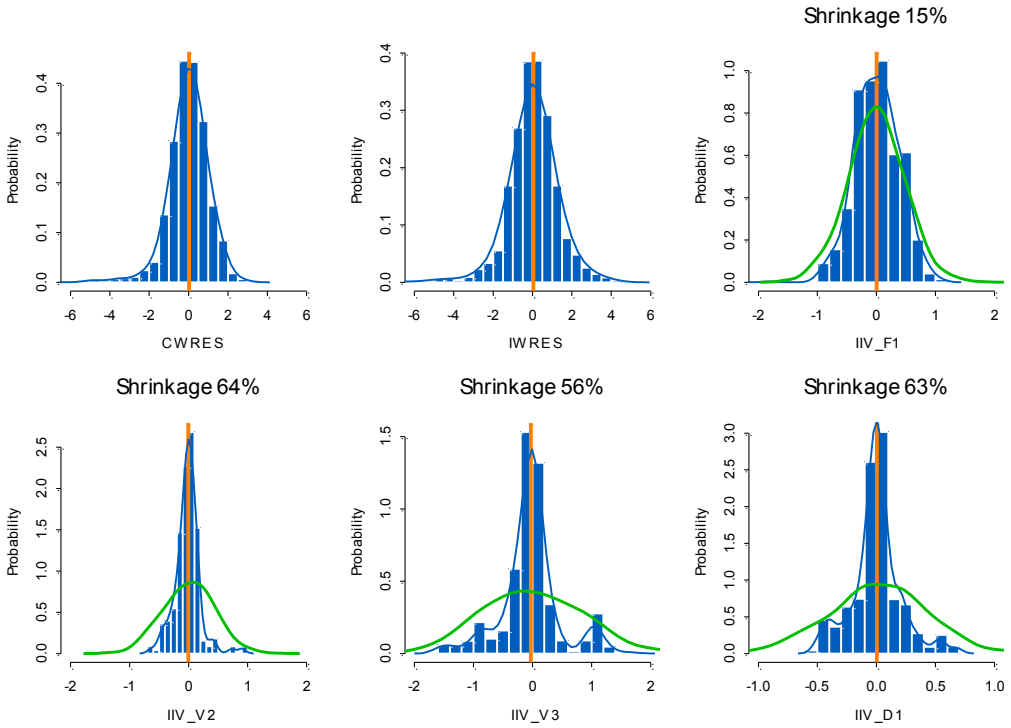
Modèle	Description	Fonction objective (OFV)	Commentaire
1	2 compartiments, absorption d'ordre un, variabilité interindividuelle sur la clairance apparente et le volume central apparent. Erreur résiduelle additive.	602.609	Obtention de la matrice de covariance
2	Modèle 1 comme référence : remplacer le modèle bicompartimental par un modèle monocompartimental	7860.788	Modèle rejeté
3	Modèle 1 comme référence : remplacer le modèle bicompartimental par un modèle tricompartimental	619.104	Modèle rejeté
5	Modèle 1 comme référence : ajouter un ordre zéro à l'ordre un	264.198	Modèle accepté. Obtention de la matrice de covariance
7	Modèle 5 comme référence. Ajouter une biodisponibilité relative pour les sujets sains. Inter-variabilité individuelle sur la biodisponibilité relative plutôt que la clairance apparente	245.741	Modèle accepté
9	Modèle 7 comme référence. Estimer une résiduelle pour la phase d'absorption et une erreur résiduelle pour la phase de disposition, le temps de transition est à 5 heures.	190.968	Modèle accepté. Obtention de la matrice de covariance
12	Modèle 9 comme référence. Influence de l'étude sur l'erreur résiduelle et augmentation de l'erreur résiduelle pour la phase 2	82.049	Modèle accepté. Obtention de la matrice de covariance
25	Modèle 12 comme référence. Ajouter de la variabilité interdividuelle sur (Ka, D1,V3)	50.954	Pas de matrice de covariance. Gain en fonction objective minimale. Modèle rejeté.
26	Modèle 12 comme référence. Ajouter de la variabilité individuelle sur (Ka, D1)	59.520	Matrice de covariance obtenue
27	Modèle 12 comme référence. Ajouter de la variabilité individuelle sur (V3, Ka)	67.186	Matrice de covariance obtenue
28	**Modèle 12 comme référence. Ajouter de la variabilité individuelle sur (V3, D1)**	**55.454**	**Matrice de covariance obtenue** **Modèle final**
29	Modèle 12 comme référence et ajout de variabilité interindividuelle sur la clairance intercompartimentale apparente	53.767	La fonction objective ne diminue pas significativement, shrinkage égal à 82 %. Modèle rejeté

Figure 22 Graphes d'ajustement des données



Légende: DV : "independent variable" i.e concentrations observées ; PRED : "population prediction" ou prédiction de population i.e. concentrations prédites à partir des paramètres typiques (ou moyens) du modèle ; IPRED : "individual predictions" ou prédiction individuelle i.e concentrations prédites à partir des paramètres individuels ; CWRES : "conditional weighted residual" i.e. résiduelle conditionnelle pondérée ; IWRES : "individual weighted residual" i.e. résiduelle individuelle pondérée ; TAD : "time after last dose" i.e temps depuis dernière administration ; TIME : "time after first dose" i.e. temps après première administration.

Figure 23 Distribution des effets aléatoires



Légende: Histogrammes de la densité de fréquence en fonction des limites de classe pour les effets aléatoires (variabilité interindividuelle, résidu individuel pondéré et résiduelle conditionnelle pondérée). La courbe bleue représente la densité de probabilité de la distribution. La barre orange représente la valeur médiane de la distribution. La courbe verte représente la densité de probabilité de la distribution estimée par le modèle pour les effets aléatoires.

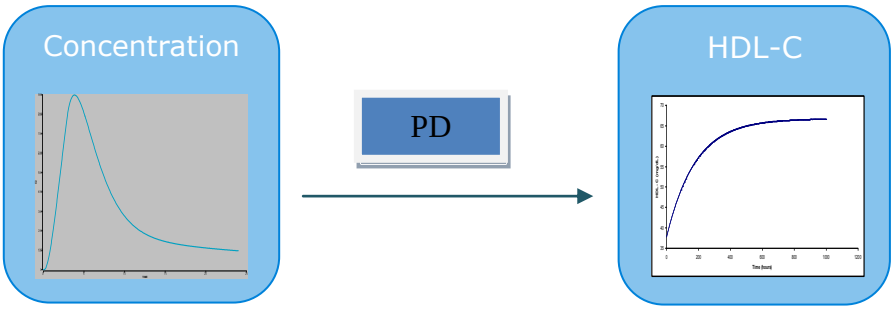
Tableau 7 Estimation des paramètres pharmacocinétiques

Paramètre	Estimation (RSE)	Variabilité interindividuelle (%) (RSE)
Clairance apparente (CL), l/day	1440 (4.29)	
Volume central apparent (V2), l	279 (13.2)	43.8 (46.7)
Clairance intercompartimentale apparente (Q), l/day	1920 (9.11)	
Volume périphérique apparent (V3), l	834 (13.5)	84.3 (21.9)
Biodisponibilité apparente chez les patients (F1)	1 Fix	47.0 (16.7)
Biodisponibilité apparente chez les sujets sains (F1)	0.725 (17.3)	47.0 (16.7)
Constante d'absorption d'ordre un (k_a), 1/jour	9.72 (14.3)	
Durée d'absorption (D1), jour	0.113 (3.68)	40 (15.2)
Modèle d'erreur proportionnelle pour la phase d'absorption (<5 h)	0.516 (6.1)	
Modèle d'erreur proportionnelle pour la phase de disposition (>5 h)	0.3 (6.4)	
Augmentation relative de l'erreur proportionnelle résiduelle dans l'étude de phase	0.741 (18.5)	

RSE=Relative standard erreur;

En synthèse, le profil des concentrations de dalcetrapib avec le temps est adéquatement décrit par un modèle à deux compartiments avec un processus séquentiel d'absorption d'ordre zéro suivi d'un ordre un. L'absorption de dalcetrapib est hautement variable se traduisant notamment par une biodisponibilité relative pouvant significativement varier d'un sujet à l'autre et une large erreur résiduelle. L'amélioration du modèle d'absorption nécessiterait l'enrichissement supplémentaire de la base de données avec des profils de concentrations tout au long de la phase d'absorption. Cependant, notre objectif ici est d'utiliser les paramètres pharmacocinétiques pour une analyse séquentielle des données pharmacodynamiques et dans cette perspective, la description des données pharmacocinétiques est suffisamment correcte pour étendre le modèle aux données pharmacodynamiques.

5.3 Des concentrations à l'augmentation de HDL-C



5.3.1 Matériel et méthodes

5.3.1.1 Données pharmacodynamiques

Les concentrations en HDL-C ont été déterminées durant la période de stabilisation, le jour de la randomisation et 2, 4, 6 et 8 semaines post-randomisation puis durant la période de suivi après arrêt du traitement. Les échantillons ont été analysés par une méthode de précipitation chimique avec du sulfate de dextran (Pacific Biometrics Inc., USA).

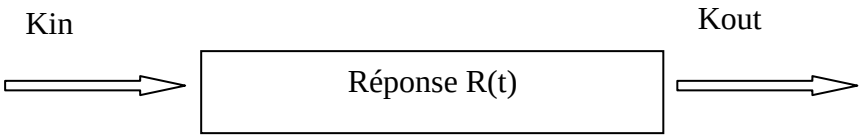
5.3.1.2 Développement du modèle PK/PD

Le modèle PK/PD a été développé de manière séquentielle, les paramètres du modèle pharmacocinétique étant fixés aux valeurs estimées dans le modèle final. Cela permet de réduire le temps d'exécution du programme. Le modèle PK/PD comme le modèle PK comprendra des effets fixes et aléatoires. Alors que notre objectif pour le modèle PK était de décrire correctement les données, nous souhaitons utiliser le modèle PK/PD en mode prédictif. Cela nécessite une étape supplémentaire de validation du modèle qui consiste à évaluer la capacité du modèle à prédire les taux de HDL-C.

Modèle de structure

Les variations de HDL-C au cours du temps sont modélisées par un modèle de réponse indirecte. Ce type de modèle est particulièrement approprié pour décrire l'évolution de quantités biologiques ayant des niveaux endogènes et la perturbation de ces cycles par un traitement. La réponse R(t) est produite au taux Kin (synthèse, sécrétion), et éliminée par un processus d'ordre 1 de constante de vitesse Kout [321] (Figure 24).

Figure 24 Illustration d'un modèle indirect



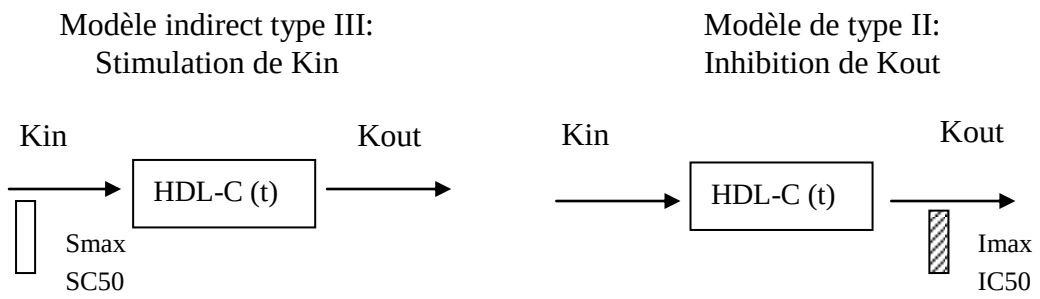
La réponse est dite indirecte parce que le médicament n'agit pas directement sur la réponse R mais sur un des paramètres qui contrôlent son évolution. En l'absence du médicament, l'équation du modèle s'écrit :

$$\frac{dR(t)}{dt} = \text{Kin - Kout} \times \text{R (t)}$$

Et, le système étant à l'équilibre, une relation entre les paramètres de l'équation existe : la valeur de base, $R(t=0) = \frac{Kin}{Kout}$

L'intervention du traitement conduit à une augmentation de HDL-C qui peut théoriquement être due à une stimulation de la production de HDL-C ou à un ralentissement du catabolisme. Les modèles décrivant ces deux cas sont illustrés Figure 25.

Figure 25 Augmentation de HDL-C par augmentation de sa synthèse ou ralentissement de son catabolisme



$$\frac{dR}{dt} = K_{in}(1 + \frac{S_{\max} \times C_p}{SC_{50} + C_p}) - K_{out} \times R \qquad \frac{dR}{dt} = K_{in} - K_{out}(1 - \frac{I_{\max} \times C_p}{IC_{50} + C_p}) \times R$$

D'après Sharma and Jusko, Br. J. Clin. Pharmacol. 45: 229 (1998) [321].

L'action du traitement sur les paramètres du modèle indirecte est souvent décrite par une fonction sigmoïde :

- Smax (ou Imax) : Stimulation (ou inhibition) maximale de Kin (ou Kout) par les concentrations de dalcetrapib

- SC50 (IC50) : Concentration de dalcetrapib qui produit 50 % de l'effet maximal

- γ : Coefficient de Hill. Lorsque le coefficient de Hill est égal à 1, cela équivaut à un modèle Emax

CETP transfère l'ester de cholestérol de HDL vers LDL ou VLDL en échange de triglycérides. L'inhibiteur de CETP en bloquant ce transfert induit une augmentation de HDL-C. Ainsi notre hypothèse est que le modèle de type II est une représentation plus

physiologique de la réalité où la hausse des taux de HDL-C semble être la conséquence d'une diminution de son élimination des particules de HDL.

Modèle statistique :

La variabilité individuelle est codée en utilisant un modèle exponentiel comme cela a été décrit pour le modèle PK. Pour l'erreur résiduelle, nous avons considéré un modèle d'erreur additive car l'échelle des taux de HDL-C varie peu, moins d'une échelle log.

Acceptabilité du modèle :

Nous appliquerons les critères statistiques et graphiques détaillés lors du développement du modèle pharmacocinétique.

5.3.1.3 Validation du modèle PK/PD

A l'acceptabilité du modèle, nous souhaitons évaluer la capacité du modèle à être utilisé en mode prédictif. Nous utiliserons une méthode d'évaluation interne et externe.

- Dans la validation interne, nous évaluerons la capacité du modèle à prédire les données de la même étude,

- Dans la validation externe, nous évaluerons la capacité du modèle à prédire les données d'une autre étude.

Une méthode de validation du modèle a posteriori connu sous le terme anglais de *Visual Predictive Check* (VPC) a été utilisée pour la validation. Les VPC consistent à simuler des observations à partir du modèle final, des paramètres finaux fixés et de la base de données originale. Ainsi de nouvelles mesures de HDL-C sont simulées pour les temps observés, en tenant compte de la dose de dalcetrapib. Cinq cent simulations de la base de données originale ont été réalisées. A partir de ces résultats, la médiane le P5 et le P95 des valeurs simulées, pour chaque base de données simulée. Puis de ces 500 valeurs l'intervalle de prédiction à 95 % est calculé pour la médiane, P5 et P95 et superposés aux concentrations observées en fonction du temps. En cas de bonne adéquation du modèle avec les données, la médiane, P5 et P95 des données observées doivent se situer dans les limites de l'intervalle de confiance des prédictions.

Pour la validation externe nous avons calculé en fin de traitement et pour chaque itération le changement moyen de HDL-C par rapport au groupe placébo et nous avons comparé les intervalles de prédiction avec la valeur moyenne observée dans les études d'imagerie récemment publiées et incluses dans la méta-analyse. Il est attendu que les valeurs observées soient comprises dans l'intervalle de prédiction.

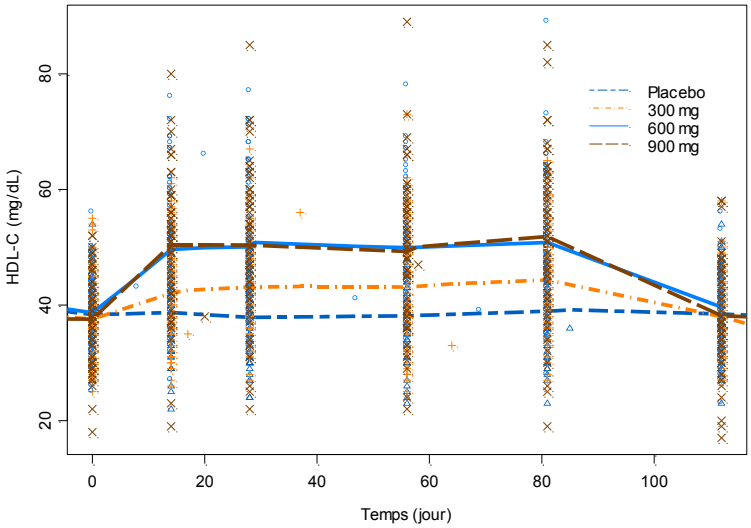
L'analyse des données pharmacodynamique a été effectuée de manière séquentielle afin de réduire le temps de calcul, les paramètres pharmacocinétiques de population ayant été fixés à la valeur estimée dans le modèle pharmacocinétique final.

5.3.2 Résultats

5.3.2.1 Analyse graphique

L'évolution des taux de HDL-C pour le placebo et dalcetrapib à trois niveaux de dose est représentée Figure 26.Ce graphe montre qu'il existe une relation entre la dose et l'effet. Pour le groupe placebo, les taux de HDL-C semblent rester constants tout au long de l'étude. Pour les patients traités par dalcetrapib, HDL-C augmente avec la dose.

Figure 26 Profile de HDL-C avec le temps



Légende : Les points représentent les concentrations individuelles de HDL-C mesurées et les lignes représentent les courbes de tendance à travers les données pour chaque niveau de dose. La dernière mesure est réalisée après l'arrêt du traitement.

5.3.2.2 Développement du modèle PK/PD

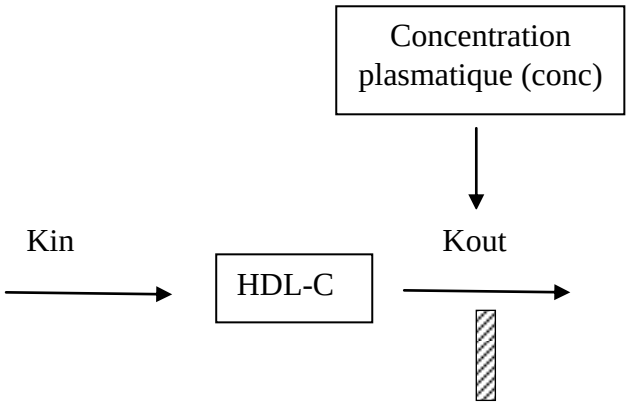
Les principales étapes de développement sont reportées dans le Tableau 8.

Le modèle indirect en l'absence de dalcetrapib permet de décrire les valeurs de base de HDL-C ainsi que les fluctuations de HDL-C autour de cette valeur pour le groupe placebo. La valeur de base estimée à 37.9 mg/dl est associée à un coefficient de variation de 16.7 % dans la population et reste constante pour le groupe placebo tout au long de l'étude.

Sous traitement, nous avons testé l'effet de dalcetrapib sur l'induction de Kin ou l'inhibition de Kout. La fonction objective de ces deux modèles est très comparable. Nous avons retenu le modèle indirect de type II (inhibition de Kout) car il nous semble plus proche de l'activité biologique de dalcetrapib. L'absence de prélèvements pour la mesure de HDL-C durant l'installation ou la disparition de l'effet explique probablement pourquoi le modèle peut difficilement départager les deux modèles. La relation entre les concentrations de dalcetrapib et l'effet suit une relation Emax. Un modèle sigmoïde a été testé mais l'ajout d'un paramètre ne diminue pas significativement la fonction objective.

L'inhibition maximale de la constante d'élimination de HDL-C est estimée à 0.424 et les concentrations de dalcetrapib produisant 50 % de l'effet inhibitoire à 393 ng/ml. La variabilité interindividuelle a été ajoutée sur les taux initiaux de HDL-C, Kout et EC_{50} avec un *shrinkage* estimé à 8.1, 66 et 58 %. Les paramètres sont bien estimés avec une précision inférieure à 30 % et une résiduelle basse de 4.06 mg/dl soit 10.7 % (Tableau 9). Les graphes d'ajustement des données ne montrent pas de biais systématique (Figure 29). Les effets aléatoires sont généralement distribués symétriquement autour de zéro. Cette figure illustre l'effet du *shrinkage* sur la distribution des variabilités interindividuelles pour Kout et EC_{50} avec un resserrement autour de la valeur centrale (Figure 29). Ce modèle nous a semblé décrire suffisamment bien les données pour effectuer une procédure de validation interne et externe.

Figure 27 Description du modèle pharmacodynamique



$$\frac{dHDL-C}{dt} = Kin - Kout \times (1 - \frac{(HDL\max \times conc)}{EC_{50} + conc}) \times HDL - C$$

Conc = concentration de dalcetrapib dans le compartiment central (ie. concentration plasmatique de dalcetrapib)
dHDL-C/dt = changement en HDL-C au cours du temps
HDL_{max} = inhibition maximale
HDL-C = HDL-C concentration
EC_{50} = concentration qui produit 50 % de l'inhibition maximale

Tableau 8 Comparaison des modèles PK/PD de base dans NONMEM

Modèle	Description	Fonction objective (OFV)	Commentaire
1	Modèle 1 comme référence: les paramètres PK sont fixés aux valeurs estimées par le modèle final. Le modèle PK/PD est un modèle indirect avec inhibition du Kout selon une relation concentration-effet de nature Imax. Variabilité interindividuelle sur la valeur de base de HDL-C, EC_{50} et Kout	7342.510	Matrice de covariance obtenue. Modèle accepté
2	Modèle 1 comme référence: stimulation de Kin selon une relation concentration-effet de nature Imax	7340.470	La fonction objective est comparable au modèle précédent. Pas de matrice de covariance. Modèle rejeté
3	Modèle 1 comme référence: concentration effet de nature sigmoïde	7340.941	La fonction objective est comparable au modèle précédent. Pas de matrice de covariance. Modèle rejeté
4	Modèle 1 comme référence : la variabilité interindividuelle sur Kout est ôtée	7353.411	La fonction objective remonte de manière significative. Matrice de covariance obtenue. Modèle rejeté
5	Modèle 1 comme référence : la variabilité interindividuelle sur EC_{50} est ôtée	7353.505	La fonction objective remonte de manière significative. Matrice de covariance obtenue. Modèle rejeté

Tableau 9 Estimation des paramètres pharmacodynamiques

Paramètre	Estimation (RSE)	Variabilité interindividuelle (%) (RSE)
Kout, 1/jour	0.249 (15.5)	81.6 (30)
E0 mg/dl	37.9 (1.03)	16.7 (10.9)
E_{max}	0.424 (8.87)	
EC_{50}, ng/ml	393 (20.2)	46.3 (33.5)
Erreur additive résiduelle, mg/dl	4.06 (3.89)	

RSE=relative standard erreur; Kout=constante de vitesse d'élimination pour HDL-C; E_0=Valeur initiale de HDL-C ; E_{max}= inhibition maximale de Kout; EC_{50}= concentration en dalcetrapib qui produit 50% de l'effet maximal d'inhibition.

Figure 28 Critères diagnostiques pour le modèle pharmacodynamique

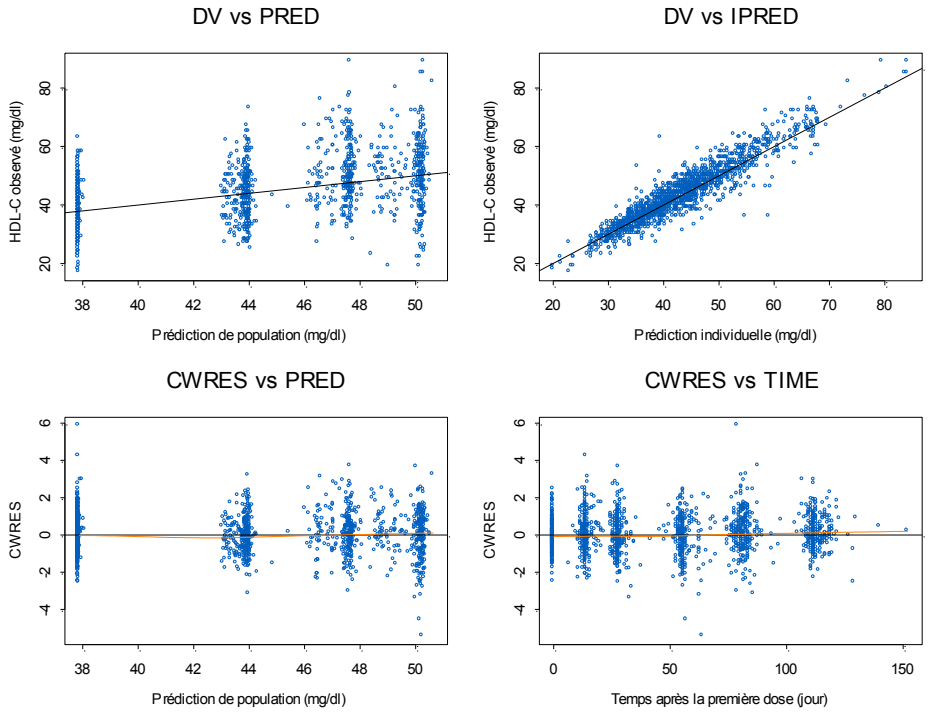
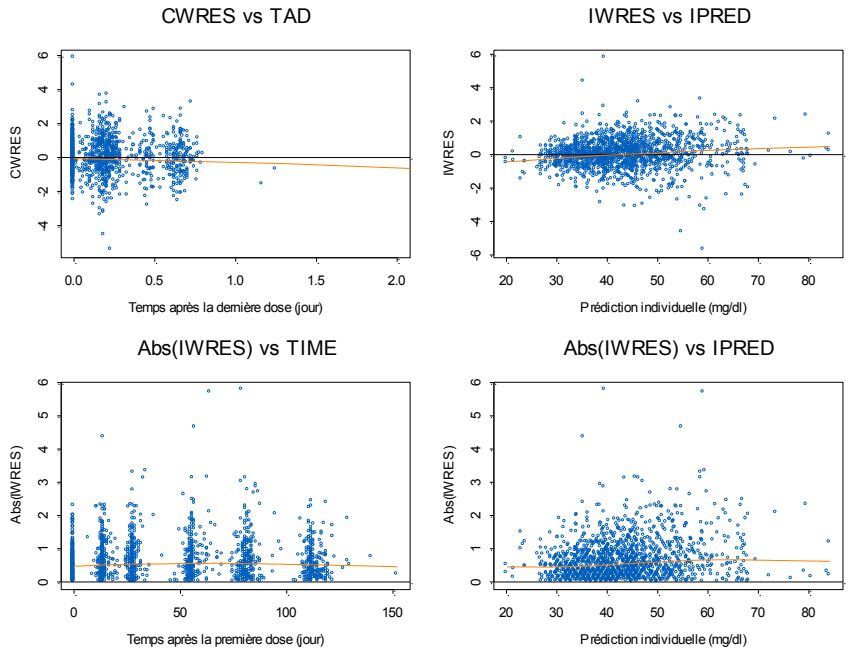
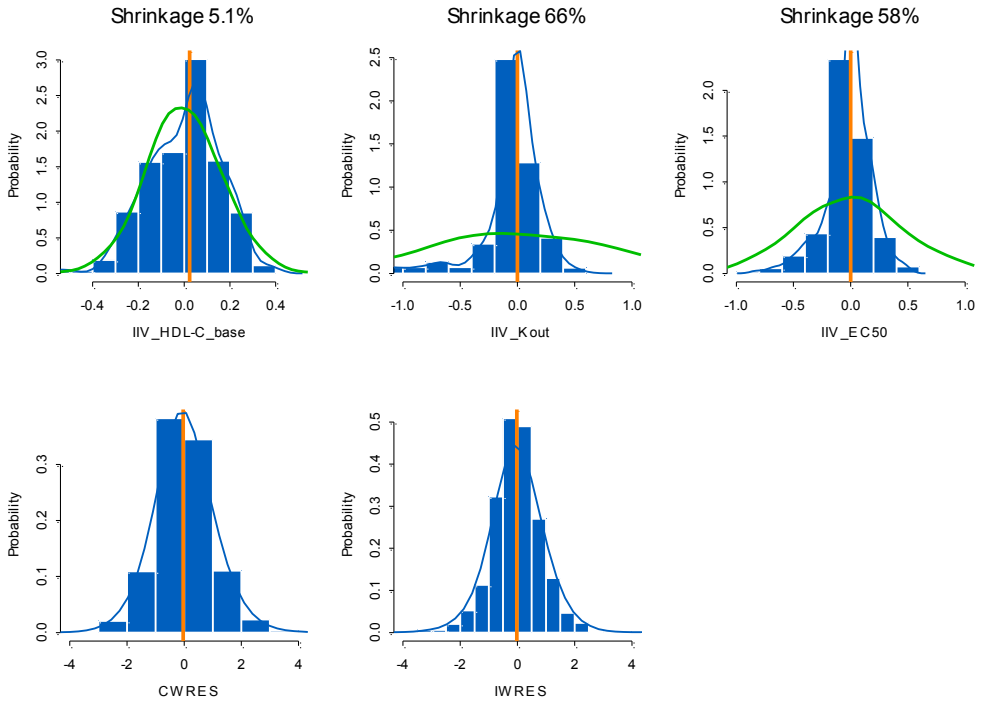


Figure 28 (suite) Critères diagnostiques pour le modèle pharmacodynamique



Légende: DV : "independent variable" i.e le niveau de HDL-C observé ; PRED : "population prediction" ou prédiction de population i.e. taux de HDL-C prédits à partir des paramètres typiques (ou moyens) du modèle ; IPRED : "individual predictions" ou prédiction individuelle i.e taux de HDL-C prédits à partir des paramètres individuels ; CWRES : "conditional weighted residual" i.e. résiduelle conditionnelle pondérée ; IWRES : "individual weighted residual" i.e. résiduelle individuelle pondérée. TAD : "time after last dose" i.e temps depuis dernière administration et TIME : "time after first dose" i.e. temps après première administration.

Figure 29 Distribution des effets aléatoires



Légende: Histogrammes de la densité de fréquence en fonction des limites de classe pour les effets aléatoires (variabilité interindividuelle, résidu individuel pondéré et résiduelle conditionnelle pondérée). La courbe bleue représente la densité de probabilité de la distribution. La barre orange représente la valeur médiane de la distribution. La courbe verte représente la densité de probabilité de la distribution estimée par le modèle pour les effets aléatoires.

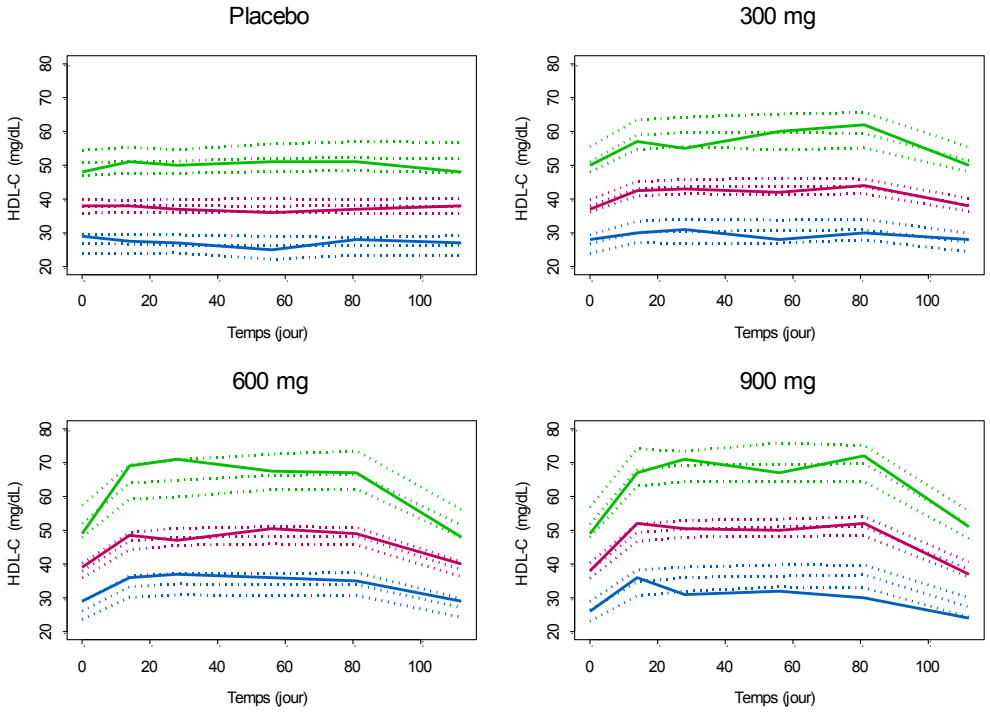
5.3.2.3 Validation du modèle PK/PD

La procédure de validation interne et externe montre que le modèle de base décrit et prédit les données raisonnablement bien.

Pour la procédure interne représentée sur la Figure 30, la médiane, les percentiles 5 et 95 des données observées sont dans l'intervalle de prédiction durant toute la période de l'étude et à toutes les doses bien qu'une tendance est observée pour le percentile 5 de la dose 900 mg d'être à la limite inférieure de l'intervalle de prédiction.

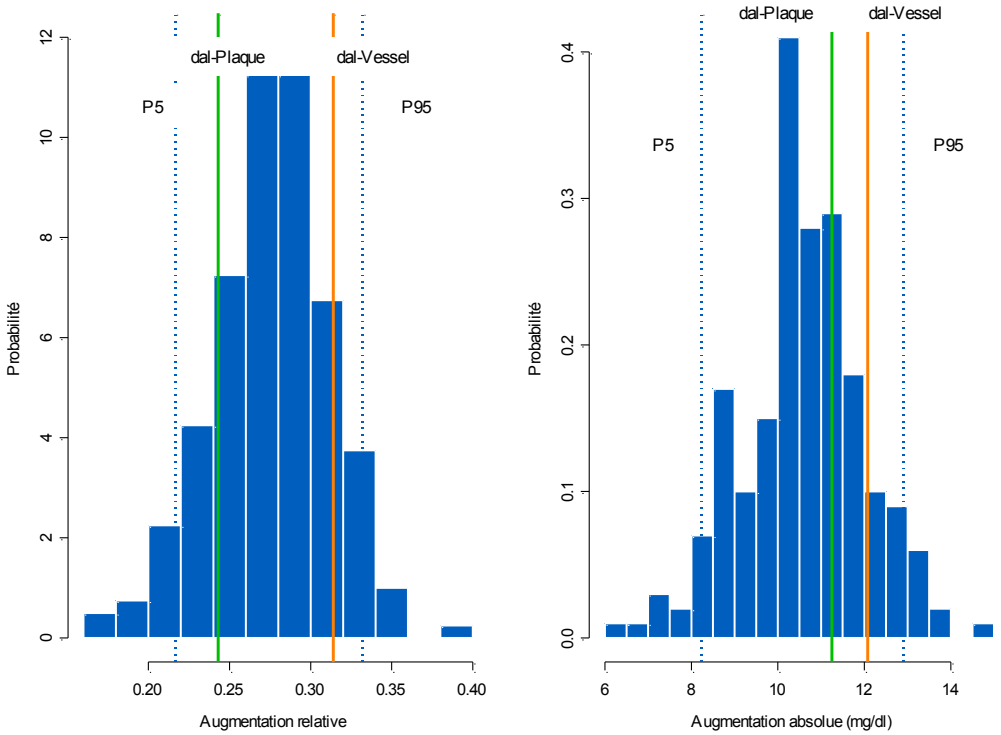
Pour la procédure de validation externe présentée sur la Figure 31, le changement moyen absolu et relatif observé à la dose de 600 mg par rapport au placébo en fin de traitement dans les études d'imagerie, dal-PLAQUE et dal-VESSEL, sont compris dans l'intervalle de prédiction montrant que le modèle PK/PD peut prédire adéquatement l'évolution de HDL-C sous traitement.

Figure 30 Validation interne du modèle



Légende : Les intervalles bleu, rouge et vert représentent le percentile 5, la médiane et le percentile 95 des données prédites avec leur intervalle de confiance à 95 %. Les lignes pleines représentent le percentile 5, la médiane et le percentile 95 du profil observé, respectivement.

Figure 31 Distribution de l'augmentation prédite moyenne de HDL-C par rapport au placebo et en fin de traitement



Légende : Histogrammes de distribution du changement absolu ou relatif moyen prédit par rapport au groupe placebo. Les droites verte et orange représentent le changement absolu ou moyen observé dans les études dal-Plaque et dal-Vessel, respectivement.

5.3.2.4 Discussion

Le modèle PK/PD décrit et prédit l'évolution de HDL-C adéquatement. La relation entre les concentrations de dalcetrapib et le changement en HDL-C a été décrite par une diminution de la vitesse d'élimination liée à l'inhibition de transfert du cholestérol estérifié entre HDL-C et LDL ou VLDL. La modélisation a permis de démontrer et de quantifier le lien entre le niveau de concentration de dalcetrapib et les taux plasmatiques de HDL-C, HDL-C augmentant avec le niveau de concentrations. Le modèle prédit un changement absolu moyen de 10.6 mg/dl [P5-P95: 8.24-12.90 mg/l] et un changement relatif moyen de 26.4 % [P5-P95 : 20.7-31.9 %] à la dose de 600 mg sélectionnée en phase III par rapport au groupe placébo. Plusieurs facteurs peuvent influencer le niveau de concentration de dalcetrapib et donc indirectement influer sur les taux plasmatiques de HDL-C. Une analyse de covariables en identifiant les facteurs internes et externes de variabilité permettrait d'affiner les prédictions en fonction des caractéristiques de la population à laquelle le modèle est appliqué. Il est intéressant de constater que les limitations du modèle PK ne semblent pas préjudiciables à la capacité de prédiction du modèle PK/PD. Cela peut s'expliquer par le fait que le changement en HDL-C pourrait

être lié à l'exposition moyenne de dalcetrapib qui relève principalement de la clairance, la biodisponibilité relative, paramètres les plus robustes du modèle. Maintenant que nous avons défini l'intervalle attendu de changement moyen de HDL-C, nous tentons de voir si une revue et une méta-analyse des données de la littérature nous permettrait de quantifier l'influence de ce changement sur la survenue d'évènements coronariens.

6. MODÉLISATION DU RISQUE DE MORBIDITÉ ET MORTALITÉ CORONARIENNE EN FONCTION DU CHANGEMENT DU NIVEAU DE HDL-C

L'hypothèse que le risque résiduel puisse être favorablement modifié par une augmentation de HDL-C nécessite d'être démontrée par des essais cliniques. Les CETP inhibiteurs sont la première classe thérapeutique avec un mécanisme d'action dirigé vers HDL-C et évalués en phase III, dans de larges études randomisées, contrôlées, en double-aveugle chez des patients traités optimalement par les statines. Ainsi, à cette date, les données informant le lien entre l'augmentation de HDL-C, induite pharmacologiquement, et le risque cardiovasculaire sont très limitées et résultent d'une modification globale du profile lipidique par des hypolipémiants qui visaient principalement les paramètres autres que HDL-C tels LDL-C ou triglycérides.

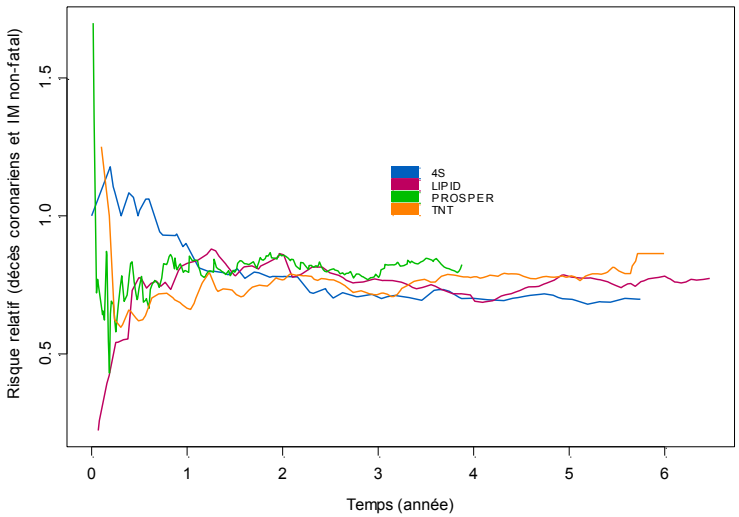
Dans cette dernière partie, nous cherchons à mesurer l'effet de HDL-C sur la probabilité d'évènements cardiovasculaires et à utiliser cette information pour prédire l'effet clinique de dalcetrapib (Figure 32). Ce travail a été présenté sous forme de poster au congrès européen de cardiologie (ESC) à Munich en 2012 (Annexe 6) [169]. Une première version de cette méta-analyse est disponible pour publication.

Figure 32 Lien entre élévation de HDL-C et bénéfice cardiovasculaire

Nous avons choisi de conduire la méta-analyse dans une population à haut risque cardiovasculaire. C'est généralement la population sélectionnée dans les essais d'efficacité de phase III. En effet, la probabilité d'évènements est plus grande chez ces sujets ce qui augmente la puissance de l'essai.

Nous avons également choisi de sélectionner les études avec un suivi supérieur ou égal à un an. En effet, la digitalisation de la survenue d'évènements cardiovasculaires au cours du temps suggère que le risque relatif se stabilise après un an de suivi (Figure 33). Ainsi la sélection des essais thérapeutiques de plus de un an, en diminuant la variabilité inter-études augmente la puissance de l'analyse.

Figure 33 Risque relatif de survenue d'évènements coronariens au cours du temps (infarctus du myocarde non fatal et décès coronariens)



Etudes 4S [274, 316], LIPID [226, 227, 239, 350], PROSPER [324] et TNT [208, 369]

6.1 Objectifs

Les objectifs de l'analyse de méta-régression sont :

- Quantifier la corrélation entre le changement de HDL-C et la réduction du risque d'évènements coronariens dans une population à haut risque cardiovasculaire,

- Utiliser ce modèle pour évaluer l'efficacité clinique d'un CETP inhibiteur, dalcetrapib.

6.2 Matériel et méthodes

6.2.1 Recherche bibliographique

La recherche bibliographique a été conduite à partir des données MEDLINE et EMBASE en se centrant sur les essais thérapeutiques qui évaluaient l'efficacité clinique des molécules dans la prise en charge des dyslipidémies i.e. statines, fibrates et niacine et publiées depuis 1990 en Anglais ou Français. Les articles ont été identifiés par l'utilisation de termes MESH standards combinés à du texte libre. Les termes *secondary prevention* ou *prophylaxis* ou *prevention of progression* était associées avec *statins, fibrates ou niacin* (ou nom générique) et ensuite combinés avec les termes propres aux maladies cardiovasculaires. Les citations étaient limitées aux termes *human, English, and randomized controlled trials.* Nous avons exclu les études dont les évènements cardio-vasculaires n'étaient pas des évènements pré-spécifiés au protocole mais enregistrés de manière spontanée : (1) statines évaluées en oncologie, démence, sclérose multiple, infections bactériennes (*cancer, dementia, multiple sclerosis, bacterial infections*) (2) statines évaluées pour leur profil de tolérance (*safety of statins*) et (3) statines évaluées pour leur impact en économie de santé (*health economics of statins*). Les publications sur

les CETP inhibiteurs ont été identifiées en utilisant les mots *torcetrapib, dalcetrapib, anacetrapib, evacetrapib, CETP, CETP inhibiteurs*. Les revues et méta-analyses sur les molécules utilisées en dyslipidémie ont aussi été ajoutées à la recherche pour permettre éventuellement l'identification d'études supplémentaires.

6.2.2 Sélection des études cliniques

Une première sélection des articles reposait sur le titre et le résumé puis suivait une revue détaillée de la publication pour les articles éligibles. L'inclusion des articles était définie par les critères suivants : (1) Etude randomisée, contrôlée en double-aveugle. Une étude en ouvert restait cependant éligible si le critère clinique d'efficacité était évalué en aveugle par un groupe indépendant d'experts. (2) Le bénéfice clinique attendu résultait d'une modification du profil lipidique. (3) La population cible était caractérisée par une maladie coronarienne cliniquement établie ou la déclaration antérieure d'un évènement coronarien. Dans le cas où la population comprenait des patients en prévention primaire et secondaire, les sujets en prévention secondaire représentaient au moins 40 % de la population totale (4) Les évènements cardiovasculaires survenant durant l'essai clinique étaient des critères cliniques d'évaluation pré-spécifiés (5) Le suivi des patients s'étendait sur plus de un an (6) Les concentrations en HDL-C étaient mesurées avant et durant la période de traitement.

6.2.3 Critères d'évaluation

Les concentrations des paramètres lipidiques i.e. cholestérol total, LDL-C, triglycérides (TG) et HDL-C ont été relevées à l'initiation de l'essai et en cours de traitement. L'unité usuelle en mg/dl a été retenue. Si les concentrations étaient exprimées en mmol/l, un facteur multiplicatif de conversion de 38.66 a été utilisé pour le cholestérol total, LDL-C et HDL-C et de 88.5 pour les TG. Les valeurs initiales et en cours de traitement ont été extraites directement ou dérivées des données de l'article. Dans chaque étude et pour chaque paramètre lipidique, le changement absolu par rapport à la valeur initiale a été calculé pour le bras test et contrôle en soustrayant la valeur moyenne sous traitement (ou valeur à la fin de traitement si la valeur moyenne manquait) à la valeur initiale. Ainsi,

$$abs\Delta HDL_{trt} = HDL_{(trt)} - HDL_{B(trt)}$$

$$abs\Delta HDL_{ctr} = HDL_{(ctr)} - HDL_{B(ctr)}$$

Où (i) $HDL_{(trt)}$ et $HDL_{(ctr)}$ sont les valeurs HDL-C moyennes sous traitement (ou les valeurs à la fin de la période de traitement) pour le bras test et contrôle, respectivement ; (ii) $HDL_{B(trt)}$ and $HDL_{B(ctr)}$ sont les valeurs initiales HDL-C pour le bras test et contrôle, respectivement. Ensuite, la différence absolue par rapport au groupe contrôle est calculée en soustrayant la différence absolue par rapport à la valeur initiale du bras test à celle du bras contrôle. Ainsi,

$$abs(\Delta HDL - C) = abs\Delta HDL_{trt} - abs\Delta HDL_{ctr}$$

Le changement relatif est ensuite calculé en divisant la différence absolue entre bras test et contrôle par la valeur initiale dans le bras contrôle. Ainsi,

$$\%\Delta HDL-C = \frac{abs\Delta HDL_{trt} - abs\Delta HDL_{ctr}}{HDL_{B(ctr)}}$$

La définition du critère clinique de morbidité et mortalité cardiovasculaire varie d'une étude à l'autre. Les infarctus du myocarde et les décès coronariens sont les évènements qui se retrouvent de manière la plus constante d'une étude à l'autre. C'est pourquoi, ce critère combiné a été retenu pour étudier le lien entre HDL-C et évènement cardiovasculaire. Le nombre d'évènements a été extrait directement de la publication ou déduit de l'information donnée.

6.2.4 Extraction des données

Toutes les informations sur l'essai clinique concernant la méthodologie, les caractéristiques de la population, les résultats ont été extraites à l'aide d'un formulaire standard et effectuées en double par deux parties indépendantes. Tout désaccord était arbitré par une troisième partie (Dr Silvy Laporte). Nous n'avons pas écrit aux auteurs pour obtenir des informations complémentaires.

6.2.5 Méthode statistique

Le risque relatif de survenue d'évènements coronariens accompagné de son intervalle de confiance à 95 % a été calculé pour chaque étude. Le calcul a été effectué sur la population en intention de traiter. Lorsqu'aucun évènement coronarien n'était observé, un pseudo-nombre de 0.5 était pris en compte pour le calcul du risque relatif. Le risque relatif global a été estimé à partir d'un modèle à effets aléatoires.

Une méta-régression pondérée par l'inverse de la variance du logarithme népérien du risque relatif a été conduite pour explorer le lien entre le changement absolu ou relatif en HDL-C, LDL-C ou TG par rapport au groupe contrôle et le logarithme du risque de survenue d'évènements coronariens. L'analyse de méta-régression a inclu les statines, fibrates et niacine. Le seuil de signification statistique a été fixé à 5 %. La valeur du coefficient de détermination R^2 déterminée durant l'analyse de méta-régression permet d'évaluer la part d'hétérogénéité expliquée par le modèle. Quant aux CETP inhibiteurs, les données associant changement de HDL-C et survenue d'évènements coronariens ont été projetées sur la droite de régression afin d'évaluer visuellement le degré de concordance de la corrélation avec la droite de méta-régression.

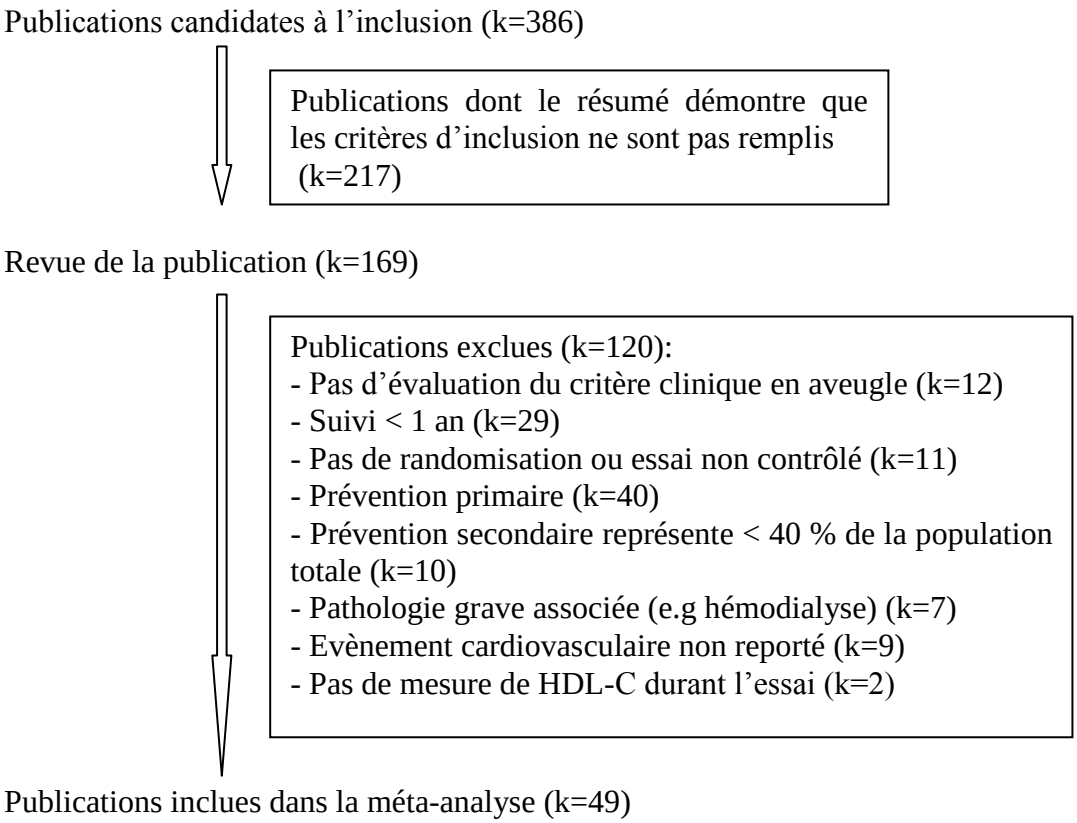
Le logiciel SAS version 9.2 [315] a été utilisé pour l'analyse statistique et le logiciel R version 2.12 [287] a été utilisé pour l'analyse graphique.

6.3 Résultats

6.3.1 Sélection des études

La recherche bibliographique a identifié 386 articles. L'information contenue dans le résumé a été suffisante pour écarter 217 d'entre eux. En parcourant les 169 publications restantes, 120 ont été exclues pour les raisons rapportées dans la Figure 34.

Figure 34 Sélection des études cliniques



L'analyse finale comprenait 49 études pour un total de 125 767 patients :

- 31 études testaient l'efficacité des statines : 24 études comparaient une statine versus placebo ou traitement usuel et 7 études comparaient une statine à dose standard avec une statine à dose élevée pour un total de 94 196 patients,
- 6 études évaluaient un fibrate contre placebo pour un total de 8 629 patients,
- 7 études évaluaient la niacine pour un total de 4 451 patients: deux études comparaient la niacine versus placebo. Dans la majorité des études la niacine était évaluée en association à d'autres molécules,
- 5 études évaluaient un CETP inhibiteur/modulateur en comparaison à un traitement par statine pour un total de 18 491 patients.

Une remarque est à formuler : dans le cas où une étude évaluait une molécule dans une population mixte, prévention primaire et secondaire, l'étude était incluse si les sujets en prévention secondaire représentaient au moins 40 % de la population totale. De ce fait, pour la classe des fibrates, l'étude ACCORD incluant 36.5 % de sujets en prévention secondaire a été exclue de l'analyse. Cependant, parce-que cette étude a été conduite récemment (publiée en 2010) sur un grand nombre de sujets (n=5 518) avec un critère

clinique principal de morbidité et mortalité cardiovasculaire, une analyse de sensibilité secondaire à l'analyse principale a été menée avec cet essai (Annexe 7).

La méthodologie de chaque essai clinique est décrite par étude et classe thérapeutique dans le Tableau 10. Sur 49 études, seules 7 d'entre elles ont été réalisées en ouvert avec évaluation de l'efficacité clinique en aveugle (Arbiter-6 [341, 362], AVERT [281] CLAS I [35], Colivicchi [74], Ideal [275], Makuuchi [234], Musashi [310]). Les études évaluant les statines étaient conduites contre placebo pour les plus anciennes tandis que les plus récentes évaluaient une dose forte versus une dose standard de statine. La niacine a fréquemment été administrée en association avec d'autres médicaments au cours des essais cliniques ce qui rend difficile l'évaluation de son effet propre. Les fibrates inclus dans cette méta-analyse étaient tous évalués en monothérapie, dans une population en prévention secondaire pour la plupart et faiblement diabétique (jusqu'à 24 % au plus), ce qui contraste avec les études les plus récentes (FIELD [121], ACCORD [2,3]) conduites chez le diabétique, en prévention primaire majoritairement. Les CETP inhibiteurs sont tous évalués en association avec une statine.

Les caractéristiques démographiques sont détaillées pour chaque classe thérapeutique et étude dans le Tableau 11. Il semble exister une grande diversité de population dans les études incluses. Les caractéristiques démographiques montrent que l'âge moyen est compris entre 47 et 75 ans, les hommes représentent au moins 50 % de la population incluse (de 50 à 100 %), l'hypertension est présente chez 16 à 100 % de la population avec une SBP moyenne entre 130 et 155 mm Hg. Les fumeurs et les diabétiques sont absents ou peuvent représenter jusqu'à 85 % ou 100 % de la population. Les valeurs de base des lipides varient en moyenne entre 70 et 196 mg/dl pour LDL-C, 143 et 289 mg/dl pour TC, 31 et 56 mg/dl pour HDL-C.

Le Tableau 12 rapporte les valeurs des paramètres lipidiques de base et la modification du profil lipidique sous traitement. Ce tableau est commenté dans le paragraphe suivant.

Le Tableau 13 rapporte le risque relatif pour le critère coronarien combinant infarctus du myocarde et décès coronarien. Le calcul du risque relatif peut-être une source d'hétérogénéité. En effet, la définition du critère cardiovasculaire peut parfois porter à interprétation. Pour d'autres études, il n'était pas clair si le chiffre rapporté était calculé à partir du nombre total d'évènements ou du nombre des premiers évènements. Dans le cas où une étude évaluait une molécule dans une population mixte, prévention primaire et secondaire, l'étude était inclue si les sujets en prévention secondaire représentaient au moins 40 % de la population totale. De ce fait, pour la classe des fibrates, l'étude ACCORD incluant 36.5 % de sujets en prévention secondaire a été exclue de l'analyse. Cependant, une analyse de sensibilité secondaire à l'analyse principale a été menée avec cet essai (Annexe 7).

6.3.2 Effet sur le profil lipidique et le critère clinique d'efficacité

Le Tableau 14 résume le changement de concentration pour HDL-C et LDL-C accompagné du risque relatif pour la survenue d'un évènement coronarien pour toutes les études combinées et par classe thérapeutique. Le nombre total de patients randomisés est de 125 767 patients comprenant 94 196 pour les statines, 8 629 pour les fibrates, 4 451 pour la niacine et 18 491 pour les CETP inhibiteurs. La description statistique des

données combinant statines, fibrates et niacine rapporte un changement moyen relatif pondéré de – 24 %, + 13 %, -19 %, - 24 % pour LDL-C, HDL-C, Total cholestérol et TG, respectivement avec un risque relatif de survenue d'évènements coronariens de 0.81 [P5-P95: 0.67-0.94]. L'analyse statistique descriptive par classe thérapeutique rapporte le changement relatif moyen suivant pour :

- LDL-C : -29 %, -2.9 % et -25 % pour les statines, fibrates et niacine, respectivement,
- HDL-C : 4.2 %, 8.2 % et 29 % pour les statines, fibrates et niacine, respectivement,
- Total cholestérol : -22 %, -21 % et -17 % pour les statines, fibrates et niacine, respectivement,
- TG : -15 %, -34 % et -32 % pour les statines, fibrates et niacine, respectivement,
- Risque relatif : 0.79 [P5-P95: 0.67-0.94], 0.87 [0.80-0.94] et 0.95 [P5- P95: 0.26-1.04] pour les statines, fibrates et niacine, respectivement. Le risque coronarien décroit statistiquement sous l'influence des statines et des fibrates avec une précision statistique qui est bonne. La réduction du risque coronarien n'est pas significative pour la niacine. Cependant l'intervalle de confiance est très large nécessitant d'apporter plus d'information pour confirmer ce résultat,
- Pour la classe des CETP inhibiteurs, le changement relatif de LDL-C, HDL-C, total cholestérol et TG est compris entre [-4.3;-36], [24;139], [2.8;16], [-14;1.0], respectivement avec un changement du risque relatif des évènements coronariens entre 0.50 et 1.21.

Tableau 10 Caractéristiques de l'essai clinique : design, population, comparateur

Etude	Année de publication	Comparison	Design	Nombre de sujets	Prévention secondaire (%)	Suivi (a : année, j : jour, nr : non renseigné)
Statines						
4 S [274, 316]	1994	Simvastatine 20-40 mg/d versus (vs) Placebo	Essai randomisé contrôlé (ERC), double-aveugle (da)	4444	100	5.4 a (médiane)
A to Z [95]	2004	Simvastatine 40-80 mg/d vs Placebo+ Simvastatine 20 mg/d	ERC, da	4497	100	721 j (médiane)
ASPEN [198]	2006	Atorvastatine 10 mg/d vs Placebo	ERC, da	505	100	4.0 a (médiane)
AVERT [281]	1999	Atorvastatine 80 mg/d vs traitement (trt) standard	ERC en ouvert	341	100	1.5 a (nr)
CARE [307, 308]	1996	Pravastatine 40 mg/d vs Placebo	ERC, da	4159	100	4.8a (moyenne), 5a (médiane)
CCAIT [366, 368]	1994	Lovastatine 40-80 mg/d vs Placebo	ERC, da	331	100	2 a (nr)
CCSPS [219, 231]	2009	Xuezhikang 0.6 g bid vs Placebo	ERC, da	1530	100	4.5 a (moyenne)
CIS [29]	1997	Simvastatine 20-40 mg/d vs Placebo	ERC, da	254	100	2.3 a (moyenne)
COLIVICCHI [74]	2002	Atorvastatine 40 mg/d vs trt standard	ERC en ouvert	81	100	1.0 a (nr)
FATS Lovastatine [45]	1990	Lovastatine 20 mg/d + Colestipol 10 g/tid vs Placebo	ERC, da	84	100	30 mois (nr)
FLORIDA [223]	2002	Fluvastatine 80 mg/d vs Placebo	ERC, da	540	100	362 j (médiane)

Abréviations : ERC : Essai randomisé contrôlé ; da : double-aveugle ; vs : versus ; trt : traitement

Tableau 10 (suite) Caractéristiques de l'essai clinique : design, population, comparateur

Etude	Année de publication	Comparison	Design	Nombre de sujets	Prévention secondaire (%)	Suivi (a : année, j : jour, nr : non renseigné)
Statines						
HPS [155, 156, 157]	2002	Simvastatine 40 mg/d vs Placebo	ERC, da	20536	65	5.0 a (moyenne)
IDEAL [275]	2005	Atorvastatine 80 mg/d vs Simvastatine 20-40 mg/d	ERC, en ouvert	8888	100	4.8 a (médiane)
LCAS [162]	1997	Fluvastatine 20 mg/d vs Placebo	ERC, da	319	100	2.5 a (nr)
LIPID [226, 227, 239, 350]	1998	Pravastatine 40 mg/d vs Placebo	ERC, da	9014	100	6.1a (moyenne), 6.0a (médiane)
LIPS [320]	2002	Fluvastatine 80 mg/d vs Placebo	ERC, da	1677	100	3.1a (moyenne), 3.9a (médiane)
LISA [292]	1999	Fluvastatine 40-80 mg/d vs Placebo	ERC, da	365	100	52 semaines (nr)
MAAS [108, 268]	1994	Simvastatine 20 mg/d vs Placebo	ERC, da	381	100	4.0 a (nr)
MAKUUCHI [234]	2005	Pravastatine 10-20 mg/d vs traitement standard	ERC en ouvert	325 patients randomisé et 303 évalués	100	4.5 et 4.4 a (moyenne) pour le bras test et contrôle, respectivement
MARS [36, 68]	2005	Lovastatine 80 mg/d vs Placebo	ERC, da	270 patients randomisés et 173 évalués	100	9.4 a (moyenne)
MUSASHI [310]	2006	Statines vs traitement standard	ERC en ouvert	486 patients randomisés et 479 évalués	100	416 j (moyenne)
PLAC I [81, 127, 279, 280]	1995	Pravastatine 40 mg/d vs Placebo	ERC, da	408	100	826 et 824 j (moyenne) pour le bras test et contrôle, respectivement

Tableau 10 (suite) Caractéristiques de l'essai clinique : design, population, comparateur

Etude	Année de publication	Comparison	Design	Nombre de sujets	Prévention secondaire (%)	Suivi (a : année, j : jour, nr : non renseigné)
Statines						
PLAC II [55, 81, 127]	1995	Pravastatine 20-40 mg/d vs Placebo	ERC, da	151	100	3.0 a (nr)
PROSPER [324]	2002	Pravastatine 40 mg/d vs Placebo	ERC, da	5804	44	3.2 a (moyenne)
PROVE-IT [59]	2004	Atorvastatine 80 mg/d (Test) vs Pravastatine 40 mg/d (Contrôle)	ERC, da	4162	100	2.0 a (moyenne)
REGRESS [91, 181]	1995	Pravastatine 40 mg/d vs Placebo	ERC, da	884	51	2.0 a (nr)
REVERSAL [266]	2004	Atorvastatine 80 mg/d (Test) vs Pravastatine 40 mg/d (Contrôle)	ERC, da	654	100	18 mois (moyenne)
SAGE [96, 97]	2007	Atorvastatine 80 mg/d (Test) vs Pravastatine 40 mg/d (Contrôle)	ERC, da	893	100	12 mois (nr)
SCAT [343]	2000	Simvastatine 10-40 mg/d versus Placebo	ERC, da	460	100	47.8 mois (moyenne)
SEARCH [318, 319]	2010	Simvastatine 80 mg/d vs Simvastatine 20 mg/d	ERC, da	12064	100	6.7 a (moyenne), 6.0 a (médiane)
TNT [208, 369]	2005	Atorvastatine 80 mg/d vs Atorvastatine 10 mg/d	ERC, da	10001	100	4.9 a (médiane)
Fibrates						
ACCORD [2, 3]	2010	Fenofibrate+ simvastatine (40 mg or less) vs Placebo+simvastatine (40 mg or less)	ERC en ouvert	5518	36.5	4.7 a (moyenne)
BECAIT [116, 264]	1996	Bezafibrate 600 mg/d vs Placebo	ERC, da	81	100	5.0 a (nr)

Tableau 10 (suite) Caractéristiques de l'essai clinique : design, population, comparateur

Etude	Année de publication	Comparison	Design	Nombre de sujets	Prévention secondaire (%)	Suivi (a : année, j : jour, nr : non renseigné)
Fibrates						
BIP [31]	2000	Bezafibrate 400 mg/d vs Placebo	ERC, da	3090	100	6.2 a (moyenne)
DAIS [86]	2001	Fenofibrate 200 mg/d vs Placebo	ERC, da	418	48	3.0 a (nr)
HHS [126]	1993	Gemfibrozil 600 mg/d vs Placebo	ERC, da	628	100	5.0 a (nr)
LEADER [243, 244]	2002	Bezafibrate 400 mg/d vs Placebo	ERC, da	1568	44	4.6 a (médiane)
VA-HIT [272, 296, 297, 303, 304]	1999	Gemfibrozil 1200 mg/d vs Placebo	ERC, da	2531	100	5.1 a (médiane)
Niacine						
AFREGS [374]	2005	Gemfibrozil (600 mg/d) + niacine (up to 3 g/d) +cholestyramine (up to 16 g/d) vs Placebo	ERC, da	143	100	2.5 (nr)
AIM-HIGH [7, 8]	2011	Niacine 1500-2000 mg/d vs Placebo (+Simvastatine 40-80 mg/d ± Ézétimibe 10 mg/d pour les deux bras)	ERC, da	3414	100	3.0 a (moyenne)
ARBITER-2 [339, 340]	2004	Niacine 1000 mg/d + statine vs Placebo+ statine	ERC, da	167	100	1.0 a (nr)
ARBITER-6 [341, 362]	2009	Niacine 2000 mg/d vs Ezétimibe	ERC en ouvert	363	100	14 mois (nr)
CLAS I [35]	1987	Niacine 3-12 g/d + colestipol 30 g/d vs Placebo	ERC, en ouvert	188	100	2.0 a (nr)

Tableau 10 (fin) Caractéristiques de l'essai clinique : design, population, comparateur

Etude	Année de publication	Comparison	Design	Nombre de sujets	Prévention secondaire (%)	Suivi (a : année, j : jour, nr : non renseigné)
Niacine						
FATS Niacine [45]	1990	Niacine 4g/d+colestipol 10 g/tid vs Placebo	ERC, da	82	100	2.5 a (nr)
HATS [46]	2001	Niacine 0.25-1g/d + simvastatine 10-20 mg/d vs Placebo	ERC, da	76	100	3.2 a (nr)
CETP inhibiteurs						
dal-PLAQUE (1) [119, 120]	2011	Dalcetrapib 600 mg/d vs Placebo	ERC, da	130	85	2.0 a (nr)
dal-VESSEL (1) [192]	2011	Dalcetrapib 600 mg/d vs Placebo	ERC, da	476	65	36 semaines (nr)
DEFINE (1) [60, 61]	2010	Anacetrapib 100 mg/d vs Placebo	ERC, da	1623	55	424 et 483 j pour le bras test et contrôle, respectivement
ILLUMINATE [21]	2007	Torcetrapib 60 mg/d + atorvastatine vs Placebo + atorvastatine	ERC, da	15067	100	550 j (médiane)
ILLUSTRATE [267]	2007	Torcetrapib 60 mg/d + atorvastatine vs Placebo+ atorvastatine	ERC, da	1188	100	2.0 a (nr)

(1) : Dans les études dal-Plaque, dal-Vessel et DEFINE, l'utilisation concomitante de statines était autorisée.

Tableau 11 Caractéristiques démographiques de la population

Etude	Sujets (Nb)	Age (années)	PAS (mmHg)	Hommes (%)	Fumeurs (%)	Diabète (%)	Hyper-tension (%)	LDL-C (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	TC (mg/dl)	TG (mg/dl)
Statines											
4S Simvastatine	2221	Hommes : 58.2±7.3 Femmes : 60.5±6.4	138.5±19.6	82	24	5.0	26	188±25	46±12	260±26	132±43
4S Placebo	2223	Hommes: 58.1±7.2 Femmes: 60.5±5.7	139.1±19.6	81	27	4.0	26	188±25	46±11	261±25	134±46
A to Z Simvastatine	2265	61.0	nr	76	41	23	50	112 [94;130]	39 [33;45]	185 [163;205]	149 [115;199]
A to Z Placebo	2232	61.0	nr	75	41	24	50	111 [95;131]	39 [33;46]	184 [165;206]	149 [116;199]
Aspen Atorvastatine	252	63.1 ± 7.2	133.6 ±16.0	81	11	100	69	112±24	42±11	188±26	151 [104;219]
Aspen Placebo	253	63.2 ± 7.4	134.9 ± 15.3	83	8	100	63	113±25	44±12	191±29	147 [99;219]
AVERT Atorvastatine	164	59.0 ± 0.8	nr	79	39	17	79	144	44	223	167
AVERT Trt standard	177	58.0 ± 0.6	nr	89	37	15	81	147	43	223	161
CARE Pravastatine	2081	59.0±9.0	129.0±18.0	86	21	14	42	139±15	39±9	209±17	156±61
CARE Placebo	2078	59.0±9.0	129.0±18.0	86	21	15	43	139±15	39±9	209±17	155±61

Pour les valeurs continues, la moyenne ou moyenne ± écart-type ou encore médiane [percentile 25;percentile 75] sont reportés

Tableau 11 (suite) Caractéristiques démographiques de la population

Etude	Sujets (Nb)	Age (années)	PAS (mmHg)	Hommes (%)	Fumeurs (%)	Diabète (%)	Hyper-tension (%)	LDL-C (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	TC (mg/dl)	TG (mg/dl)
Statines											
CCAIT Lovastatine	165	53.0±9.0	132.0±20.0	82	27	36	42	172±31	41±12	250±32	196±115
CCAIT Placebo	166	53.0±8.0	133.0±18.0	81	28	29	32	171±33	41±10	250±35	202±116
CCSPS Xuezhikang	772	66.0±4.0	139.0±16.8	76	24	17	100	131±29	47±15	209±27	164±77
CCSPS Placebo	758	66.0±4.0	139.4±16.7	74	26	18	100	129±29	47±15	208±26	157±72
CIS Simvastatine	129	49.8±0.45	123.8±1.32	100	84	nr	nr	164±3.3	44±0.9	240±3.8	nr
CIS Placebo	125	48.8±0.49	122.7±1.47	100	85	nr	nr	167±3.2	44±0.9	243±3.5	nr
COLIVICCHI Atorvastatine	40	69.0±14.0	nr	83	nr	55	87	131±27	40±12	221±41	169±42
COLIVICCHI Trt standard	41	68.0±14.0	nr	83	nr	58	90	129±28	39±10	239±39	165±39
FATS Lovastatine	38	48.0	nr	100	23	0.0	34	196	35	275	201
FATS Placebo	46	47.0	nr	100	26	0.0	28	175	38	263	229
FLORIDA Fluvastatine	265	61.0	nr	81	29	4.0	33	135	46	204	150
FLORIDA Placebo	275	60.0	nr	85				139	46	208	141

Pour les valeurs continues, la moyenne et l'écart-type sont reportés. La moyenne et l'écart-type de la moyenne sont reportés dans l'étude CIS. Seule la moyenne est reportée dans les études FATS et FLORIDA.

Tableau 11 (suite) Caractéristiques démographiques de la population

Etude	Sujets (Nb)	Age (années)	PAS (mmHg)	Hommes (%)	Fumeurs (%)	Diabète (%)	Hyper-tension (%)	LDL-C (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	TC (mg/dl)	TG (mg/dl)
Statines											
HPS Simvastatine	10269	63.7±8.5	144.0±23.0	75	14	29	41	131±31	41±13	228±39	186±124
HPS Placebo	10267	63.7±8.5	144.0±23.0	75	14	29	41	131±31	41±13	228±39	186±124
IDEAL Test Atorvastatine	4439	61.8±9.5	136.7±20.2	81	20	12	33	122±0.5	46±0.2	197±0.6	151±1.2
IDEAL Simvastatine	4449	61.6±9.5	137.0±19.9	81	21	12	33	121±0.5	46±0.2	196±0.6	147±1.1
LCAS Fluvastatine	156	58.4±8.0	124.3±15.5	78	19	3.7	nr	137±13	43±12	213±19	165±59
LCAS Placebo	163	59.1±7.9	124.0±15.1	85	20	4.7	nr	136±14	44±12	211±18	156±58
LIPID Pravastatine	4512	62.0	nr	83	9.0	9.0	41	150 [130;170]	36 [31;41]	218 [196;241]	142 [104;196]
LIPID Placebo	4502	62.0	nr	83	10	9.0	42	150 [130;170]	36 [31;42]	218 [196;240]	138 [105;188]
LIPS Fluvastatine	844	60.0±10.0	128.1±18.2	84	25	14	39	131±29	38±12	200±31	160±71
LIPS Placebo	833	60±9.8	128.4±18.4	83	28	9.8	38	132±30	37±12	199±33	160±62
LISA Fluvastatine	187	59.4±7.5	135.0±16.0	63	8.6	4.3	29	198±39	53±16	289±46	189±92
LISA Placebo	178	60.2±7.2	140.0±18.0	60	11	6.7	30	193±36	56±16	284±39	183±81

Pour les valeurs continues, la moyenne ou moyenne ± écart-type ou encore médiane [percentile 25;percentile 75] sont reportés. La moyenne et l'écart-type de la moyenne sont reportés pour les paramètres lipidiques dans l'étude IDEAL.

Tableau 11 (suite) Caractéristiques démographiques de la population

Etude	Sujets (Nb)	Age (années)	PAS (mmHg)	Hommes (%)	Fumeurs (%)	Diabète (%)	Hyper-tension (%)	LDL-C (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	TC (mg/dl)	TG (mg/dl)
Statines											
MAAS Simvastatine	193	55.6±7.3	132.0±17.0	89	27	0.0	nr	169±27	43±12	245±28	170±84
MAAS Placebo	188	54.9±7.1	132.0±16.0	88	20	0.0	nr	173±30	43±10	249±32	163±75
MAKUUCHI Pravastatine	152	59.9±6.5	nr	80	58	57	75	141±26	41±12	214±23	166±83
MAKUUCHI Placebo	151	58.2±7.3	nr	88	69	44	81	141±25	41±17	214±22	154±83
MARS Lovastatine	93	58.2±6.9	125±12.7	87	15	nr	nr	156±24	43±10	230±24	157±68
MARS Placebo	80	58.7±6.6	123.4±13.6	74	13	nr	nr	157±22	43±10	234±22	168±85
MUSASHI Statine	237	63±11	nr	80	55	35	63	134±23	47±12	208±17	138±96
MUSASHI Trt standard	244	65±12	nr	79	53	25	58	133±20	46±12	206±17	132±77
PLAC I Pravastatine	206	57.0	nr	79	19	1.0	47	165 [113;208]	41 [25;70]	232 [175;294]	167 [46;425]
PLAC I Placebo	202	57.0	nr	76	14	0.4	44	162 [119;220]	41 [23;98]	229 [172;294]	165 [49;511]
PLAC II Pravastatine	75	62.7	130.1	84	12	1.0	41	167±2.24	42±1.11	236±2.86	160±6.6
PLAC II Placebo	76	62.4	130.3	87	12	0.4	44	164±2.07	40±0.96	234±2.33	182±10.6

Pour les valeurs continues, la moyenne ou moyenne ± écart-type ou encore médiane [percentile 25;percentile 75] sont reportés. La moyenne et l'écart-type de la moyenne sont reportés pour les paramètres lipidiques dans l'étude PLAC II.

Tableau 11 (suite) Caractéristiques démographiques de la population

Etude	Sujets (Nb)	Age (années)	PAS (mmHg)	Hommes (%)	Fumeurs (%)	Diabète (%)	Hyper-tension (%)	LDL-C (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	TC (mg/dl)	TG (mg/dl)
Statines											
PROSPER Pravastatine	2891	75.4±3.3	154.7±21.9	48	26	10	62	147±23	50±15	220±35	133±62
PROSPER Placebo	2913	75.3±3.4	154.6±21.8	48	28	11	62	147±23	50±12	220±35	133±62
PROVE-IT Atorvastatine	2099	58.1±11.2	nr	78	36	18	51	106 [89;128]	38 [32;46]	181 [160;205]	158 [119;214]
PROVE-IT Pravastatine	2063	58.3±11.3	nr	78	37	17	49	106 [87;127]	39 [33;46]	180 [158;202]	154 [115;207]
REGRESS Pravastatine	450	56.5±8.0	134.5±18.5	100	29	0.2	25	166±30	36±8.9	233±33	157±67
REGRESS Placebo	434	55.9±8.2	135.1±18.6	100	27	0.0	31	167±30	36±8.9	234±33	159±68
REVERSAL Atorvastatine	253	55.8±9.8	nr	71	26	20	68	150±28	42±9.9	232±34	197±96
REVERSAL Pravastatine	249	56±9.2	nr	73	27	18	70	150±26	43± 11	233± 34	198±106
SAGE Atorvastatine	446	72.4±5.1	nr	69	24	22	66	147±30	45±11	226±36	164±71
SAGE Pravastatine	445	72.6±5.2	nr	70	31	24	63	144±31	46±11	222±36	157±78
SCAT Simvastatine	230	61.0±10.0	132.0±20.0	87	15	14	35	131±22	38±9.3	202±24	164±66
SCAT Placebo	230	61.0±9.0	132.0±20.0	91	15	8.0	36	129±22	38±9.7	198±23	157±64

Pour les valeurs continues, la moyenne ± écart-type ou encore médiane [percentile 25;percentile 75] sont reportés.

Tableau 11 (suite) Caractéristiques démographiques de la population

Etude	Sujets (Nb)	Age (années)	PAS (mmHg)	Hommes (%)	Fumeurs (%)	Diabète (%)	Hyper-tension (%)	LDL-C (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	TC (mg/dl)	TG (mg/dl)
Statines											
SEARCH Test Simvastatine 80	6031	64.2±8.9	nr	73	27	11	42	96±24	40±14	163±28	168±106
SEARCH Simvastatine 20	6033										
TNT Test Atorvastatine 80	4995	61.2±8.8	131±17	81	13	15	54	97±18	47±11	175±24	151±70
TNT Atorvastatine 10	5006	60.9±8.8	131±17	81	13	15	54	98±18	47±11	175±24	151±72
Fibrates											
ACCORD Fenofibrate	2765	62.2±6.7	133.8±17.7	69	15	100	nr	100±30	38±7.8	175±37	164 [114;232]
ACCORD Placebo	2753	62.3±6.9	134.0±17.9	69	14	100	nr	101±31	38±7.8	176±38	160 [112;227]
BECAIT Bezafibrate	42	42.0 (médiane)	nr	100	26	0.0	26	180 [154;201]	34 [32;37]	266 [248;297]	216 [187;272]
BECAIT Placebo	39	42.0 (médiane)	nr	100	16	0.0	16	179 [162;193]	39 [35;43]	267 [240;281]	175 [163;198]
BIP Bezafibrate	1548	60.1±6.8	134±18	91	11	10	31	148±17	35±5.5	212±17	145±51
BIP Placebo	1542	60.1±6.7	133±18	92	12	10	34	149±17	35±5.5	213±18	145±51

Pour les valeurs continues, la moyenne ± écart-type ou encore médiane [percentile 25;percentile 75] sont reportés.

Tableau 11 (suite) Caractéristiques démographiques de la population

Etude	Sujets (Nb)	Age (années)	PAS (mmHg)	Hommes (%)	Fumeurs (%)	Diabète (%)	Hyper-tension (%)	LDL-C (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	TC (mg/dl)	TG (mg/dl)
Fibrates											
DAIS Fenofibrate	207	57.4±5.7	140±19	72	14	100	55	131±26	39±7.0	215±27	229±123
DAIS Placebo	211	56.3±6.2	140±18	74	16	100	48	133±25	41±7.7	216±25	214±91
HHS Gemfibrozil	311	48.7	138.1	100	38	nr	nr	185	46	267	183
HHS Placebo	317	48.6	137.3	100	39	nr	nr	192		274	
LEADER Bezafibrate	783	68.4±8.9	148.4±22.6	100	39	17	nr	130 [107;153]	43 [37;54]	216 [193;244]	187 [135;266]
LEADER Placebo	785	68.0±8.8	148.0±21.9	100	37	17	nr	131 [11;153]	44 [37;53]	216 [193;240]	190 [138;256]
VA-HIT Gemfibrozil	1264	64.0±7.0	132.0±19.0	100	22	24	57	111±22	32±5.0	175±25	161±68
VA-HIT Placebo	1267	64.0±7.0	132.0±18.0	100	19	25	57	112±23	32±5.0	175±25	160±67
Niacine											
AFREGS Niacine	71	63.3±7.5	139±17.8	90	0.0	7.0	72	126±29	34±6.1	194±34	168±81
AFREGS Placebo	72	63.1±6.8	138.9±17.0	94	0.0	9.7	71	130±24	34±5.4	198±27	168±81
AIM-HIGH Niacine	1718	63.7±8.8	128.3±16.3	85	20	34	73	76±26	35± 5.9	nr	164 [127;218]
AIM-HIGH Placebo	1696	63.7±8.7	128.3±16.3	85	20	34	70	76±24	35±5.9	nr	162 [128;218]

Pour les valeurs continues, la moyenne ± écart-type ou encore médiane [percentile 25;percentile 75] sont reportés. Uniquement la moyenne est reportée pour l'étude HHS

Tableau 11 (suite) Caractéristiques démographiques de la population

Etude	Sujets (Nb)	Age (années)	PAS (mmHg)	Hommes (%)	Fumeurs (%)	Diabète (%)	Hyper-tension (%)	LDL-C (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	TC (mg/dl)	TG (mg/dl)
Niacine											
ARBITER-2 Niacine	87	67.0±10.0	nr	90	14	28	74	87±17	39±7	154±27	154±82
ARBITER-2 Placebo	80	68.0±10.0	nr	93	6.3	27	76	91±22	40±7	161±29	172±104
ARBITER-6 Niacine	187	65.0±10.0	134.0±18.0	79	7.0	39	87	83±19	42±8.3	147±25	129 [80;166]
ARBITER-6 Ézétimibe	176	65.0±11.0	137.0±18.0	82	5.1	41	87	84±24	43±8.8	147±28	118 [87;160]
CLAS I Niacine	94	53.9±0.5	123.7±1.5	100	0	0.0	41	171±3.0	44.6±1.0	246±4.0	151±9.0
CLAS I Placebo	94	54.5±0.5	125.1±1.5	100	0	0.0	37	69±3.0	43.7±1.0	243±4.0	154±10
FATS Niacine	36	47.0	nr	100	22	0.0	44	190	39	270	194
FATS Placebo	46	47.0	nr	100	26	0.0	28	175	38	263	229
HATS Simvastatine	33	53.0	nr	87	24	16	49	132	31	201	202
HATS Placebo	34	53.0	nr	87	24	16	49	127	32	199	203
CETP inhibiteurs											
dal-PLAQUE Dalcetrapib	64	62.6±8.2	nr	80	14	30	73	74±22	42±11	144± 27	123 [85;170]
dal-PLAQUE Placebo	66	64.6±7.8	nr	83	12	30	73	75±20	46± 15	148 ± 28	128 [3.0;159]

Pour les valeurs continues, la moyenne ou la moyenne ± écart-type ou encore médiane [percentile 25;percentile 75] sont reportés. La moyenne et l'écart-type de la moyenne sont reportés pour les paramètres lipidiques dans l'étude PLAC II.

Tableau 11 (fin) Caractéristiques démographiques de la population

Etude	Sujets (Nb)	Age (années)	PAS (mmHg)	Hommes (%)	Fumeurs (%)	Diabète (%)	Hyper-tension (%)	LDL-C (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	TC (mg/dl)	TG (mg/dl)
CETP inhibiteurs											
dal-VESSEL Dalcetrapib	232	62.3 ± 7.0	135.0 ± 14.3	91	78	47	74	82±21	39±7.1	153±26	162±78
dal-VESSEL Placebo	234	61.9 ± 7.9	135.0 ± 14.3	90	82	44	75	80±17	38±7.1	148±22	149±71
DEFINE Anacetrapib	811	62.5 ± 8.7	nr	78	nr	53	69.1	81±21	40± 9.3	150	127
DEFINE Placebo	812	62.9 ± 9.0	nr	76	nr	53	66.6	82±21	40± 9.1	152	128
ILLUMINATE Torcetrapib	7533	61.3±7.6	122.9±10.9	78	13	43	72	80±20	49±12	157±27	127 [92;177]
ILLUMINATE Placebo	7534	61.3±7.6	123.0±10.9	78	14	45	74	80±20	49±12	157±27	128 [93;179]
ILLUSTRATE Torcetrapib	591	56.9±9.1	119.8±11.3	70	17	20	74	83±20	46±13	158±28	122 [88;179]
ILLUSTRATE Placebo	597	57±9.2	120.0±11.5	70	19	22	78	84±19	45±11	157±27	124 [89;170]

Pour les valeurs continues, la moyenne ou la moyenne ± écart-type ou encore médiane [percentile 25;percentile 75] sont reportés.

Tableau 12 Modification du profil lipidique

Etude	LDL-C			HDL-C			Total cholestérol			Triglycérides		
	Valeur de base (mg/dl)	Réduction absolue (mg/dl)	Réduction relative (%)	Valeur de base (mg/dl)	Réduction absolue (mg/dl)	Réduction relative (%)	Valeur de base (mg/dl)	Réduction absolue (mg/dl)	Réduction relative (%)	Valeur de base (mg/dl)	Réduction absolue (mg/dl)	Réduction relative (%)
Statines												
4S	188	-68	-36	46	3.2	6.9	260	-68	-26	132	-22	-17
A to Z	112	-37	-33	39	0.75	1.9	185	-43	-23	149	-21	-14
ASPEN	113	-26	-23	44	2.5	5.6	191	-18	-9.4	147	-21	-14
AVERT	147	-40	-27	43	-1.1	-2.6	223	-47	-21	161	-2.3	-1.4
CARE	139	-39	-28	39	2.0	5.0	209	-42	-20	156	-22	-14
CCAIT	171	-47	-27	41	1.2	2.9	250	-48	-19	202	-11	-5.3
CCSPS	129	-20	-15	47	2.0	4.2	208	-20	-9.6	157	-13	-8.3
CIS	167	-58	-35	44	2.7	6.1	243	-69	-28	nr	nr	-28
COLIVICCHI	129	-23	-17	39	nr	nr	239	nr	nr	165	nr	nr
FATS	196	-76	-44	35	3.5	9.2	275	-84	-32	201	-52	-23
FLORIDA	135	-41	-29	46	1.8	4.0	205	-45	-22	150	-29	-21
HPS	131	-39	-29	41	1.2	2.8	228	-46	-20	186	-27	-14
IDEAL	122	-22	-18	46	-1.2	-2.6	197	-28	-14	151	-27	-18
LCAS	137	-28	-20	43	1.6	3.6	213	-29	-14	165	-14	-9.0
LIPID	150	-37	-25	36	1.8	5.0	218	-39	-18	142	-15	-11
LIPS	131	-49	-38	38	0.0	0.0	200	nr	nr	160	-12	-7.3
LISA	198	-38	-19	53	1.4	2.5	289	-36	-13	189	0.0	0.0
MAAS	169	-54	-31	43	3.9	9.1	245	-55	-23	170	-29	-18
MAKUUCHI	141	-20	-14	41	2.4	5.8	214	-27	-13	166	-30	-20
MARS	156	-67	-43	43	3.0	7.0	230	-73	-31	157	-48	-28
MUSASHI	134	-26	-19	47	1.0	2.2	208	-25	-12	138	-15	-11
PLAC I	165	-48	-29	41	2.0	5.0	232	-49	-21	167	-28	-17
PLAC II	167	-49	-30	42	-1.2	-3.0	236	-51	-22	160	-2.6	-1.4

La valeur de base reportée est la valeur de base moyenne du groupe test. La réduction absolue ou relative représente le changement du paramètre lipidique sous traitement par rapport à la valeur de base entre groupe test et contrôle.

Tableau 12 (suite) Modification du profil lipidique

Etude	LDL-C			HDL-C			Total cholestérol			Triglycérides		
	Valeur de base (mg/dl)	Réduction absolue (mg/dl)	Réduction relative (%)	Valeur de base (mg/dl)	Réduction absolue (mg/dl)	Réduction relative (%)	Valeur de base (mg/dl)	Réduction absolue (mg/dl)	Réduction relative (%)	Valeur de base (mg/dl)	Réduction absolue (mg/dl)	Réduction relative (%)
Statines												
PROSPER	147	-47	-32	50	2.5	5.0	220	-29	-13	133	-16	-12
PROVE-IT	106	-33	-31	38	-0.68	-1.8	181	nr	nr	158	nr	nr
REGRESS	166	-49	-29	36	3.1	8.6	233	-59	-25	157	-25	-16
REVERSAL	150	-31	-21	43	-0.90	-2.1	233	-35	-15	198	-17	-8.5
SAGE	147	-35	-24	45	-1.2	-2.7	226	-42	-19	164	-32	-20
SCAT	131	-44	-34	38	1.9	5.2	202	-48	-24	164	-32	-20
SEARCH	97	-13	-14	40	0.77	1.9	163	-15	-9.2	168	-13	-7.9
TNT	97	-23	-23	47	0.0	0.0	175	-28	-16	151	-24	-16
Fibrates												
ACCORD	100	2.1	2.1	38	0.90	2.4	175	-1.6	-0.91	164	-26	-16
BECAIT	179	-2.4	-1.3	39	3.3	8.5	267	-22	-8.3	175	-61	-35
BIP	148	-5.7	-3.8	35	4.1	12	212	-7.4	-3.5	145	-30	-20
DAIS	133	-13	-9.9	41	2.3	5.7	216	-22	-10	214	-69	-32
HHS	185	-13	-7.0	46	4.0	8.6	267	-23	-8.4	183	-70	-38
LEADER	130	-11	-8.6	43	3.5	8.0	216	-16	-7.6	187	-44	-23
VA-HIT	111	1.0	0.89	32	1.7	5.3	175	-9.0	-5.1	161	-56	-35
Niacine												
AFREGS	131	-34	-26	34	12	36	198	-39	-20	168	-84	-50
AIM-HIGH	76	-4.4	-5.8	35	5.7	16	nr	nr	nr	164	-34	-21
ARBITER-2	91	3.0	3.3	40	8.0	20	161	6.0	3.7	172	-12	-7.0
ARBITER-6	84	8.4	9.9	43	9.6	22	147	10	6.9	118	-31	-26
CLAS I	169	-65	-38	44	15	35	243	-55	-23	154	-28	-18
FATS	190	-48	-27	39	13	36	270	-52	-20	194	-91	-40
HATS	132	-46	-36	31	7.0	22	201	-51	-25	202	-69	-34

Tableau 12 (fin) Modification du profil lipidique

Etude	LDL-C			HDL-C			Total cholestérol			Triglycérides		
	Valeur de base (mg/dl)	Réduction absolue (mg/dl)	Réduction relative (%)	Valeur de base (mg/dl)	Réduction absolue (mg/dl)	Réduction relative (%)	Valeur de base (mg/dl)	Réduction absolue (mg/dl)	Réduction relative (%)	Valeur de base (mg/dl)	Réduction absolue (mg/dl)	Réduction relative (%)
CETP inhibiteurs												
dal- PLAQUE	75	-5.4	-7.2	46	11	24	148	4.4	3.0	128	1.2	0.96
dal-VESSEL	82	-3.4	-4.3	39	12	31	153	4.1	2.8	162	-21	-14
DEFINE	82	-30	-36	40	56	139	151	24	16	128	-6.8	-5.3
ILLUMINATE	80	-22	-28	49	34	69	157	7.2	5.3	127	-11	-8.6
ILLUSTRATE	83	-18	-21	47	29	64	158	8.6	5.4	122	-8.4	-6.8

Tableau 13 Survenue d'évènements coronariens et risque relatif

Etude	Traitement	Sujets (Nb)	Décès coronarien (Nb)	Infarctus du myocarde non mortel (Nb)	Critère combiné (Nb)	Risque relatif [IC 95 %]
Statines						
4S	Simvastatine	2221	111	353	464	0.67 [0.61-0.74]
	Placebo	2223	189	502	691	
A to Z	Simvastatine	2265	83	151	234	0.87 [0.74-1.03]
	Placebo	2232	109	155	264	
ASPEN	Atorvastatine	252	14	21	35	0.70 [0.47-1.04]
	Placebo	253	18	32	50	
AVERT	Atorvastatine	164	1	2	3	0.65 [0.16-2.67]
	Traitement standard	177	1	4	5	
CARE	Pravastatine	2081	96	135	212	0.77 [0.65-0.91]
	Placebo	2078	119	173	274	
CCAIT	Lovastatine	165	2	5	7	1.01 [0.36-2.80]
	Placebo	166	1	6	7	
CCSPS	Xuezhikang	772	49	19	68	0.62 [0.47-0.82]
	Placebo	758	68	40	108	
CIS	Simvastatine	129	1	1	2	0.28 [0.059-1.31]
	Placebo	125	2	5	7	
COLIVICCHI	Atorvastatine	40	3	4	7	0.65 [0.28-1.51]
	Traitement standard	41	4	7	11	
FATS	Lovastatine + Colestipol	38	1	1	2	4.00 [0.19-85]
	Placebo	46	0	0	0	
FLORIDA	Fluvastatine	265	2	21	23	1.08 [0.62-1.90]
	Placebo	275	9	13	22	
HPS	Simvastatine	10269	587	357	444	0.74 [0.68-0.80]
	Placebo	10267	707	574	585	

Tableau 13 (suite) Survenue d'évènements coronariens et risque relatif

Etude	Traitement	Sujets (Nb)	Décès coronarien (Nb)	Infarctus du myocarde non mortel (Nb)	Critère combiné (Nb)	Risque relatif [IC 95 %]
IDEAL	Atorvastatine (Test)	4439	175	267	463	0.89 [0.78-1.01]
	Simvastatine (Contrôle)	4449	178	321	411	
LCAS	Fluvastatine	156	nr	nr	20	0.67 [0.40-1.13]
	Placebo	163	nr	nr	31	
LIPID	Pravastatine	4512	287	336	557	0.78 [0.70-0.86]
	Placebo	4502	373	463	715	
LIPS	Fluvastatine	844	13	29	42	0.69 [0.47-1.01]
	Placebo	833	24	36	60	
LISA	Fluvastatine	187	2	0	2	0.38 [0.075-1.94]
	Placebo	178	4	1	5	
MAAS	Simvastatine	193	4	9	13	1.58 [0.67-3.73]
	Placebo	188	5	3	8	
MAKUUCHI	Pravastatine	152	4	1	5	0.62 [0.21-1.86]
	Traitement standard	151	4	4	8	
MARS	Lovastatine	93	nr	nr	14	0.80 [0.41-1.56]
	Placebo	80	nr	nr	15	
MUSASHI	Statine	237	2	3	5	5.14 [0.61-44]
	Traitement standard	244	1	0	1	
PLAC I	Pravastatine	206	3	7	10	0.52 [0.25-1.08]
	Placebo	202	3	16	19	
PLAC II	Pravastatine	75	nr	nr	4	0.40 [0.13-1.24]
	Placebo	76	nr	nr	10	
PROSPER	Pravastatine	2891	94	222	292	0.81 [0.69-0.94]
	Placebo	2913	122	254	356	

Tableau 13 (suite) Survenue d'évènements coronariens et risque relatif

Etude	Traitement	Sujets (Nb)	Décès coronarien (Nb)	Infarctus du myocarde non mortel (Nb)	Critère combiné (Nb)	Risque relatif [IC 95 %]
PROVE IT	Atorvastatine (Test)	2099	23	138	151	0.87 [0.70-1.07]
	Pravastatine (Contrôle)	2063	29	152	171	
REGRESS	Pravastatine	450	3	7	10	0.57 [0.26-1.22]
	Placebo	434	5	12	17	
REVERSAL	Atorvastatine (Test)	327	1	4	5	0. 62 [0.21-1.89]
	Pravastatine (Contrôle)	327	1	7	8	
SAGE	Atorvastatine (Test)	446	4	16	20	0.77 [0.44-1.35]
	Pravastatine (Contrôle)	445	10	16	26	
SCAT	Simvastatine	230	7	10	17	1.31 [0.65-2.63]
	Placebo	230	4	9	13	
SEARCH	Simvastatine 80 mg (Test)	6031	447	397	844	0.94 [0.86-1.02]
	Simvastatine 20 mg (Contrôle)	6033	439	463	902	
TNT	Atorvastatine 80 mg (Test)	4995	101	243	334	0.80 [0.69-0.92]
	Atorvastatine 10 mg (Contrôle)	5006	127	308	418	
Fibrates						
ACCORD	Fenofibrate + statine	2765	99	173	272	0.90 [0.77-1.05]
	Placebo+ statine	2753	114	186	300	
BECAIT	Bezafibrate	42	2	1	3	0.70 [0.17-2.92]
	Placebo	39	0	4	4	
BIP	Bezafibrate	1548	95	150	245	0.94 [0.80-1.10]
	Placebo	1542	88	172	260	

Tableau 13 (suite) Survenue d'évènements coronariens et risque relatif

Etude	Traitement	Sujets (Nb)	Décès coronarien (Nb)	Infarctus du myocarde non mortel (Nb)	Critère combiné (Nb)	Risque relatif [IC 95 %]
DAIS	Fenofibrate	207	-	9	9	0.76 [0.33-7.78]
	Placebo	211	-	12	12	
HHS	Gemfibrozil	311	14	21	35	1.49 [0.91-2.44]
	Placebo	317	17	7	24	
LEADER	Bezafibrate	783	64	26	90	0.81 [0.60-1.08]
	Placebo	785	65	46	111	
VAHIT	Gemfibrozil	1264	93	146	219	0.80 [0.68-0.94]
	Placebo	1267	118	184	275	
Niacine						
AFREGS	Niacine + Gemfibrozil + cholestyramine	71	0	0	0	0.51 [0.018-15]
	Placebo	72	1	0	1	
AIM-HIGH	Niacine + Simvastatine ± Ezétimibe	1718	20	92	112	1.04 [0.81-1.35]
	Placebo + Simvastatine ± Ezétimibe	1696	26	80	106	
ARBITER-2	Niacine + Statine	87	1	2	3	0.69 [0.16-2.99]
	Placebo + Statine	80	2	2	4	
ARBITER-6	Niacine	160	1	1	2	0.26 [0.056-1.20]
	Ezétimibe	165	5	3	8	
CLAS I	Niacine + Colestipol	94	0	1	1	0.20 [0.024-1.68]
	Placebo	94	1	4	5	
FATS	Niacine + Colestipol	36	0	0	0	1.0 [0.021-49]
	Placebo	46	0	0	0	
HATS	Niacine + Simvastatine	38	0	1	1	0.20 [0.025-1.63]
	Placebo	38	1	4	5	

Tableau 13 (fin) Survenue d'évènements coronariens et risque relatif

Etude	Traitement	Sujets (Nb)	Décès coronarien (Nb)	Infarctus du myocarde non mortel (Nb)	Critère combiné (Nb)	Risque relatif [IC 95 %]
CETP inhibiteurs						
dal-PLAQUE[1]	Dalcetrapib	64	0	1	1	0.52 [0.049-5.55]
	Placebo	66	2	0	2	
dal-VESSEL[1]	Dalcetrapib	232	0	2	2	0.50 [0.094-2.73]
	Placebo	234	1	3	4	
DEFINE[1]	Anacetrapib	811	4	6	10	0.99 [0.42-2.38]
	Placebo	812	1	9	10	
ILLUMINATE	Torcetrapib + Atorvastatine	7533	40	142	179	1.22 [0.98-1.52]
	Placebo+ Atorvastatine	7534	33	118	147	
ILLUSTRATE	Torcetrapib + Atorvastatine	591	1	13	14	0.83 [0.41-1.67]
	Placebo + Atorvastatine	597	1	16	17	

(1) : Dans les études dal-Plaque, dal-Vessel et DEFINE, l'utilisation concomitante de statines était autorisée.

Tableau 14 Risque relatif coronarien et profil lipidique

Classe	LDL-C			HDL-C			Total cholestérol			Triglycérides			RR pondéré
	Valeur de base (mg/dl)	Réduction absolue (mg/dl)	Réduction relative (%)	Valeur de base (mg/dl)	Réduction absolue (mg/dl)	Réduction relative (%)	Valeur de base (mg/dl)	Réduction absolue (mg/dl)	Réduction relative (%)	Valeur de base (mg/dl)	Réduction absolue (mg/dl)	Réduction relative (%)	
Toutes [1] (k=44 études, n=107276 sujets)	152 [87;196]	-37 [-77;3.0]	-24 [-44;0.10]	39 [31;46]	5.11 [-1.2;14]	13 [-3.0;36]	229 [154;275]	-43 [-84;6.0]	-19 [-32;3.73]	175 [138;216]	-44 [-91;-2.6]	-24 [-50;-1.43]	0.81 [0.67-0.94]
Statines (k=31 études, n=94196 sujets)	155 [131;196]	-45 [-77;-20]	-29 [-44;-16]	41 [35;47]	1.7 [-1.2;3.4]	4.2 [-3.0; 9.2]	233 [202;275]	-53 [-84;-25]	-22 [-32;-12]	165 [133;201]	-26 [-52;-2.29]	-15 [-29;-1.4]	0.79 [0.67-0.94]
Fibrates (k=6 études, n=8629 sujets)	172 [130;185]	-4.6 [-13;-2.4]	-2.9 [-9.9;1.3]	36 [34;46]	3.2 [2.3;4.0]	8.2 [5.7;8.6]	257 [215;267]	-8.3 [-10;-7.6]	-21 [-23;-16]	210 [183;229]	-62 [-71;-44]	-34 [-38;-23]	0.87 [0.80-0.94]

Toutes [1] : incluent les statines, fibrates et niacine. Pour les lipides, la moyenne et [percentile 5-percentile 95] sont reportés. Le calcul du risque relatif est pondéré par l'inverse de la variance du logarithme népérien du risque relatif propre à chaque étude. Cela répond à l'hypothèse que la fréquence des deux types d'évènements, changement des paramètres lipidiques et survenue d'un évènement coronarien est fondamentalement différente. Moins de sujets sont nécessaires pour déterminer l'effet de la molécule sur le profil lipidique, et donc le poids relatif des grandes études par rapport aux plus petites est réduit.

Tableau 14 (suite et fin) Risque relatif coronarien et profil lipidique

Classe	LDL-C			HDL-C			Total cholestérol			Triglycérides			RR pondéré
	Valeur de base (mg/dl)	Réduction absolue (mg/dl)	Réduction relative (%)	Valeur de base (mg/dl)	Réduction absolue (mg/dl)	Réduction relative (%)	Valeur de base (mg/dl)	Réduction absolue (mg/dl)	Réduction relative (%)	Valeur de base (mg/dl)	Réduction absolue (mg/dl)	Réduction relative (%)	
Niacine (k=7 études, n=4451 sujets)	139 [83-190]	-37 [-65;8.4]	-25 [-38;3.3]	37 [31;45]	11 [7.0;16]	29 [20;36]	211 [147;270]	-38 [-55;10]	-17 [-26;6.9]	178 [129-202]	-61 [-91;-12]	-32 [-50;-6.98]	0.95 [0.26-1.04]
CETP (k=5 études, n=18491 sujets)	73.7;83.1	-30;-3.4	-36;-4.3	39;49	11;56	24;139	144;158	4.07;24	2.8;16	122;162	-21;1.2	-14;1.0	0.50;1.2

Les valeurs min-max sont reportées pour les CETP inhibiteurs.

6.3.3 Résultats des modélisations par méta-régression

6.3.3.1 Choix du modèle

La corrélation entre effet clinique et effet sur le critère intermédiaire pharmacodynamique a été réalisée en utilisant tout d'abord le changement relatif de la valeur lipidique d'intérêt puis le changement absolu.

Dans toutes les situations, la méta-régression semblait meilleure en utilisant le changement absolu entre les deux groupes de traitement en comparaison du changement relatif. Par exemple, les résultats de l'analyse univariée du risque relatif en fonction du changement de HDL-C sont :

- Pour le changement absolu en HDL-C :

Log RR= -0.195-0.014*abs (ΔHDL-C), R^2=0.02, p=0.36

- Pour le changement relatif en HDL-C :

LogRR= -0.206-0.003* %(ΔHDL-C), R^2=0.005, p=0.65

- Et pour le changement relatif en HDL-C avec une transformation log :

LogRR= -0.205-0.218*log[%(ΔHDL-C)], R^2=0.006, p=0.62 .

Aussi, le premier modèle a été conservé pour toutes les analyses.

6.3.3.2 Corrélation entre effet intermédiaire pharmacodynamique et effet clinique

La Figure 35 [**A**] représente le risque relatif coronarien en fonction du changement en HDL-C. La droite de régression avec son intervalle de confiance à 95 % a été tracée à partir des données incluant les statines, fibrates et niacine. Les données CETP ont été projetées. Le graphe a été ensuite répété sans les données CETP afin d'agrandir visuellement la base de données qui contribue à l'établissement de la droite de régression. Le graphe montre que la majorité des études résultent en un changement de HDL-C inférieur à 3 mg/dl, ce qui explique la faible variabilité dans cette zone. Ces études proviennent de la classe des statines qui sont repérables aisément par le code couleur rouge. Le risque coronarien semble décliner avec l'augmentation de HDL-C. Il est d'ailleurs intéressant de constater que le code couleur symbolisant la classe thérapeutique change avec l'augmentation de HDL-C. La dominante rouge cède ensuite la place à la couleur bleue puis verte et violette ce qui correspond à un changement moyen en HDL-C croissant pour les statines, fibrates, niacine et CETP de 1.7, 3.2, 11 et supérieur à 11 mg/dl, respectivement (Tableau 14). Cependant, le nombre et le poids des études diminuent lorsque le changement absolu en HDL-C augmente conduisant à une très grande incertitude quant à l'estimation de la droite de régression. Les CETP inhibiteurs révèlent eux une très grande hétérogénéité avec une tendance pour cette classe à se situer au-dessus de la droite de régression, vers la borne supérieure du risque relatif. Les résultats de la méta-régression n'ont pas montré d'association significative entre HDL-C et le risque coronarien (Tableau 15) (p=0.363, R^2=0.0202) ce qui est cohérent avec l'imprécision sur la droite de régression montrée par l'exploration graphique.

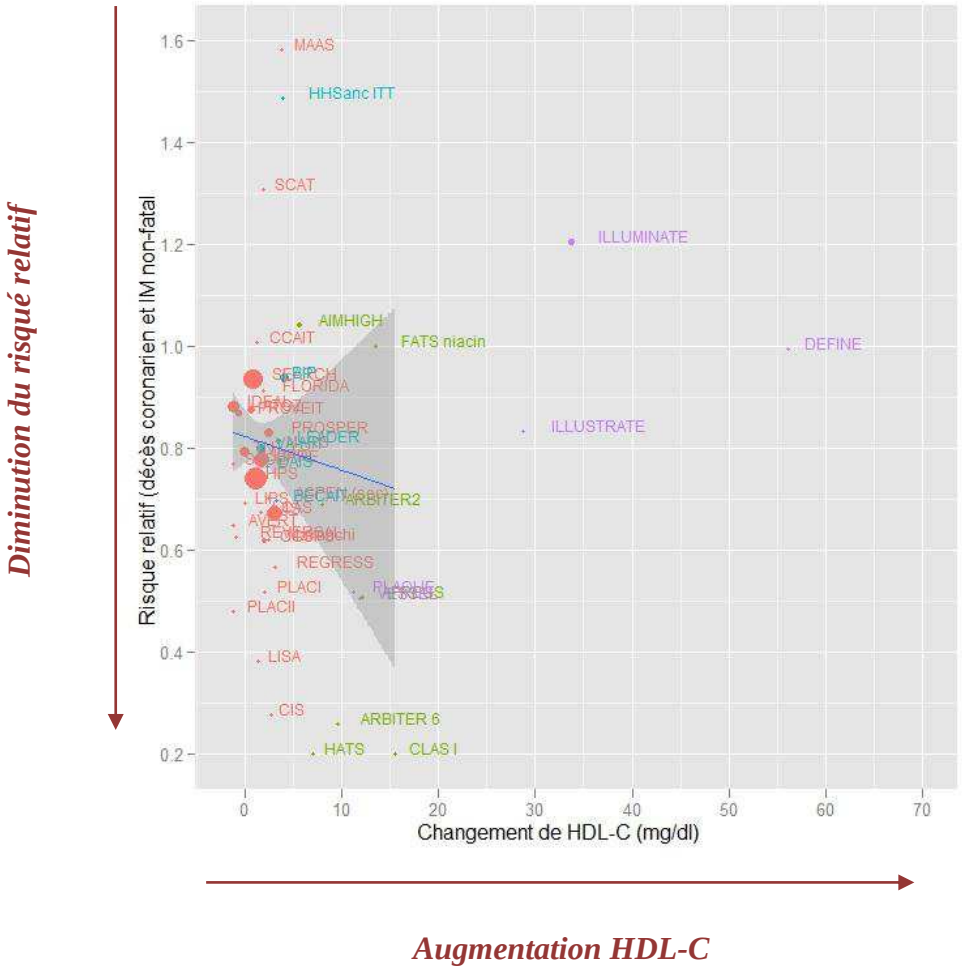
En revanche, la réduction du risque coronarien est associée significativement avec le changement de LDL-C (Tableau 15) ($p<0.001$). La réduction de LDL-C explique une part importante de l'hétérogénéité ($R^2= 0.335$) ce qui est très cohérent avec l'effet de la baisse de LDL-C sur la réduction d'évènements coronariens. La Figure 35[**B**] représente l'évolution du risque coronarien en fonction de la baisse de LDL-C. Le risque coronarien décroît sur l'ensemble de l'intervalle de changement de LDL-C avec une bonne précision liée aux larges études de morbi-mortalité conduites avec les statines. Cette figure montre de manière intéressante que les études de petite taille, malgré le manque de puissance lié à la taille de l'échantillon, se retrouvent majoritairement en-dessous de la droite de régression indiquant dans leur ensemble une tendance favorable de la baisse de LDL-C sur les évènements cardiovasculaires. Pour une réduction nulle de LDL-C, il semble exister une diminution du risque coronarien de l'ordre de 7.0 %, ce qui suggèrerait un effet bénéfique sur les évènements coronariens indépendant du LDL-C.

Nous avons voulu réitérer l'analyse de régression avec le changement en triglycérides pour évaluer le rôle de ce lipide dans la réduction du risque coronarien. L'association est non significative.

Figure 35 Risque relatif de survenue d'un évènement coronarien en fonction du changement absolu en HDL-C ou LDL-C

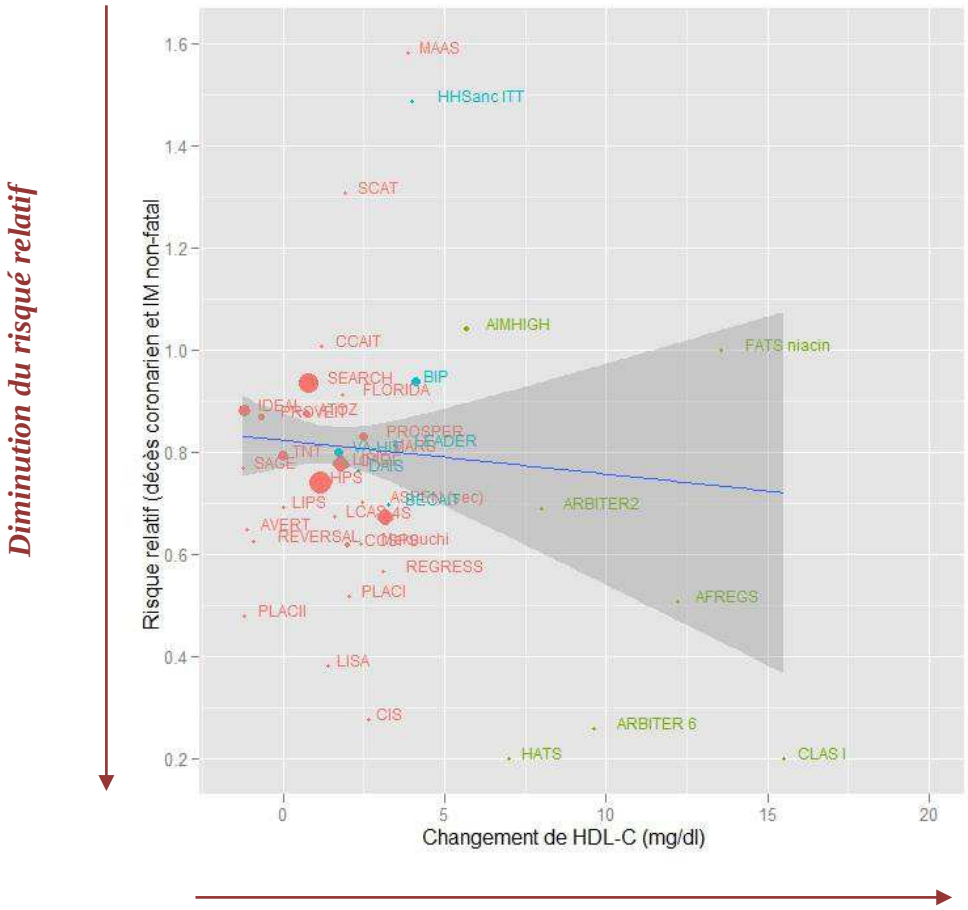
[A] En fonction de HDL-C

Avec données CETP projetées



Légende : Un code couleur est attribué à chaque classe thérapeutique : la couleur rouge pour les statines, la couleur bleu pour les fibrates, la couleur verte pour la niacine et la couleur violette pour les CETP inhibiteurs. La droite de régression et son intervalle de confiance à 95 % sont symbolisés par la ligne bleue et l'aire grise pleine autour de cette droite, respectivement. La taille de chaque point est proportionnelle à l'inverse de la variance du logarithme du risque relatif. La droite de régression a été déterminée à partir de la base de données incluant les études statines, fibrates, niacine. Les données CETP ont été projetées sur le graphe.

Sans données CETP projetées

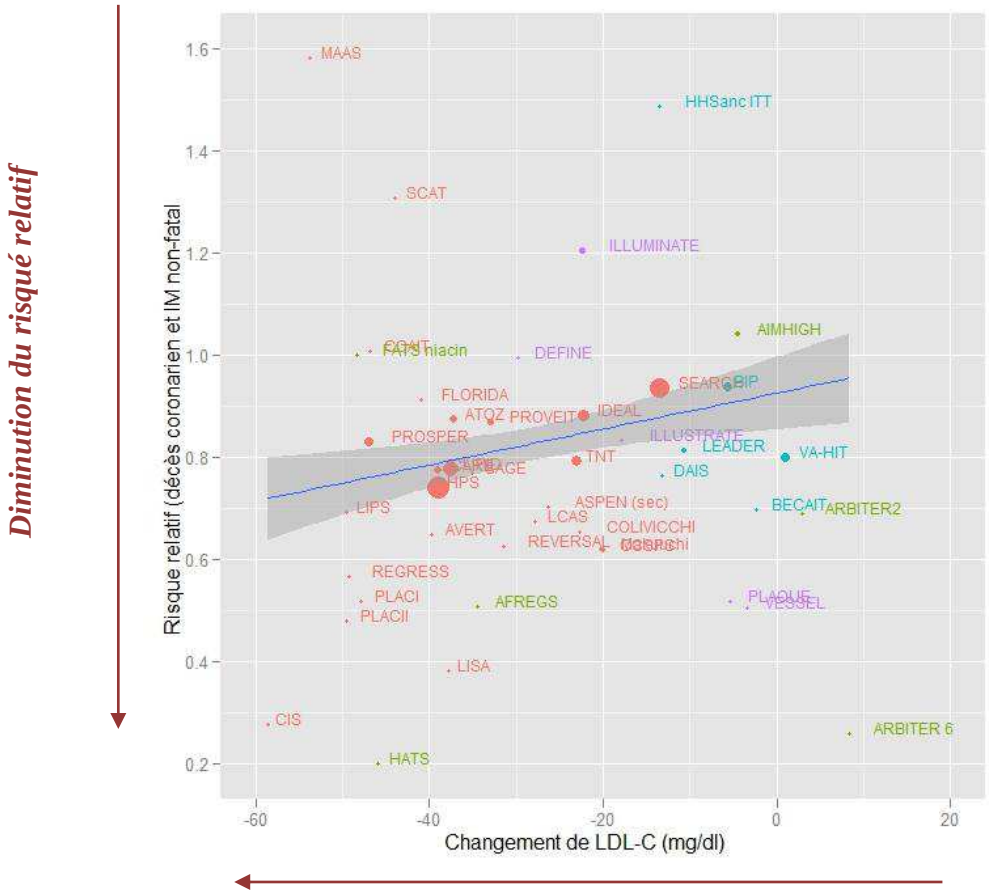


Augmentation HDL-C

Légende : Un code couleur est attribué à chaque classe thérapeutique : la couleur rouge pour les statines, la couleur bleu pour les fibrates, la couleur verte pour la niacine. La droite de régression et son intervalle de confiance à 95 % sont symbolisés par la ligne bleue et l'aire grise pleine autour de cette droite, respectivement. La taille de chaque point est proportionnelle à l'inverse de la variance du logarithme du risque relatif. La droite de régression a été déterminée à partir de la base de données incluant les études statines, fibrates, niacine.

[B] En fonction de LDL-C

Avec les données CETP projetées



Légende : Un code couleur est attribué à chaque classe thérapeutique : la couleur rouge pour les statines, la couleur bleu pour les fibrates, la couleur verte pour la niacine et la couleur violette pour les CETP inhibiteurs. La droite de régression et son intervalle de confiance à 95 % sont symbolisés par la ligne bleue et l'aire grise pleine autour de cette droite, respectivement. La taille de chaque point est proportionnelle à l'inverse de la variance du logarithme du risque relatif. La droite de régression a été déterminée à partir de la base de données incluant les études statines, fibrates, niacine. Les données CETP ont été projetées sur le graphe.

Tableau 15 Analyse de méta-régression sur les essais cliniques incluant les statines, fibrates et niacine

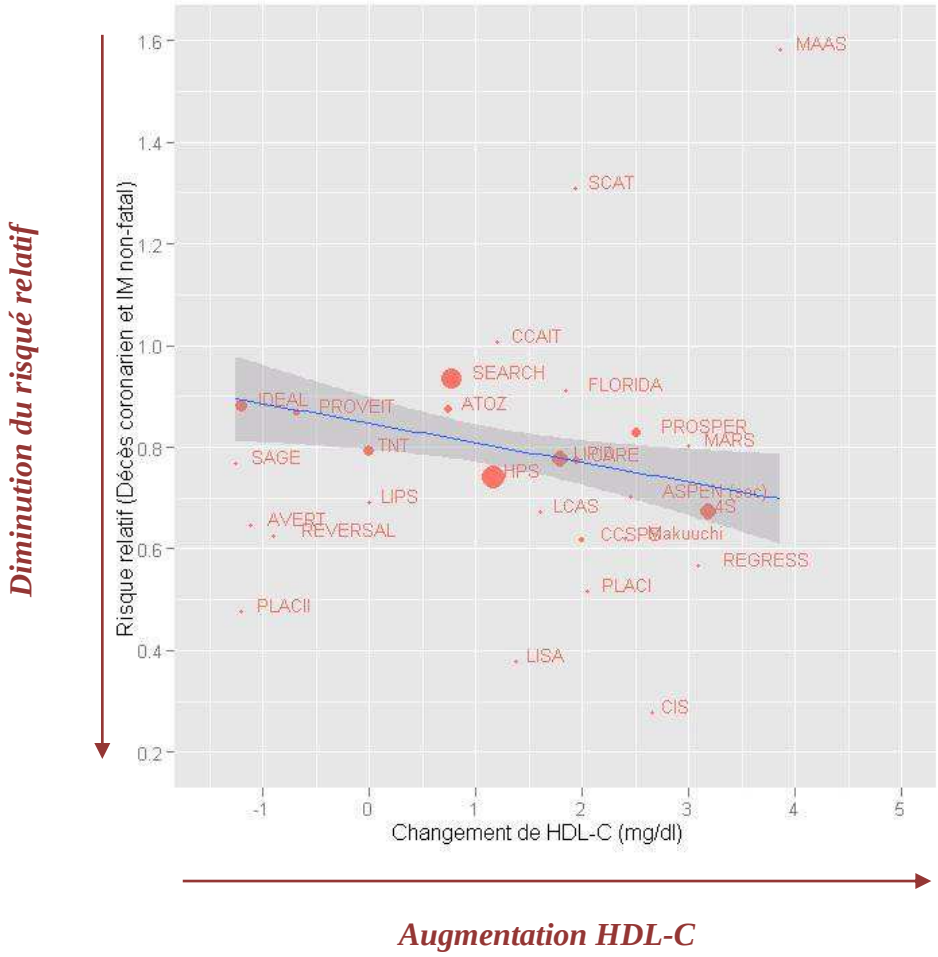
Méta-régression, prédicteur	Intercept (Erreur standard)	Paramètre fixé du modèle (Erreur standard)	p-valeur	Coefficient de determination R^2
Abs (ΔLDL-C)	-0.0727 (0.0362)	0.00456 (0.00099)	<0.001	0.335
Abs (ΔHDL-C)	-0.195 (0.0319)	-0.0139 (0.0151)	0.363	0.0202
Abs (ΔTG)	-0.232 (0.0568)	-0.000633 (0.00219)	0.774	0.00210

Afin de déterminer l'influence de la classe thérapeutique sur les résultats de la méta-analyse, une méta-régression par classe thérapeutique a été conduite et ce pour les différents paramètres lipidiques.

6.3.3.3 Corrélation entre effet intermédiaire pharmacodynamique et effet clinique par classe thérapeutique

La Figure 36 représente l'évolution du risque relatif en fonction du changement de HDL-C pour la classe des statines et suggère que le risque coronarien décroit avec l'augmentation de HDL-C. L'analyse de méta-régression montre une corrélation statistiquement significative entre ces deux variables (p=0.0109). Les paramètres sont bien estimés et le changemenent en HDL-C explique une part importante de l'hétérogénéité (R^2=0.210) (Tableau 16, analyse univariée). Cependant l'interprétation de ce résultat doit prendre en compte la corrélation entre paramètres lipidiques. En effet, le changement de HDL-C et LDL-C ne sont pas indépendants et la corrélation entre augmentation de HDL-C et bénéfice coronarien pourrait-être partiellement imputée à LDL-C, indirectement. L'association entre modification de HDL-C et réduction de survenue des évènements coronariens disparaît lorsque nous procédons à un ajustement sur le niveau de changement de LDL-C ce qui sous-entend que la variabilité entre les études est expliquée presque exclusivement par le changement en LDL-C (Tableau 16, analyse bivariée). Le changement en LDL-C explique une part très importante de l'hétérogénéité (R^2=0.400).

Figure 36 **Risque relatif de survenue d'un évènement coronarien en fonction du changement absolu en HDL-C pour les statines**



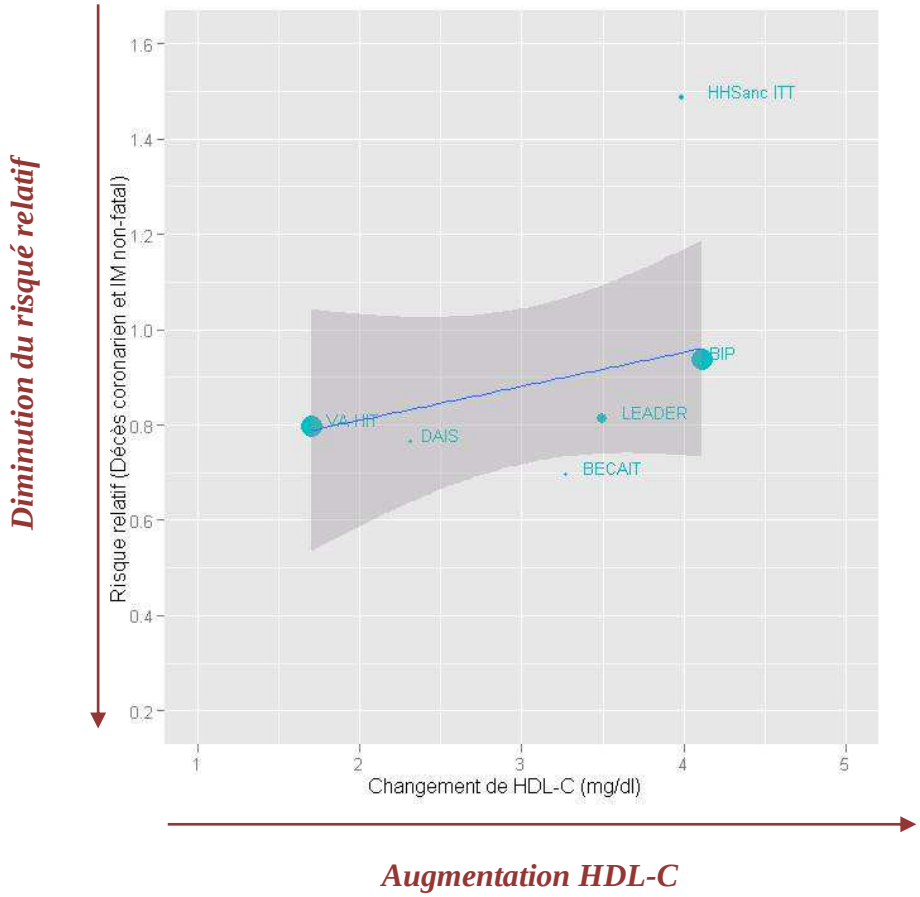
Légende : La droite de régression et son intervalle de confiance à 95 % sont symbolisés par la ligne bleue et l'aire grise pleine autour de cette droite, respectivement. La taille de chaque point est proportionnelle à l'inverse de la variance du logarithme du risque relatif.

Tableau 16 Analyse de méta-régression pour la classe des statines

Méta-régression, prédicteur	Intercept (Erreur standard)	Paramètre fixé du modèle (Erreur standard)	p-valeur	Coefficient de determination R^2
Statines (k=31)				
	Univariée			
Abs (ΔLDL-C)	-0.0444 (0.0464)	0.00522 (0.00119)	0.0001	0.400
Abs (ΔHDL-C)	-0.169 (0.0315)	-0.0499 (0.0183)	0.0109	0.210
Abs (ΔTG)	-0.1251 (0.0925)	0.00518 (0.00430)	0.239	0.0528
	Bivariée			
Abs (ΔLDL-C)	-0.0431 (0.0508)	0.00525 (0.00176)	0.0061	0.405
Abs (ΔHDL-C)		-0.0000186 (0.0233)	0.999	

Pour les fibrates, l'exploration graphique (Figure 37) suggère que le risque relatif est stable pour le changement de HDL-C observé dans cette classe, ce qui est cohérent avec la faible amplitude de modification des taux de HDL-C. En outre le nombre limité d'études ne permet pas de déterminer avec précision le risque relatif en fonction de la baisse de HDL-C. L'analyse de méta-régression univariée ne met pas en évidence de corrélation entre la modification de HDL-C et la réduction des évènements cardiovasculaires (Tableau 17). Il a été recherché si un autre paramètre lipidique pourrait expliquer la baisse d'évènements coronariens observé avec les fibrates (Tableau 14), cette classe thérapeutique ayant un effet favorable sur l'ensemble du profil lipidique. Le modèle ne montre pas d'effet du changement de LDL-C ou des TG sur la réduction du risque coronarien. Lorsque l'étude ACCORD est ajoutée à la base de données de méta-analyse, les résultats restent similaires (Annexe 7).

Figure 37 Risque relatif de survenue d'un évènement coronarien en fonction du changement absolu en HDL-C pour les fibrates



Légende : La droite de régression et son intervalle de confiance à 95 % sont symbolisés par la ligne bleue et l'aire grise pleine autour de cette droite, respectivement. La taille de chaque point est proportionnelle à l'inverse de la variance du logarithme du risque relatif.

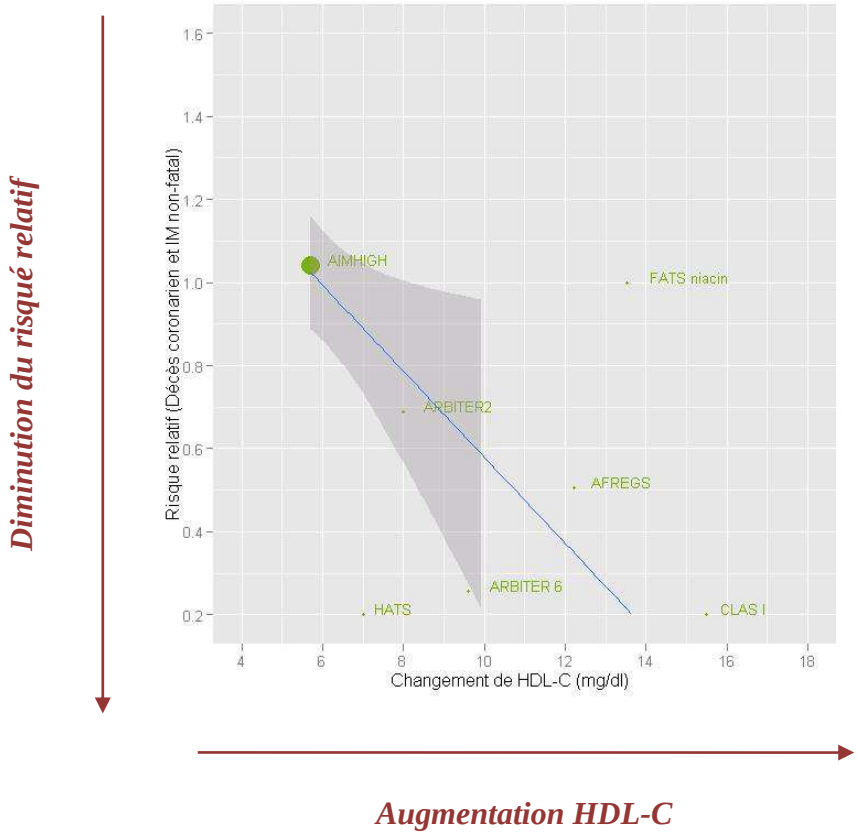
Tableau 17 Analyse de méta-régression pour la classe des fibrates

Méta-régression, prédicteur	Intercept (Erreur standard)	Paramètre fixé du modèle (Erreur standard)	p-valeur	Coefficient de determination R^2
Fibrates (k=6)				
	Univariée			
Abs (ΔHDL-C)	-0.3672 (0.151)	0.0768 (0.0467)	0.175	0.403
Abs (ΔLDL-C)	-0.199 (0.0755)	-0.0154 (0.0119)	0.265	0.295
Abs (ΔTG)	-0.0518 (0.232)	0.00185 (0.00498)	0.729	0.0333

Pour la niacine, l'analyse graphique exploratoire Figure 38**[A]** montre que le risque coronarien décroît fortement pour une augmentation comprise entre 6 et 14 mg/dl. Cette forte décroissance semble exclusivement reliée à l'étude AIM-HIGH, large étude randomisée non significative. Les autres études sont de taille plus modestes et lorsque elles sont prises dans leur ensemble ne semblent pas indiquer une tendance claire Figure 38**[B]**. L'analyse univariée de méta-régression montre une association statistiquement significative entre l'augmentation de HDL-C et la réduction du risque coronarien (Tableau 18) (p=0.0385). Le changement en HDL-C explique une part très importante de l'hétérogénéité (R^2=0.609). Le modèle de régression prédit une réduction du risque relatif de 80 % quand HDL-C varie de 5 à 15 mg/dl. Cependant, comme le suggère l'analyse graphique, cette corrélation est très fortement dominée par l'étude AIM-HIGH. Lorsque cette étude est exclue de l'analyse de méta-régression, la corrélation entre risque coronarien et changement en HDL-C n'est plus démontrée (Tableau 18).

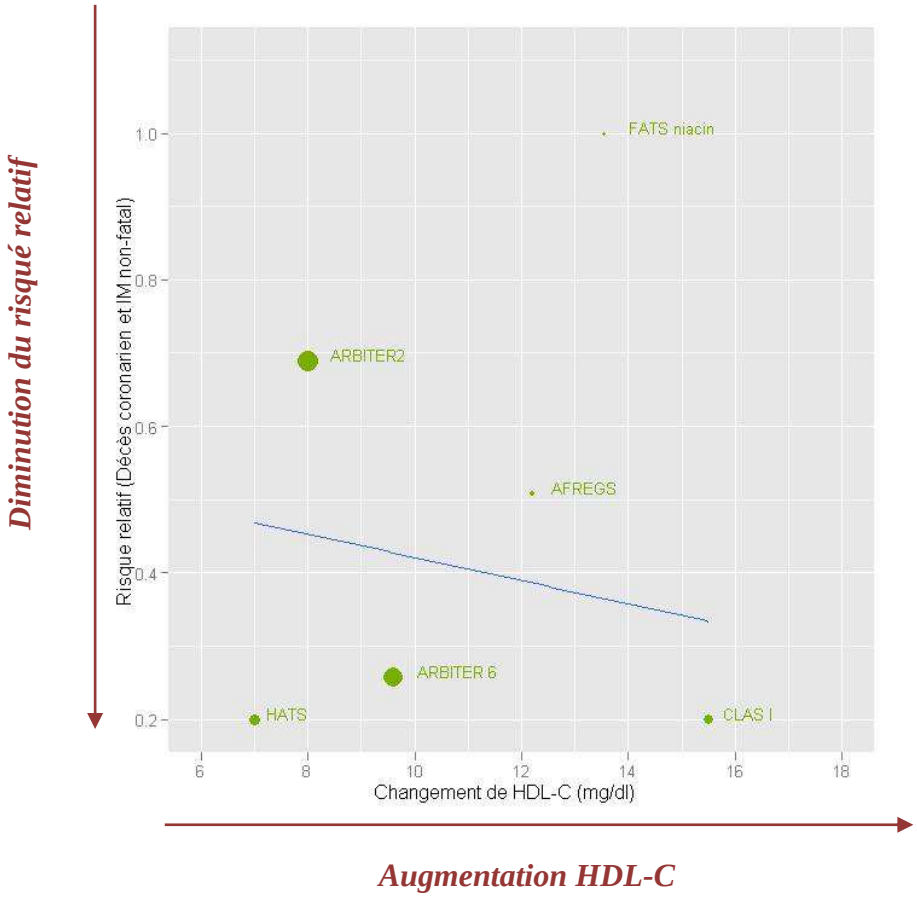
Figure 38 Risque relatif de survenue d'un évènement coronarien en fonction du changement absolu en HDL-C pour la niacine

[A] Avec l'étude AIM-HIGH



Légende : La droite de régression et son intervalle de confiance à 95 % sont symbolisés par la ligne bleue et l'aire grise pleine autour de cette droite, respectivement. La taille de chaque point est proportionnelle à l'inverse de la variance du logarithme du risque relatif.

[B] Sans l'étude AIM-HIGH



Légende : La droite de régression est symbolisée par la ligne bleue et l'aire grise pleine autour de cette droite, respectivement. La taille de chaque point est proportionnelle à l'inverse de la variance du logarithme du risque relatif.

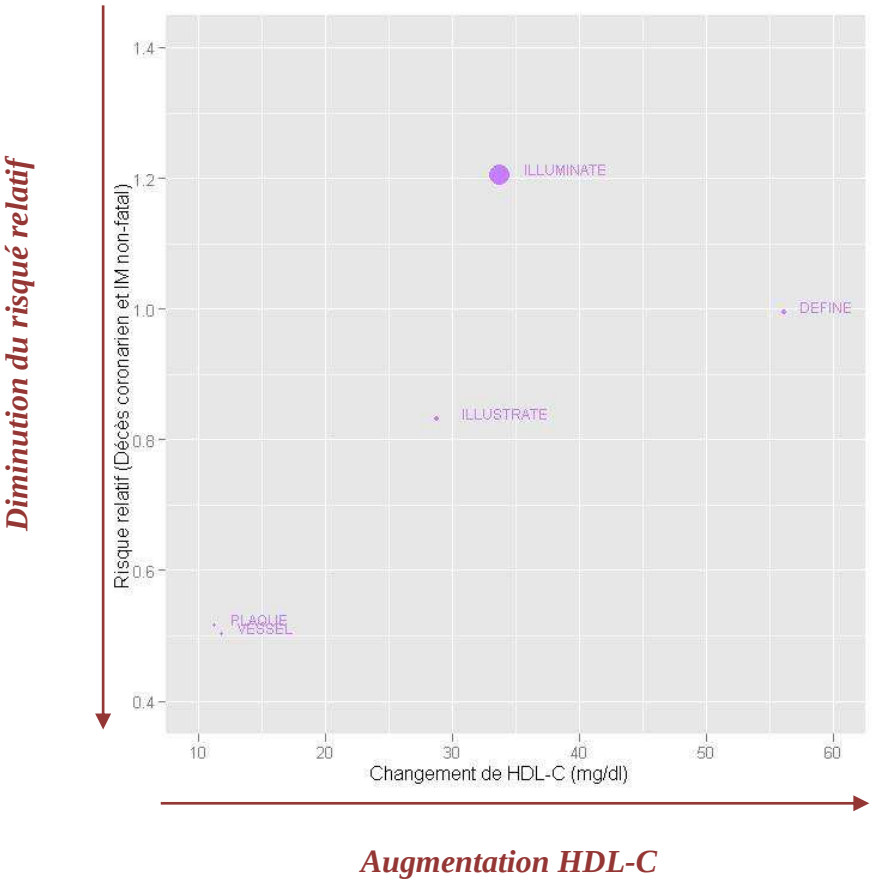
Tableau 18 Analyse de méta-régression pour la niacine

Méta-régression, prédicteur	Intercept (Erreur standard)	Paramètre fixé du modèle (Erreur standard)	p-valeur	Coefficient de determination R^2
	Niacine (k=7)			
	Univariée			
Abs (ΔLDL-C)	0.0519 (0.154)	0.0194 (0.0140)	0.225	0.277
Abs (ΔHDL-C)	1.0672 (0.414)	-0.185 (0.0663)	0.0385	0.609
Abs (ΔTG)	0.229 (0.711)	0.00834 (0.0203)	0.698	0.0327
Analyse de sensibilité en excluant l'étude AIM-HIGH Niacine (k=6)				
Abs (ΔLDL-C)	-0.887 (0.302)	0.00792 (0.00893)	0.425	0.164
Abs (ΔHDL-C)	-0.559 (1.00366)	-0.0470 (0.0974)	0.654	0.0550
Abs (ΔTG)	-0.841 (0.483)	0.00508 (0.0110)	0.668	0.0508

Au total, en comparant les trois classes pharmacologiques, les droitesde régression ne sont pas parallèles suggérant qu'un changement identique de HDL-C pourrait influencer le risque relatif d'évènements coronariens de manière dissemblable parce-que induit par des molécules à mécanisme d'action différent. L'analyse de méta-régression montre en effet une corrélation significative en univariée entre la survenue d'un évènement coronarien et un changement de HDL-C pour les statines et la niacine contrastant avec une absence d'association des deux variables pour les fibrates.

Puisque le modèle de régression ne montre pas d'association entre le changement de HDL-C et la réduction du risque coronarien, il ne peut pas être utilisé pour évaluer l'effet attendu pour les CETP inhibiteurs. L'examen de la Figure 39 montre que les résultats sont très hétérogènes. L'arrêt récemment annoncé de dalcetrapib pour futilité suggèrerait que cette classe thérapeutique ne modifierait pas le risque résiduel, la majorité des études conduites jusqu'à présent montrant un risque relatif coronarien de l'ordre de 1 (Figure 39). Cependant, deux arguments sont à prendre en compte : l'effet délétère de torcetrapib (RR=1.25) serait probablement classe indépendant et dalcetrapib n'augmente que modérément HDL-C (RR attendu de l'ordre de 1 pour une augmentation de l'ordre de 26.4 %). Nous ne pouvons donc pas exclure qu'une augmentation marquée de HDL-C puisse modifier favorablement le risque coronarien. Les résultats du large essai de morbidité mortalité initié avec Anacetrapib (ReVEAL) apporteront une réponse définitive sur les CETP inhibiteurs.

Figure 39 **Risque relatif de survenue d'un évènement coronarien en fonction du changement absolu en HDL-C pour les inhibiteurs de la CETP**



Légende : La taille de chaque point est proportionnelle à l'inverse de la variance du logarithme du risque relatif.

Ainsi parce-que une corrélation n'a pu être démontrée entre le changement en HDL-C et le log du risque relatif et qu'en outre la signification d'un tel changement puisse être classe dépendante, il ne semble pas possible de dériver un modèle et de l'appliquer à la prédiction du risque relatif pour les CETP inhibiteurs.

6.3.4 Discussion

Les statines, fibrates et niacine augmentent en moyenne les taux de HDL-C de 4.2, 8.3 et 29 %, respectivement. Sous l'hypothèse que HDL-C est un prédicteur indépendant de risque de survenue d'un évènement coronarien, combiner les trois classes pharmacologiques permet de couvrir une échelle de changement en HDL-C assez large pour étudier la variation de cette variable sur la survenue d'évènements coronariens.

La méta-analyse n'a pas montré d'association significative entre le log du risque relatif et la modification des taux plasmatiques de HDL-C. Ce résultat pourrait tout d'abord s'expliquer par le nombre des études statines qui représentent 70 % des essais cliniques inclus, accompagné d'un changement très modeste du paramètre lipidique. Cependant

une analyse de sensibilité évaluant le rôle de la classe thérapeutique sur ces résultats ne met pas en évidence une association du risque avec le changement en HDL-C. Cette analyse par sous-groupe révèle que la corrélation entre le niveau de changement en HDL-C et la réduction du risque peut être classe dépendante, mettant en question la possibilité de prédire le bénéfice cardiovasculaire à partir du changement de HDL-C induit pharmacologiquement.

Pour les statines, le rôle de l'augmentation de HDL-C à côté de celui de la diminution de LDL-C sur la réduction d'évènements coronariens a été débattu [40, 47, 67, 88, 175]. Il ressort de notre méta-analyse que le bénéfice sur les évènements cardiovasculaire est expliqué principalement par la réduction des LDL-C. Les fibrates ont un effet bénéfique, bien que modeste, sur la réduction des évènements cardiovasculaires. Ceci est en accord avec une méta-analyse précédente où le risque coronarien était réduit de 13 % (RR=0.87 [0.81-0.93]) [50, 182]. Cependant notre analyse ne met pas en évidence le rôle de la modification du profile lipidique comme prédicteur du bénéfice coronarien. Les fibrates comme les statines ont des effets pléiotropes qui pourraient expliquer cette discordance. Par exemple, des analyses post-hoc ont avancé le rôle anti-inflammatoire des statines reflété par l'abaissement de la protéine-C dans la réduction du risque cardiovasculaire [305]. Pour la niacine, l'association significative entre le log du risque coronarien et le changement des taux de HDL-C est dominée par l'étude AIM-HIGH. Cette large étude ne montre pas de bénéfice sur la morbidité et mortalité coronarienne pour un changement de HDL-C de 18 %, alors que les études de taille plus petites tendraient à suggérer un effet bénéfique pour un changement relatif de 29 % [49, 107].

En accord avec ces résultats, l'étude dal-OUTCOME a été récemment terminée pour futilité [245]. Dans cet essai thérapeutique, nous anticipons un changement de HDL-C moyen en comparaison du groupe contrôle de 26.4 % [P5-P95 : 20.7-31.9 %]. Notre analyse suggère une faible probabilité de succès d'anacetrapib qui est actuellement évalué sur des critères de morbidité-mortalité dans l'étude REVEAL [289]. Cependant un succès de la molécule indiquerait qu'une valeur seuil soit à atteindre pour mettre en évidence un bénéfice clinique.

L'intérêt de cette méta-analyse est de porter sur des sujets en prévention secondaire qui représentent la population cible des larges essais cliniques de phase III. En outre, l'éligibilité des essais randomisés, contrôlés et de durée supérieure à un an optimisent la puissance de la méta-régression. Toutefois, il existe un certain nombre de limitations. Il est possible que certaines études répondant aux critères d'inclusion n'aient pas été prises en compte. D'autres limitations inhérentes à la méthodologie sont à signaler dont la plus importante est l'agrégation de données qui rend plus difficile les analyses par sous-groupe.

En conclusion, cette méta-analyse ne montre pas d'association entre la modification des taux de HDL-C et la survenue d'évènements coronariens pour un changement inférieur ou égal à 30 %. D'autre part l'influence de la classe thérapeutique sur la corrélation entre ces deux variables suggère que HDL-C ne pourrait pas être utilisé comme un prédicteur du risque coronarien.

7. DISCUSSION GÉNÉRALE

Les études épidémiologiques ont montré qu'un taux élevé de HDL-C est associé avec une réduction du risque cardiovasculaire. HDL-C a donc été identifié comme un facteur de risque indépendant et est inclus dans la plupart des estimateurs de risque dont Framingham et une version récente de SCORE. Les analyses en sous-groupe de larges essais d'intervention ont abondé dans le même sens concluant qu'une partie du bénéfice clinique sous statine [369] ou fibrates [296] pouvait être attribuée au changement de HDL-C. Les éléments paraissaient suffisamment importants et solides pour initier des essais de morbidité et mortalité cardiovasculaire évaluant les inhibiteurs de la protéine de transfert des esters de cholestérol sur la modification du profil lipidique principalement, les études d'imagerie étant conduites en parallèle des essais de phase III.

Nous avons analysé la relation entre les concentrations de dalcetrapib, un CETP modulateur et l'augmentation de HDL-C. A la dose testée en phase III, nous anticipons une hausse moyenne de HDL-C de 26.4 % par rapport au placebo avec le 5ème percentile (P5) et 95ème percentile (P95) autour de la moyenne estimés à 20.7 % et 31.9 %, respectivement, est anticipée an phase III. Nous avons cherché à prédire l'impact de cette augmentation sur le risque cardiovasculaire. Ainsi une revue de la littérature a été conduite afin de quantifier la relation entre le changement de HDL-C et le risque coronarien. Quarante-neuf études pour un total de 125 767 patients ont été inclues dans l'analyse de méta-régression. Les résultats suggèrent qu'il n'existe pas d'association entre HDL-C et une réduction du bénéfice cardiovasculaire pour une augmentation de HDL-C observée jusqu'à 36 % (ou 14 mg/dl ce qui signifie une mesure de HDL-C sous traitement jusqu'à 45-60 mg/dl). Ceci est en accord avec la terminaison récente de l'étude dal-OUTCOME annoncée le 7 mai 2012 pour futilité. Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées : les statines stabiliseraient la plaque et/ou permettraient d'atteindre des taux bas de LDL-C de l'ordre de 70 mg/dl en dessous-duquel les études épidémiologiques suggèrent une stabilisation du risque cardiovasculaire. D'autre part, il est possible que le changement en HDL-C induit par la niacine [7, 8] ou dalcetrapib soit trop modeste lorsque la fonctionnalité de HDL-C est préservée (par contraste à une fonctionnalité stimulée). Ainsi l'on pourrait envisager une valeur seuil de HDL-C à atteindre pour observer un bénéfice. Les études épidémiologiques ont montré que le bénéfice optimal est attendu pour des taux plasmatiques de HDL-C supérieur à 60 mg/dl [113]. Les études génétiques conduites sur les sujets déficients en CETP [249, 386] et les analyses par sous-groupe des études ILLUMINATE et ILLUSTRATE [22, 263] vont dans le même sens. A cet égard les résultats des études HPS2-THRIVE (Niacine à libération prolongée à haute dose, NCT00461630, Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events [351]) et ReVEAL (Anacetrapib 100 mg, NCT01252953, The Randomized EValuation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification [289]) sont très attendus. Dans ces essais une augmentation entre 30 et 138.8 % de HDL-C est anticipée. Si ces études ne montrent pas de bénéfice sur la morbidité et mortalité cardiovasculaire, cela confirmerait que le risque résiduel chez les patients traités de façon optimale avec des statines est difficilement modifiable. Si ces études sont positives, cela indiquerait la nécessité d'augmenter les taux de manière ostentatoire pour obtenir une réduction supplémentaire du risque cardiovasculaire.

Au sein de la méta-analyse, l'analyse de sensibilité par sous-groupe a montré que la relation entre HDL-C et le risque coronarien est dépendant de la classe thérapeutique. En conséquence, HDL-C ne pourrait pas être utilisé comme un prédicteur indépendant du risque cardiovasculaire. HDL-C serait alors un marqueur de la maladie cardiovasculaire, avec des taux d'autant plus bas que la maladie est avancée ou que le nombre de facteurs associés est grand (ex. diabète, surpoids). Une autre hypothèse peut-être avancée : HDL-C a des effets athéroprotecteurs pléiotropes qui peuvent être modifiés inégalement par les différentes classes d'hypolipémiants. Ainsi les taux plasmatiques de HDL-C reflèteraient imparfaitement la fonctionnalité de HDL [90, 128, 328]. Dans ce sens, nous pouvons rappeler l'exemple du Probucol [191, 203, 387] qui semblerait ralentir l'athérosclérose malgré une baisse de HDL-C, ce qui pourrait-être être lié à une accélération du transport retour du cholestérol vers le foie, une stimulation des fonctions anti-inflammatoires et anti-oxydantes. De manière parallèle les sujets atteints de la mutation Apo-A1 Milano [33, 124, 133, 265, 327], ne semble pas avoir un risque d'athérosclérose majoré malgré une diminution des taux plasmatiques de HDL-C, ceci étant probablement corrélé à une stimulation de la fonctionnalité de HDL. L'amélioration ou la stimulation des propriétés fonctionnelles de HDL est un axe thérapeutique en cours d'évaluation.

En conclusion, cette thèse suggère que les taux plasmatiques de HDL-C ne peuvent pas être utilisés comme un prédicteur du risque vasculaire pour un changement de HDL-C observé jusqu'à +36 %. Les essais randomisés en cours éclaireront le rôle de HDL dans l'athérosclérose et la survenue d'évènements cardiovasculaires. Ils permettront d'indiquer si HDL doit dorénavant être considéré comme un marqueur de la maladie cardiovasculaire ou alternativement si une stimulation des fonctions athéroprotectrices de HDL et/ou l'atteinte de taux élevés de HDL-C réduiront davantage le risque résiduel

8. BIBLIOGRAPHIE

1. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. JAMA. 1988 Dec 16; 260(23):3456-60.

2. ACCORD trial group. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, Cuddihy R, Cushman WC, Genuth S, Grimm RH Jr, Hamilton BP, Hoogwerf B, Karl D, Katz L, Krikorian A, O'Connor P, Pop-Busui R, Schubart U, Simmons D, Taylor H, Thomas A, Weiss D, Hramiak I; Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial Lancet. 2010 Aug 7;376(9739):419-30. Epub 2010 Jun 30.

3. ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr, Probstfield JL, Cushman WC, Ginsberg HN, Bigger JT, Grimm RH Jr, Byington RP, Rosenberg YD, Friedewald WT. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. N Engl J Med. 2011 Mar 3;364(9):818-28.

4. Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. Heart. 2007 Aug;93(8):914-21. Epub 2007 Feb 3.

5. Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé. prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Paris : Afssaps ;2005

6. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global. Paris: Anaes; 2000.

7. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med. 2011 Dec 15;365(24):2255-67. Epub 2011 Nov 15.

8. AIM-HIGH Investigators. The role of niacin in raising high-density lipoprotein cholesterol to reduce cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and optimally treated low-density lipoprotein cholesterol Rationale and study design. The Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides: Impact on Global Health outcomes (AIM-HIGH). Am Heart J. 2011 Mar;161(3):538-543.e2. Epub 2011 Feb 2.

9. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. Jama 1987; 257: 2176-80.

10. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. Am Heart J. 1991 Jan;121(1 Pt 2):293-8.

11. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. Circulation. 1991 Jan;83(1):356-62

12. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodríguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. JAMA. 2008 Jul 9;300(2):197-208.

13. Assmann G, ed. Lipid Metabolism Disorders and Coronary Heart Disease. Munich: MMV Medizin Verlag, 1993.

14. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A et al. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experiences and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. Atherosclerosis. 1996; 124 (supplement):S11-S20.

15. Assmann G, et al. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. European Heart Journal. 1998: 19 (suppl M): M8-M14.

16. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. Eur Heart J 1998; 19 Suppl A: A2-11.

17. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. Circulation. 2002;105(3):310-5.

18. Austin MA, et al. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. American Journal of Cardiology. 1998; 81: 7B-12B.

19. Ballantyne CM, Miller M, Niesor EJ, Burgess T, Kallend D, Stein EA. Effect of Dalcetrapib plus pravastatin on lipoprotein metabolism and HDL composition and function in dyslipidemic patients: results of a phase IIb dose-ranging study. Am Heart J 2012;163:515–21.

20. Barter PJ, Brewer HB Jr, Chapman MJ, Hennekens CH, Rader DJ, Tall AR. Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003 Feb 1;23(2):160-7.

21. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B; ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. N Engl J Med. 2007 Nov 22;357(21):2109-22.

22. Barter P. Lessons learned from the investigation of Lipid Levels Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (ILLUMINATE) trial. Am J Cardiol 2009;104(Suppl.):10E-5E.

23. Barter P, Rye KA. Cholesteryl ester transfer protein inhibition to reduce cardiovascular risk: Where are we now? Trends Pharmacol Sci. 2011 Dec;32(12):694-9. Epub 2011 Nov 14.

24. Beal SL, Sheiner LB, Boeckmann AJ, Bauer RJ (Eds). 1989-2009. NONMEM Users Guides. Icon Development Solutions, Ellicott City, Maryland, USA.

25. Berchtold P, Berger M, Jörgens V, Daweke C, Chantelau E, Gries FA, Zimmermann H. Cardiovascular risk factors and HDL-cholesterol levels in obesity. Int J Obes. 1981;5(1):1-10.

26. Berchtold P, Jörgens V, Finke C, Berger M. Epidemiology of obesity and hypertension. Int J Obes. 1981;5 suppl 1:1-7.

27. Berchtold P, Sims EA. Obesity and hypertension: conclusions and recommendations. Int J Obes. 1981;5 suppl 1:183-4.

28. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. Annu Rev Med 2002; 53: 409-35.

29. Bestehorn HP, Rensing UF, Roskamm H, Betz P, Benesch L, Schemeitat K, Blümchen G, Claus J, Mathes P, Kappenberger L, Wieland H, Neiss A. 15.The effect of simvastatin on progression of coronary artery disease. The Multicenter coronary Intervention Study (CIS). Eur Heart J. 1997 Feb;18(2):226-34.

30. Bierman EL. George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherogenesis in diabetes. Arterioscler Thromb. 1992 Jun;12(6):647-56.

31. BIP-study group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Circulation. 2000;102:21-27.

32. Blair SN, Kohl HW 3rd, Paffenbarger RS Jr, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. JAMA. 1989 Nov 3; 262(17):2395-401.

33. Bielicki JK, Oda MN. Apolipoprotein A-I(Milano) and apolipoprotein A-I(Paris) exhibit an antioxidant activity distinct from that of wild-type apolipoprotein A-I.Biochemistry. 2002 Feb 12;41(6):2089-96.

34. BIP-study group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Circulation. 2000;102:21-27.

35. Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, et al. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. JAMA. 1987;257:3233-3240.

36. Blankenhorn DH, Azen SP, Kramsch DM, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, Hodis HN, DeBoer LW, Mahrer PR, Masteller MJ, Vailas LI, Alaupovic P, Hirsch LJ; MARS Research Group. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). Ann Intern Med. 1993 Nov 15;119(10):969-76.

37. Boeckmann A, Beal S and Sheiner L (Eds.). NONMEM Users Guide Part VIII, NONMEM Project Group, University of California at San Francisco, San Francisco, 1996-2006.

38. Boekholdt SM, Kuivenhoven JA, Wareham NJ, Peters RJ, Jukema JW, Luben R, Bingham SA, Day NE, Kastelein JJ, Khaw KT. Plasma levels of cholesteryl ester transfer protein and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the prospective EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition)-Norfolk population study. Circulation. 2004 Sep 14;110(11):1418-23.

39. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, de Lemos JA, Blazing MA, van Es GA, Kayikçioglu M, Arntz HR, den Hartog FR, Veeger NJ, Colivicchi F, Dupuis J, Okazaki S, Wright RS, Bucher HC, Nordmann AJ. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2006 May 3;295(17):2046-56.

40. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanicolas PJ, Akl EA, Wu P, Blechacz B, Bassler D, Wei X, Sharman A, Whitt I, Alves da Silva S, Khalid Z, Nordmann AJ, Zhou Q, Walter SD, Vale N, Bhatnagar N, O'Regan C, Mills EJ, Bucher HC, Montori VM, Guyatt GH. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. BMJ. 2009 Feb 16;338:b92. doi: 10.1136/bmj.b92.

41. Brindle P, Emberson J, Lampe F, Walker M, Whincup P, Fahey T, Ebrahim S. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. Nov 29; 327(7426):1267.

42. British Heart Foundation. Coronary Heart Disease Statistics. 2010. http://www.bhf.org.uk/research/statistics.aspx

43. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science. 1986 Apr 4; 232(4746):34-47.

44. Brown ML, Inazu A, Hesler CB, Agellon LB, Mann C, Whitlock ME, Marcel YL, Milne RW, Koizumi J, Mabuchi H, et al. Molecular basis of lipid transfer protein deficiency in a family with increased high-density lipoproteins. Nature. 1989 Nov 23;342(6248):448-51.

45. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid- lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med.* 1990;323:1289-1298.

46. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. N Engl J Med. 2001;345:1583-1592.

47. Brown BG, Stukovsky KH, Zhao XQ. Simultaneous low-density lipoprotein-C lowering and high-density lipoprotein-C elevation for optimum cardiovascular disease prevention with various drug classes, and their combinations: a meta-analysis of 23 randomized lipid trials. Curr Opin Lipidol. 2006 Dec;17(6):631-6.

48. Bruckert E, Baccara-Dinet M, McCoy F et al. High prevalence of low HDL-cholesterol in a pan-European survey of 8545 dyslipidaemic patients. Current Medical Research and Opinion. 2005; 21(12):1927-1934.

49. 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 Jun;210(2):353-61. Epub 2009 Dec 21.

50. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. J Cardiovasc Pharmacol. 2011 Feb;57(2):267-72.

51. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Surveillance de la patholgie coronaire en France : l'après MONICA, numéro 8-9/2006

52. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. Diabet Med. 2009 Feb; 26(2):142-8.

53. Burillo E, Andres EM, Mateo-Gallego R, Fiddyment S, Jarauta E, Cenarro A, Civeira F. High-density lipoprotein cholesterol increase and non-cardiovascular mortality: a meta-analysis. Heart. 2010 Sep;96(17):1345-51.

54. Bush TL. Evidence for primary and secondary prevention of coronary artery disease in women taking oestrogen replacement therapy. Eur Heart J. 1996 Aug; 17 Suppl D: 9-14.

55. Byington RP, Furberg CD, Crouse JR 3rd, Espeland MA, Bond MG. Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). Am J Cardiol. 1995 Sep 28;76(9):54C-59C

56. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Engl J Med. 1999 Oct 7; 341(15):1097-105.

57. Cambou J.P. Evolution des facteurs de risque et de la maladie coronaire de la femme. Réalités cardiologiques. Numéro 216. Avril 2006

58. Camont L, Chapman MJ, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. Trends Mol Med. 2011 Oct;17(10):594-603. Epub 2011 Aug 10.

59. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2004;350:1495-1504.

60. Cannon CP, Dansky HM, Davidson M, Gotto AM Jr, Brinton EA, Gould AL, Stepanavage M, Liu SX, Shah S, Rubino J, Gibbons P, Hermanowski-Vosatka A, Binkowitz B, Mitchel Y, Barter P; DEFINE investigators. Design of the DEFINE trial: determining the EFficacy and tolerability of CETP INhibition with AnacEtrapib. Am Heart J. 2009 Oct;158(4):513-519.e3.

61. Cannon CP, Shah S, Dansky HM, Davidson M, Brinton EA, Gotto AM, Stepanavage M, Liu SX, Gibbons P, Ashraf TB, Zafarino J, Mitchel Y, Barter P; Determining the Efficacy and Tolerability Investigators. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. N Engl J Med. 2010 Dec 16;363(25):2406-15. Epub 2010 Nov 17.

62. Cashin-Hemphill L, Mack WJ, Pogoda JM, Sanmarco ME, Azen SP, Blankenhorn DH. Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. A 4-year follow-up. JAMA. 1990 Dec 19;264(23):3013-7.

63. Castelli WP, et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham Study. Journal of the American Medical Association. 1986; 256:2835-2838.

64. Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease. The Framingham Heart Study. Can J Cardiol 1988; 4:5A–10A.

65. Castelli WP, et al. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. Annals of Epidemiology. 1992; 2:23-28.

66. Chambless L, Keil U, Dobson A, Mähönen M, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Löwel H, Tunstall-Pedoe H. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: results from the WHO MONICA Project 1985-1990. Multinational MONItoring of Trends and Determinants in CArdiovascular Disease. Circulation. 1997 Dec 2; 96(11):3849-59.

67. Chapman MJ, Le Goff W, Guerin M, Kontush A. Cholesteryl ester transfer protein: at the heart of the action of lipid-modulating therapy with statins,

fibrates, niacin, and cholesteryl ester transfer protein inhibitors. Eur Heart J 2010;31:149–64

68. Cheryl Vigen, Howard N. Hodis, Robert H. Selzer, Peter R. Mahrer and Wendy J. Mack. Relation of Progression of Coronary Artery Atherosclerosis to Risk of Cardiovascular Events (from the Monitored Atherosclerosis Regression Study). Am J Cardiol 2005;95:1277–1282

69. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003 May 21; 289(19):2560-72. Epub 2003 May 14.

70. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005 Oct 8;366(9493):1267-78. Epub 2005 Sep 27.

71. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81. Epub 2010 Nov 8.

72. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet. 2012 Aug 11;380(9841):581-90. Epub 2012 May 17.

73. Clark RW, Sutfin TA, Suggeri RB, Willauer AT, Sugarman ED, Magnus-Aryitey G, Cosgrove PG, Sand TM, Wester RT, Williams JA, Perlman ME, Bamberger MJ. Raising high-density lipoprotein in humans through inhibition of cholesteryl ester transfer protein: an initial multidose study of torcetrapib. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:490–7.

74. Colivicchi F, Guido V, Tubaro M, et al. Effects of atorvastatin 80 mg daily early after onset of unstable angina pectoris or non-Q-wave myocardial infarction. Am J Cardiol. 2002;90:872-874.

75. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG,

Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. 2003 Jun;24(11):987-1003.

76. Consensus conference. Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. JAMA. 1985 Apr 12; 253(14):2080-6.

77. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham IM; SCORE investigators. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. Atherosclerosis. 2009 Oct;206(2):611-6. Epub 2009 Mar 19.

78. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I; SCORE Investigators. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2009 Jun;16(3):304-14.

79. Coronary drug project research group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. JAMA. 1975 Jan 27;231(4):360-81.

80. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, Paolillo S, Cesarano P, Brevetti G, Chiariello M. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. J Am Coll Cardiol. 2010 Dec 7;56(24):2006-20.

81. Crouse JR, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Sprinkle JW, McGovern M, Furberg CD. Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries: design features of a clinical trial with carotid atherosclerosis outcome. Control Clin Trials. 1992 Dec;13(6):495-506.

82. CSL Behring Research & Development Briefing [online]. 2009. http://www.csl.com.au/docs/112/54/Print%20Version%20CSL%20Dec%202009%20RD%20Presentation.pdf

83. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW, Hartz SC. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. Am Heart J. 2000 Feb;139(2 Pt 1):272-81.

84. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. JAMA. 2001;286(2):180-7.

85. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation. 2008 Feb 12;117(6):743-53. Epub 2008 Jan 22.

86. DAIS-Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. Lancet. 2001;357:905-910.

87. Davis WA, Knuiman MW, Davis TM. An Australian cardiovascular risk equation for type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Intern Med J. 2010 Apr;40(4):286-92. Epub 2009 Mar 23.

88. Dean BB, Borenstein JE, Henning JM, Knight K, Merz CN. Can change in high-density lipoprotein cholesterol levels reduce cardiovascular risk? Am Heart J. 2004 Jun;147(6):966-76.

89. De Caterina R, Scarano M, Marfisi R, Lucisano G, Palma F, Tatasciore A, Marchioli R. Cholesterol-lowering interventions and stroke: insights from a meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol. 2010 Jan 19;55(3):198-211.

90. Degoma EM, Rader DJ. Novel HDL-directed pharmacotherapeutic strategies. Nat Rev Cardiol. 2011 May;8(5):266-77. Epub 2011 Jan 18.

91. de Groot E, Jukema JW, van Swijndregt ADM, et al. B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary arteriographic findings: a report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). J Am Coll Cardiol. 1998;31(4):1561-1567.

92. de Grooth GJ, Kuivenhoven JA, Stalenhoef AF, de Graaf J, Zwinderman AH, Posma JL, van Tol A, Kastelein JJ. Efficacy and safety of a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, JTT-705, in humans: a randomized phase II dose-response study. Circulation 2002;105:2159–65.

93. de Grooth GJ, Klerkx AH, Stroes ES, Stalenhoef AF, Kastelein JJ, Kuivenhoven JA. A review of CETP and its relation to atherosclerosis. J Lipid Res. 2004 Nov;45(11):1967-74. Epub 2004 Sep 1.

94. Delahoy PJ, Magliano DJ, Webb K, Grobler M, Liew D. The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis. Clin Ther. 2009 Feb;31(2):236-44.

95. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E; A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. JAMA. 2004 Sep 15;292(11):1307-16. Epub 2004 Aug 30.

96. Deedwania PC. Effect of aggressive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia: the rationale, design, and baseline characteristics of

the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). Am Heart J. 2004;148:1053–1059.

97. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, Cosin-Aguilar J, Koylan N, Luo D, Ouyang P, Piotrowicz R, Schenck-Gustafsson K, Sellier P, Stein JH, Thompson PL, Tzivoni D. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). Circulation. 2007 Feb 13;115(6):700-7. Epub 2007 Feb 5**.**

98. Denke MA, Sempos CT, Grundy SM. Excess body weight. An underrecognized contributor to high blood cholesterol levels in white American men. Arch Intern Med. 1993 May 10; 153(9):1093-103.

99. Derks M, Abt M, Mwangi A, Meneses-Lorente G. Lack of effect of Dalcetrapib on QT interval in healthy subjects following multiple dosing. Eur J Clin Pharmacol 2010;66:775–83.

100. Dobson AJ, Alexander HM, Heller RF, Lloyd DM. How soon after quitting smoking does risk of heart attack decline? J Clin Epidemiol. 1991;44(11):1247-53.

101. Doggrell SA. The ézétimibe controversy - can this be resolved by comparing the clinical trials with simvastatin and ézétimibe alone and together? Expert Opin Pharmacother. 2012 Jul;13(10):1469-80.

102. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ. 2004 Jun 26; 328(7455):1519. Epub 2004 Jun 22.

103. Doll R, Gray R, Hafner B, Peto R. Mortality in relation to smoking: 22 years' observations on female British doctors. Br Med J. 1980 Apr 5; 280(6219):967-71.

104. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. Br Med J. 1976 Dec 25;2(6051):1525-36.

105. Donnan PT, Donnelly L, New JP, et al. Derivation and validation of a prediction score for major coronary heart disease events in a UK type 2 diabetic population. Diabetes Care 2006;29:1231e6.

106. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA. 1998 May 27; 279(20):1615-22.

107. Duggal JK, Singh M, Attri N, Singh PP, Ahmed N, Pahwa S, Molnar J, Singh S, Khosla S, Arora R. Effect of niacin therapy on cardiovascular outcomes in

patients with coronary artery disease. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2010 Jun;15(2):158-66. Epub 2010 Mar 5.

108. Dumont JM. Effect of cholesterol reduction by simvastatin on progression of coronary atherosclerosis: Design, baseline characteristics, and progress of the Multicenter Anti-Atheroma Study (MAAS). Control Clin Trials. 1993 Jun;14(3):209-28.

109. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 Sep 12; 352(9131):854-65. Erratum in Lancet 1998 Nov 7; 352(9139):1558.

110. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ. 1998 Sep 12; 317(7160):713-20.

111. Ekelund LG, Haskell WL, Johnson JL, Whaley FS, Criqui MH, Sheps DS. Physical fitness as a predictor of cardiovascular mortality in asymptomatic North American men. The Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study. N Engl J Med. 1988 Nov 24; 319(21):1379-84.

112. Elley CR, Robinson E, Kenealy T, Bramley D, Drury PL. Derivation and validation of a new cardiovascular risk score for people with type 2 diabetes: the new zealand diabetes cohort study. Diabetes Care. 2010 Jun;33(6):1347-52. Epub 2010 Mar 18.

113. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. JAMA. 2009 Nov 11; 302(18):1993-2000.

114. Emmerich J, Bruckert E, Delahaye F, Thomas D, Richard JL. [Relations between HDL-cholesterol and cardiovascular diseases]. [Article in French]. Arch Mal Coeur Vaiss. 1992 Oct;85 Spec No 3:21-8.

115. Empana JP, Ducimetière P, Arveiler D, Ferrières J, Evans A, Ruidavets JB, Haas B, Yarnell J, Bingham A, Amouyel P, Dallongeville J; PRIME Study Group. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. Eur Heart J. 2003 Nov;24(21):1903-11.

116. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, et al. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet.* 1996; 347:849-853.

117. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Task Force for the

management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Perrone Filardi P, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC Committee for Practice Guidelines 2008-2010 and 2010-2012 Committees. Atherosclerosis. 2011 Jul;217 Suppl 1:S1-44.

118. European Cardiovascular Disease Statistics 2008. http://www.ehnheart.org/cvd-statistics

119. Fayad ZA, Mani V, Woodward M, Kallend D, Bansilal S, Pozza J, Burgess T, Fuster V, Rudd JH, Tawakol A, Farkouh ME. Rationale and design of dal-PLAQUE: a study assessing efficacy and safety of Dalcetrapib on progression or regression of atherosclerosis using magnetic resonance imaging and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. Am Heart J. 2011 Aug;162(2):214-221.e2.

120. Fayad ZA, Mani V, Woodward M, Kallend D, Abt M, Burgess T, Fuster V, Ballantyne CM, Stein EA, Tardif JC, Rudd JH, Farkouh ME, Tawakol A; dal-PLAQUE Investigators. Safety and efficacy of Dalcetrapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-PLAQUE): a randomised clinical trial. Lancet. 2011 Oct 29;378(9802):1547-59. Epub 2011 Sep 9.

121. FIELD study investigators. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet. 2005 Nov 26;366(9500):1849-61. Erratum in: Lancet. 2006 Oct 21;368(9545):1415. Lancet. 2006 Oct 21;368(9545):1420.

122. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitman B, Epstein S, Sivarajan Froelicher ES, Froelicher VF, Pina IL, Pollock ML. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. Circulation. 1996 Aug 15; 94(4):857-62.

123. Framingham Heart Study: http://www.framinghamheartstudy.org/

124. Franceschini G, Sirtori CR, Capurso A 2nd, Weisgraber KH, Mahley RW. A-IMilano apoprotein. Decreased high density lipoprotein cholesterol levels with significant lipoprotein modifications and without clinical atherosclerosis in an Italian family. J Clin Invest. 1980 Nov; 66(5):892-900.

125. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. JAMA. 2008; 300(18):2142-2152.

126. Frick MH, Heinonen OP, Huttunen JK, Koskinen P, Manttari M, Manninen V. Efficacy of gemfibrozil in dyslipidaemic subjects with suspected heart disease. An ancillary study in the Helsinki Heart Study frame population. Ann Med 1993;25:41-5.

127. Furberg CD, Pitt B, Byington RP, Park JS, McGovern ME. Reduction in coronary events during treatment with pravastatin. PLAC I and PLAC II Investigators. Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries. Am J Cardiol. 1995 Sep 28;76(9):60C-63C.

128. Gadi R, Amanullah A, Figueredo VM. HDL-C: Does it matter? An update on novel HDL-directed pharmaco-therapeutic strategies. Int J Cardiol. 2012 Jun 3. [Epub ahead of print]

129. Garrison RJ, Wilson PW, Castelli WP, Feinleib M, Kannel WB, McNamara PM. Obesity and lipoprotein cholesterol in the Framingham offspring study. Metabolism. 1980 Oct; 29(11):1053-60.

130. Gavin JR 3rd. New classification and diagnostic criteria for diabetes mellitus. Clin Cornerstone. 1998; 1(3):1-12.

131. Gervois P, Torra IP, Fruchart JC, Staels B. Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by PPAR activators. Clin Chem Lab Med 2000; 38: 3-11.

132. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moyé LA, Howard BV, Howard WJ, Davis BR, Cole TG, Pfeffer MA, Braunwald E. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. Circulation. 1998 Dec 8;98(23):2513-9

133. Gomaraschi M, Baldassarre D, Amato M, Eligini S, Conca P, Sirtori CR, Franceschini G, Calabresi L. Normal vascular function despite low levels of high-density lipoprotein cholesterol in carriers of the apolipoprotein A-I(Milano) mutant. Circulation. 2007 Nov 6;116(19):2165-72. Epub 2007 Oct 22.

134. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham Study. The American journal of medicine. 1977; 62:707-714.

135. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. Ann Intern Med. 1978 Aug; 89(2):157-61.

136. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. Circulation. 1989; 79:8-15.

137. Gould AL, Davies GM, Alemao E, Yin DD, Cook JR. Cholesterol Reduction Yields Clinical Benefits: Meta-Analysis including Recent Trials. Clin Ther. 2007 May;29(5):778-94.

138. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen L, Mancia G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgözoglu L, Wiklund O, Zampelas A; European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR); Council on Cardiovascular Nursing; European Association for Study of Diabetes (EASD); International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe); European Stroke Initiative (EUSI); Society of Behavioural Medicine (ISBM); European Society of Hypertension (ESH); WONCA Europe (European Society of General Practice/Family Medicine); European Heart Network (EHN); European Atherosclerosis Society (EAS). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007 Sep;14 Suppl 2:S1-113.

139. Graham I.M. How to improve assessment of cardiovascular risk? Promising strategies.European perspective. Oral presentation 3990. ESC, Munich 2012.

http://www.youtube.com/watch?feature=player_embedded&v=KAP9mihgZng

http://www.heartscore.org/Pages/welcome.aspx

140. Grimaldi A, Heurtier A. [Epidemiology of cardio-vascular complications of diabetes]. [Article in French]. Diabetes Metab. 1999 Jun;25 Suppl 3:12-20.

141. Grundy SM, Blackburn G, Higgins M, Lauer R, Perri MG, Ryan D. Physical activity in the prevention and treatment of obesity and its comorbidities: evidence report of independent panel to assess the role of physical activity in the treatment of obesity and its comorbidities. Med Sci Sports Exerc. 1999 Nov;31(11):1493-500

142. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation 1999;100:1481-92.

143. Grundy SM, D'Agostino RD Sr, Mosca L, Burke GL, Wilson PWF, Rader DJ, Cleeman JI, Roccella EJ, Cutler JA, Friedman LM. Cardiovascular risk assessment based on US cohort studies: findings from a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop. Circulation 2001;104:491-6.

144. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. Diabetes Care. 1998 Jul;21(7):1138-45.

145. Guidance for Industry, Population Pharmacokinetics. 1999. U.S. Food and Drug Administration. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072137.pdf

146. Guidance for Industry Exposure-Response Relationships — Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications. 2003. U.S. Food and Drug Administration. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072109.pdf

147. Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses. CHMP/EWP/185990/2006. Adopted by CHMP 21 June 2007. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003067.pdf

148. Gutstein DE, Krishna R, Johns D, Surks HK, Dansky HM, Shah S, Mitchel YB, Arena J, Wagner JA. Anacetrapib, a novel CETP inhibitor: pursuing a new approach to cardiovascular risk reduction. Clin Pharmacol Ther. 2012 Jan;91(1):109-22.

149. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, Boccuzzi SJ, Musliner TA, Pedersen TR, Kjekshus J, Pyörälä K. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Arch Intern Med. 1999 Dec 13-27; 159(22):2661-7.

150. Haffner SM, Agostino RD Jr, Saad MF, O'Leary DH, Savage PJ, Rewers M, Selby J, Bergman RN, Mykkänen L. Carotid artery atherosclerosis in type-2 diabetic and nondiabetic subjects with and without symptomatic coronary artery disease (The Insulin Resistance Atherosclerosis Study). Am J Cardiol. 2000 Jun 15;85(12):1395-400.

151. Hartz AJ, Rupley DC Jr, Kalkhoff RD, Rimm AA. Relationship of obesity to diabetes: influence of obesity level and body fat distribution. Prev Med. 1983 Mar; 12(2):351-7.

152. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko HR, Williams PT, Johnstone IM, Champagne MA, Krauss RM, et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). Circulation. 1994 Mar; 89(3):975-90.

153. Haute autorité de santé: Efficacité et efficience des hypolipémiants. Une analyse centrée sur les statines. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/synthese_efficacite_et_efficience_des_hypolipemiants_-_une_analyse_centree_sur_les_statines.pdf

154. Hazzard WR, Porte D Jr, Bierman EL. Abnormal lipid composition of very low density lipoproteins in diagnosis of broad-beta disease (type 3 hyperlipoproteinemia). Metabolism. 1972 Nov;21(11):1009-19.

155. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF. Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomized placebo-controlled trial. Lancet. 2002;360:7-22.

156. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–16

157. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20 536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757–67

158. Heinig K, Bucheli F, Kuhlmann O, Zell M, Pähler, Zwanziger E, Gross G, Tardio J, Ishikawa T, Yamashita T. Determination of Dalcetrapib by liquid chromatography - tandem mass spectrometry. J Pharm Biomed Anal 2012. In press.

159. Heiss G, Tamir I, Davis CE, Tyroler HA, Rifkand BM, Schonfeld G, Jacobs D, Frantz ID Jr. Lipoprotein-cholesterol distributions in selected North American populations: the lipid research clinics program prevalence study. Circulation. 1980 Feb; 61(2):302-15.

160. Heller RF, Jacobs HS. Coronary heart disease in relation to age, sex, and the menopause. Br Med J. 1978 Feb 25; 1(6111):472-4.

161. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1991 Jul 18;325(3):147-52

162. Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA, Ferguson JJ 3rd, Jones PH, West MS, Gould KL, Gotto AM Jr. Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and

Coronary Atherosclerosis Study [LCAS]). Am J Cardiol. 1997 Aug 1;80(3):278-86.

163. Herlitz J, Karlson BW, Edvardsson N, Emanuelsson H, Hjalmarson A. Prognosis in diabetics with chest pain or other symptoms suggestive of acute myocardial infarction. Cardiology. 1992;80(3-4):237-45.

164. Hjermann I, Velve Byre K, Holme I, Leren P. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomised trial in healthy men. Lancet. 1981 Dec 12;2(8259):1303-10.

165. Hobbs HH, Brown MS, Russell DW, Davignon J, Goldstein JL. Deletion in the gene for the low-density-lipoprotein receptor in a majority of French Canadians with familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 1987 Sep 17;317(12):734-7.

166. Hobbs HH, Russell DW, Brown MS, Goldstein JL. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein. Annu Rev Genet. 1990;24:133-70.

167. Hoogwerf BJ, Waness A, Cressman M, Canner J, Campeau L, Domanski M, Geller N, Herd A, Hickey A, Hunninghake DB, Knatterud GL, White C. Effects of aggressive cholesterol lowering and low-dose anticoagulation on clinical and angiographic outcomes in patients with diabetes: the Post Coronary Artery Bypass Graft Trial. Diabetes. 1999 Jun;48(6):1289-94.

168. Hourcade-Potelleret F. Preliminary Population PK-PD of Dalcetrapib: an Agent Targeting CETP to Raise HDL-C and Prevent Cardiovascular Morbidity and Mortality. Page meeting, Poster 1807, Berlin 2009. http://www.page-meeting.org/default.asp?abstract=1807

169. Hourcade-Potelleret F., Laporte S., Lehnert V., Delmar P., Torriani U., R. Koch R., Mismetti P. HDL-C as a predictor of risk of coronary heart disease: impact of drug class. ESC, Poster 2596, Munich 2012

170. Houterman S, Verschuren WM, Kromhout D. Smoking, blood pressure and serum cholesterol-effects on 20-year mortality. Epidemiology. 2003 Jan;14(1):24-9.

171. Howard BV, Best LG, Galloway JM, Howard WJ, Jones K, Lee ET, Ratner RE, Resnick HE, Devereux RB. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. Diabetes Care. 2006 Feb;29(2):391-7.

172. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation. 1983 May; 67(5):968-77.

173. Huxley R, Lewington S, Clarke R. Cholesterol, coronary heart disease and stroke: a review of published evidence from observational studies and randomized controlled trials. Semin Vasc Med. 2002 Aug;2(3):315-23.

174. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837-53. Erratum in Lancet 1999 Aug 14;354(9178):602.

175. Jafri H, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Meta-analysis: statin therapy does not alter the association between low levels of high-density lipoprotein cholesterol and increased cardiovascular risk. Ann Intern Med. 2010 Dec 21;153(12):800-8.

176. Jensen J, Blankenhorn DH, Kornerup V. Coronary disease in familial hypercholesterolemia. Circulation. 1967 Jul;36(1):77-82.

177. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: summary. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association. BMJ. 2000 Mar 11;320(7236):705-8. Erratum in BMJ 2001 Oct 6;323(7316):780.

178. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. British Cardiac Society; British Hypertension Society; Diabetes UK; HEART UK; Primary Care Cardiovascular Society; Stroke Association. Heart. 2005 Dec;91 Suppl 5:v1-52.

179. Jonas MA, Oates JA, Ockene JK, Hennekens CH. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. American Heart Association. Circulation. 1992 Nov;86(5):1664-9.

180. Joy TR. Novel HDL-based therapeutic agents. Pharmacol Ther. 2012 Jul;135(1):18-30. Epub 2012 Mar 23.

181. Jukema JW, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). Circulation. 1995; 91:2528–2540.

182. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2010 May 29;375(9729):1875-84.

183. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. Diabetes Care. 2005 Dec;28(12):2901-7

184. Kang S, Wu Y, Li X. Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis. 2004 Dec;177(2):433-42.

185. Kannel WB, Neaton JD, Wentworth D, Thomas HE, Stamler J, Hulley SB, Kjelsberg MO. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325,348 men screened for the MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am Heart J. 1986 Oct;112(4):825-36.

186. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA. 1979 May 11;241(19):2035-8.

187. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. Diabetes Care. 1979 Mar-Apr; 2(2):120-6.

188. Kanter JE, Johansson F, LeBoeuf RC, Bornfeldt KE. Do glucose and lipids exert independent effects on atherosclerotic lesion initiation or progression to advanced plaques? Circ Res. 2007 Mar 30;100(6):769-81.

189. Kanter JE, Averill MM, Leboeuf RC, Bornfeldt KE. Diabetes-accelerated atherosclerosis and inflammation. Circ Res. 2008 Oct 10;103(8):e116-7

190. Karlsson MO and Savic R M. Diagnosing model diagnostics. Clin Pharmacol Ther 2008. 82: 17–20.

191. Kasai T, Miyauchi K, Kubota N, Kajimoto K, Amano A, Daida H. Probucol therapy improves long-term (>10-year) survival after complete revascularization: a propensity analysis.

192. Kastelein JJ, Duivenvoorden R, Deanfield J, de Groot E, Jukema JW, Kaski JC, Münzel T, Taddei S, Lehnert V, Burgess T, Kallend D, Lüscher TF. Rationale and design of dal-VESSEL: a study to assess the safety and efficacy of Dalcetrapib on endothelial function using brachial artery flow-mediated vasodilatation. Curr Med Res Opin. 2011 Jan;27(1):141-50.

193. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordevic BS, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. Prev Med. 1984 Mar;13(2):141-54.

194. Khachadurian AK. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. Am J Med. 1964 Sep;37:402-7.

195. Khera AV, Wolfe ML, Cannon CP, Qin J, Rader DJ. On-statin cholesteryl ester transfer protein mass and risk of recurrent coronary events (from the pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 [PROVE IT-TIMI 22] study). Am J Cardiol. 2010 Aug 15;106(4):451-6.

196. Kizer JR, Madias C, Wilner B, Vaughan CJ, Mushlin AI, Trushin P, Gotto AM Jr, Pasternak RC. Relation of different measures of low-density

lipoprotein cholesterol to risk of coronary artery disease and death in a meta-regression analysis of large-scale trials of statin therapy. Am J Cardiol. 2010 May 1;105(9):1289-96. Epub 2010 Mar 20.

197. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care 1995;18:258-68.

198. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). Diabetes care. 2006;29:1478-1485.

199. Kones R. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey. Drug Des Devel Ther. 2011;5:325-80. Epub 2011 Jun 13.

200. Koenig W. Treating residual cardiovascular risk: will lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibition live up to its promise? J Am Coll Cardiol. 2008 Apr 29;51(17):1642-4.

201. Koskinen P, Mänttäri M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Frick MH. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. Diabetes Care. 1992 Jul;15(7):820-5.

202. Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, Stratton IM, Manley SE, Neil HA, Holman RR. UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. Stroke. 2002 Jul;33(7):1776-81.

203. Kouji Kajinami and Hironobu Akao. Probucol: Can we step forward in atherosclerosis prevention with an old drug? Atherosclerosis. 2012 Mar;221(1):34-5. Epub 2011 Dec 3.

204. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW Jr, Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA, Lichtenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wylie-Rosett J, St Jeor S, Suttie J, Tribble DL, Bazzarre TL. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. Circulation. 2000 Oct 31;102(18):2284-99.

205. Kronmal RA, Cain KC, Ye Z, Omenn GS. Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. A report based on the Framingham data. Arch Intern Med. 1993 May 10;153(9):1065-73.

206. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of risk factors for cardiovascular disease in diabetes and impaired glucose tolerance. Atherosclerosis. 1998 Apr;137 Suppl:S65-73.

207. LaCroix AZ, Lang J, Scherr P, Wallace RB, Cornoni-Huntley J, Berkman L, Curb JD, Evans D, Hennekens CH. Smoking and mortality among older men and women in three communities. N Engl J Med. 1991 Jun 6;324(23):1619-25.

208. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med. 2005;352:1425-1435.

209. Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. Br Med J (Clin Res Ed). 1984 May 12; 288(6428):1401-4.

210. Laurier D, Nguyen PC, Cazelles B, Segond P. Estimation of CHD risk in a French working population using a modified Framingham model. The PCV-METRA Group. J Clin Epidemiol. 1994 Dec;47(12):1353-64.

211. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? BMJ. 1994 Feb 5; 308(6925):367-72.

212. Law MR, Thompson SG, Wald NJ. Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. BMJ 1994;308:373-9.

213. Lee IM, Manson JE, Hennekens CH, Paffenbarger RS Jr. Body weight and mortality. A 27-year follow-up of middle-aged men. JAMA. 1993 Dec 15; 270(23):2823-8.

214. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. Atherosclerosis. 2011 Aug;217(2):492-8. Epub 2011 Apr 27. Review.

215. Le Goff W, Guerin M, Chapman MJ. Pharmacological modulation of cholesteryl ester transfer protein, a new therapeutic target in atherogenic dyslipidemia. Pharmacol Ther. 2004 Jan;101(1):17-38.

216. Leon AS, Connett J, Jacobs DR Jr, Rauramaa R. Leisure-time physical activity levels and risk of coronary heart disease and death. The Multiple Risk Factor Intervention Trial. JAMA. 1987 Nov 6; 258(17):2388-95.

217. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. Am Heart J. 1986 Feb; 111(2):383-90.

218. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61

prospective studies. Lancet. 2002 Dec 14; 360(9349):1903-13. Erratum in Lancet. 2003 Mar 22;361(9362):1060.

219. Li JJ, Lu ZL, Kou WR, Chen Z, Wu YF, Yu XH, Zhao YC; Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group. Beneficial impact of Xuezhikang on cardiovascular events and mortality in elderly hypertensive patients with previous myocardial infarction from the China Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS). J Clin Pharmacol. 2009 Aug;49(8):947-56.

220. Libby P. The forgotten majority. Unfinished business in cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol*. 2005:46:1225–1228.

221. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation. 2002 Mar 5;105(9):1135-43.

222. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation. 2001 Jul 17;104(3):365-72.

223. Liem AH, van Boven AJ, Veeger NJ, et al. Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. *Eur Heart J.* 2002; 23:1931-1937.

224. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I: Reduction in the incidence of coronary heart disease. JAMA 1984; 251:351-64.

225. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II: The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. JAMA 1984; 251:365-74.

226. LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 339:1349–57.

227. LIPID Study Group. Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol levels: the LIPID trial follow-up. Lancet 2002; 359:1379–87.

228. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB Sr, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, Wilson PW, O'Donnell CJ. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. JAMA. 2004 May 12; 291(18):2204-11.

229. Loomba RS, Arora R. Prevention of cardiovascular disease utilizing fibrates--a pooled meta-analysis. Am J Ther. 2010 Nov-Dec;17(6):e182-8.

230. LRC clinical studies : cholestyramine as control.

231. Lu Z, Kou W, Du B, et al. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. Am J Cardiol 2008;101:1689-93.

232. Lusis AJ, Fogelman AM, Fonarow GC. Genetic basis of atherosclerosis: part I: new genes and pathways. Circulation. 2004 Sep 28;110(13):1868-73.

233. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet. 1990 Mar 31; 335(8692):765-74.

234. Makuuchi H, Furuse A, Endo M, et al. Effect of pravastatin on progression of coronary atherosclerosis in patients after coronary artery bypass surgery. Circ J. 2005;69:636-643.

235. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. Circulation. 2000 Aug 29;102(9):1014-9

236. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med. 1990 Mar 29; 322(13):882-9

237. Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, Floderus B, de Faire U. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. N Engl J Med. 1994 Apr 14; 330(15):1041-6.

238. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European mediterranean areas. J Epidemiol Comm Health 2003;57:634-8.

239. Marschner IC, Colquhoun D, Simes RJ et al. LIPID study investigators. Long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study. Long-term risk stratification for survivors of acute coronary syndromes. Results from the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) study. J Am Coll Cardiol 2001; 38(1):56–63.

240. Martin SS, Metkus TS, Horne A, Blaha MJ, Hasan R, Campbell CY, Yousuf O, Joshi P, Kaul S, Miller M, Michos ED, Jones SR, Gluckman TJ, Cannon CP, Sperling LS, Blumenthal RS. Waiting for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel IV Guidelines, and in the Meantime, Some Challenges and Recommendations. Am J Cardiol. 2012 Apr 10. [Epub ahead of print]. Volume 110, Issue 2, 15 July 2012: 307-313

241. Matheny M, McPheeters ML, Glasser A, Mercaldo N, Weaver RB, Jerome RN, Walden R, McKoy JN, Pritchett J, Tsai C. Systematic Review of

Cardiovascular Disease Risk Assessment Tools [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 May.

242. Mayer B, Erdmann J, Schunkert H. Genetics and heritability of coronary artery disease and myocardial infarction. Clin Res Cardiol. 2007 Jan; 96(1):1-7. Epub 2006 Oct 10. Review.

243. Meade TW. Design and intermediate results of the Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction (LEADER)* trial of bezafibrate in men with lower extremity arterial disease [ISRCTN4119421]. Curr Control Trials Cardiovasc Med 2001;2:195-204.

244. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. BMJ 2002;325:1139.

245. Media release: http://www.roche.com/de/media/media_releases/med-cor-2012-05-07.htm

246. Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. Diabetes. 1997 Oct;46(10):1594-600.

247. Meuwese MC, de Groot E, Duivenvoorden R et al., for the CAPTIVATE Investigators. ACAT inhibition and progression of carotid atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia: the CAPTIVATE randomized trial. JAMA 2009;301:1131-9

248. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mähönen M, Niemelä M, Haffner SM, Pyörälä K, Tuomilehto J. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. Diabetes Care. 1998 Jan;21(1):69-75.

249. Moriyama Y, Okamura T, Inazu A, Doi M, Iso H, Mouri Y, Ishikawa Y, Suzuki H, Iida M, Koizumi J, Mabuchi H, Komachi Y. A low prevalence of coronary heart disease among subjects with increased high-density lipoprotein cholesterol levels, including those with plasma cholesteryl ester transfer protein deficiency. Prev Med. 1998 Sep-Oct;27(5 Pt 1):659-67.

250. Morris JN, Clayton DG, Everitt MG, Semmence AM, Burgess EH. Exercise in leisure time: coronary attack and death rates. Br Heart J. 1990 Jun; 63(6):325-34.

251. Movva R, Rader DJ. [Laboratory assessment of HDL heterogeneity and function]. Ann Biol Clin (Paris). 2009 Jan-Feb;67(1):7-21.

252. Muntner P, Krousel-Wood M, Hyre AD, Stanley E, Cushman WC, Cutler JA, Piller LB, Goforth GA, Whelton PK. Antihypertensive prescriptions for newly treated patients before and after the main antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial results and seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and

treatment of high blood pressure guidelines. Hypertension. 2009 Apr; 53(4):617-23. Epub 2009 Feb 16.

253. Natarajan P, Ray KK, Cannon CP. High-density lipoprotein and coronary heart disease: current and future therapies. J Am Coll Cardiol. 2010 Mar 30;55(13):1283-99. Review.

254. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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;285:2486-2497.

255. National Heart Lung and blood Institute. The seven report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC VII). Bethesda: NHLBI; 2003.

256. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. Circulation. 2002 Dec 17;106(25):3143-421.

257. National Education Programs Working Group report on the management of patients with hypertension and high blood cholesterol. Ann Intern Med. 1991 Feb 1; 114(3):224-37.

258. National Institutes of Health. Consensus Development Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health. JAMA. 276:241-246, 1996

259. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults - the evidence report. NIH Pub. No. 98-4083. Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute, 1998; 228 pages.

260. Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet. 2000 Dec 9; 356(9246):1955-64.

261. Negi S, Ballantyne CM. Insights from recent meta-analysis: role of high-density lipoprotein cholesterol in reducing cardiovascular events and rates of atherosclerotic disease progression. J Clin Lipidol. 2010 Sep-Oct;4(5):365-70. Epub 2010 Aug 19.

262. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, Wolski K, Crowe T, Desai MY, Hazen SL, Kapadia SR, Nissen SE. Statins, high-

density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. JAMA. 2007 Feb 7;297(5):499-508.

263. Nicholls SJ, Tuzcu M, Brennan DM, et al. Cholesteryl ester transfer protein inhibition, high-density lipoprotein raising, and progression of coronary atherosclerosis: insights from ILLUSTRATE (Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP inhibition and HDL Elevation). Circulation 2008;118:2506-14

264. Nilsson J., C.-G. Ericsson, A. Hamsten, L. Grip, B. Svane, U. de Faire. Bezafibrate following acute myocardial infarction: important findings from the Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. Fibrinolysis & Proteolysis (1997) 11, Suppl. 1, 159-162

265. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ, Yasin M, Eaton GM, Lauer MA, Sheldon WS, Grines CL, Halpern S, Crowe T, Blankenship JC, Kerensky R. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. JAMA. 2003 Nov 5;290(17):2292-300.

266. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Orazem J, Magorien RD, O'Shaughnessy C, Ganz P; Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005 Jan 6;352(1):29-38

267. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, Ruzyllo W, Bachinsky WB, Lasala GP, Tuzcu EM; ILLUSTRATE Investigators. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. N Engl J Med. 2007 Mar 29;356(13):1304-16. Epub 2007 Mar 26. Erratum in N Engl J Med. 2007 Aug 23;357(8):835. Lasala, Gregory P [corrected to Lasala, Gabriel P].

268. No authors listed. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). Lancet. 1994 Sep 3;344(8923):633-8. Erratum in: Lancet 1994 Sep 10;344(8924):762

269. Nordlie MA, Wold LE, Kloner RA. Genetic contributors toward increased risk for ischemic heart disease. J Mol Cell Cardiol. 2005 Oct; 39(4):667-79.

270. Ockene JK, Kuller LH, Svendsen KH, Meilahn E. The relationship of smoking cessation to coronary heart disease and lung cancer in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). Am J Public Health 1990; 80: 954-8.

271. Olefsky J, Reaven GM, Farquhar JW. Effects of weight reduction on obesity. Studies of lipid and carbohydrate metabolism in normal and hyperlipoproteinemic subjects. J Clin Invest. 1974 Jan; 53(1):64-76.

272. Otvos JD, Collins D, Freedman DS, Shalaurova I, Schaefer EJ, McNamara JR, et al. Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclasses predict coronary events and are favorably changed by gemfibrozil therapy in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. Circulation 2006;113: 1556-63

273. Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JB. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. N Engl J Med. 1993 Feb 25; 328(8):538-45.

274. Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, Haghfelt T, Faergeman O, Faergeman G, Pyörälä K, Miettinen T, Wilhelmsen L, Olsson AG, Wedel H; Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). 1994. Atheroscler Suppl. 2004 Oct;5(3):81-7.

275. Pedersen TR, Faergeman 0, Kastelein JJ, et ai, for the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: The IDEAL study: A randomized controlled trial [published correction appears in JAMA. 2005; 294:3092).JAMA. 2005;294:24372445.

276. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, Tyroler HA. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease N Engl J Med. 1990 Jun 14;322(24):1700-7.

277. Perseghin G, Price TB, Petersen KF, Roden M, Cline GW, Gerow K, Rothman DL, Shulman GI. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. N Engl J Med. 1996 Oct 31; 335(18):1357-62.

278. Piotrovsky VK. 2000. Population pharmacodynamic and pharmacokinetic modeling via mixed effects. Current Opinion in Drug Discovery and Development 3: 314-330.

279. Pitt B, Ellis SG, Mancini GB, Rosman HS, McGovern ME. Design and recruitment in the United States of a multicenter quantitative angiographic trial of pravastatin to limit atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I). Am J Cardiol. 1993 Jul 1;72(1):31-5.

280. Pitt B, Mancini GB, Ellis SG, Rosman HS, Park JS, McGovern ME. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. PLAC I investigation. J Am Coll Cardiol. 1995 Nov 1;26(5):1133-9

281. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. N Engl J Med 1999; 341: 70-6

282. Pohjola-Sintonen S, Rissanen A, Liskola P, Luomanmäki K. Family history as a risk factor of coronary heart disease in patients under 60 years of age. Eur Heart J. 1998 Feb;19(2):235-9

283. Preiss D, Sattar N. Lipids, lipid modifying agents and cardiovascular risk: a review of the evidence. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Jun;70(6):815-28. Epub 2008 Dec 3.

284. Probstfield JL, Rifkind BM. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial: design, results, and implications. Eur J Clin Pharmacol. 1991;40 Suppl 1:S69-75.

285. Pyŏrälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Diabetes Care. 1997 Apr;20(4):614-20.

286. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. Atherosclerosis. 1994 Oct;110(2):121-61.

287. R Development Core Team (2007). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0. http://www.r-project.org./

288. Ranalletta M, Bierilo KK, Chen Y, Milot D, Chen Q, Tung E, Houde C, Elowe NH, Garcia-Calvo M, Porter G, Eveland S, Frantz-Wattley B, Kavana M, Addona G, Sinclair P, Sparrow C, O'Neill EA, Koblan KS, Sitlani A, Hubbard B, Fisher TS. Biochemical characterization of cholesteryl ester transfer protein inhibitors. J Lipid Res 2010;51:2739–52

289. Randomized EValuation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification REVEAL. NCT01252953. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01252953?term=reveal&rank=1

290. Reeder BA, Liu L, Horlick L. Selective screening for dyslipidemia in a Canadian population. J Clin Epidemiol. 1996 Feb;49(2):217-22.

291. Renard C, Van Obberghen E. Role of diabetes in atherosclerotic pathogenesis. What have we learned from animal models? Diabetes Metab. 2006 Feb;32(1):15-29.

292. Riegger G, Abletshauser C, Ludwig M, Schwandt P, Widimsky J, Weidinger G, Welzel D. The effect of fluvastatin on cardiac events in patients with

symptomatic coronary artery disease during one year of treatment. Atherosclerosis. 1999 May;144(1):263-70.

293. Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, Ascherio A, Spiegelman D, Colditz GA, Willett WC. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. Am J Epidemiol.1995 Jun 15;141(12):1117-27.

294. Rissanen AM, Nikkilä EA. Coronary artery disease and its risk factors in families of young men with angina pectoris and in controls. Br Heart J. 1977 Aug;39(8):875-83.

295. Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disease in a high incidence area (North Karelia, Finland). Br Heart J. 1979 Sep;42(3):294-303.

296. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, et al, for the VA-HIT Study Group. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events. VA-HIT: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285:1585-91

297. Robins SJ, Bloomfield HE. Fibric acid derivatives in cardiovascular disease prevention: results from the large clinical trials. Curr Opin Lipidol 2006;17:431-9.

298. Roe MT, Ou FS, Alexander KP, Newby LK, Foody JM, Gibler WB, Boden WE, Ohman EM, Smith SC Jr, Peterson ED. Patterns and prognostic implications of low high-density lipoprotein levels in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2008 Oct;29(20):2480-8. Epub 2008 Aug 20.

299. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2012 Jan 3;125(1):e2-e220. Erratum in Circulation. 2012 Jun 5;125(22):e1002.

300. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2012

update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2012 Jan 3;125(1):188-97

301. Roncaglioni MC, Santoro L, D'Avanzo B, Negri E, Nobili A, Ledda A, Pietropaolo F, Franzosi MG, La Vecchia C, Feruglio GA, et al. Role of family history in patients with myocardial infarction. An Italian case-control study. GISSI-EFRIM Investigators. Circulation. 1992 Jun;85(6):2065-72.

302. Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM. The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. N Engl J Med 1990; 323:1112-9.

303. Rubins HB, Robins SJ, Iwane MK, Boden WE, Elam MB, Fye CL, et al. Rationale and design of the Department of Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (HIT) for secondary prevention of coronary artery disease in men with low high-density lipoprotein cholesterol and desirable low-density lipoprotein cholesterol. Am J Cardiol 1993;71:45-52.

304. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. N Engl J Med 1999; 341:410-8.

305. Rutishauser J. Effets pléiotropes des statines. Forum Med Suisse 2008;8(10):187–190

306. Rye KA, Bursill CA, Lambert G, Tabet F, Barter PJ. The metabolism and anti-atherogenic properties of HDL. J Lipid Res. 2009 Apr;50 Suppl:S195-200. Epub 2008 Nov 24.

307. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye' L, Brown LE, Hamm P, Cole TG, Hawkins CM, Braunwald E. Rationale and design of a secondary prevention trial of lowering normal plasma cholesterol levels after acute myocardial infarction: the Cholesterol and Recurrent Events trial (CARE). Am J Cardiol. 1991 Dec 1;68(15):1436-46.

308. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N Engl J Med. 1996 Oct 3;335(14):1001-9.

309. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus--a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. Int J Cardiol. 2010 May 28;141(2):157-66. Epub 2009 Feb 18.

310. Sakamoto T, Kojima S, Ogawa H, et al. Effects of early statin treatment on symptomatic heart failure and ischemic events after acute myocardial infarction in Japanese. Am J Cardiol. 2006;97:1165-1171

311. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. N Engl J Med. 1993 Feb 25; 328(8):533-7.

312. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. Circulation. 2007; 115 (4):450-458.

313. Savic RM, Jonker DM, Kerbusch T, Karlsson MO. Implementation of a transit compartment model for describing drug absorption in pharmacokinetic studies.J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2007 Oct;34(5):711-26. Epub 2007 Jul 26.

314. Savic RM, Karlsson MO. Importance of shrinkage in empirical bayes estimates for diagnostics: problems and solutions. AAPS J. 2009 Sep;11(3):558-69. Epub 2009 Aug 1.

315. SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.

316. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994 Nov 19;344(8934):1383-9.

317. Schwartz GG, Olsson AG, Ballantyne CM, Olsson AG, Ballantyne CM, Barter PJ, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJ, Shah PK, Tardif JC, Chaitman BR, Duttlinger-Maddux R, Mathieson J. Rationale and design of the dal-OUTCOMES trial: efficacy and safety of Dalcetrapib in patients with recent acute coronary syndrome. Am Heart J 2009; 158: 896-901.

318. SEARCH Study Collaborative Group, Bowman L, Armitage J, Bulbulia R, Parish S, Collins R. Study of the effectiveness of additional reductions in cholesterol and homocysteine (SEARCH): characteristics of a randomized trial among 12064 myocardial infarction survivors. Am Heart J. 2007 Nov;154(5):815-23, 823.e1-6. Epub 2007 Sep 6.

319. SEARCH Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine Collaborative Group, Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, Parish S, Peto R, Collins R. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. Lancet. 2010 Nov 13;376(9753):1658-69. Epub 2010 Nov 8.

320. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, Branzi A, Bertolami MC, Jackson G, Strauss B, Meier B; Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA. 2002 Jun 26;287(24):3215-22.

321. Sharma A, Jusko WJ. Characteristics of indirect pharmacodynamic models and applications to clinical drug responses. Br J Clin Pharmacol. 1998 Mar;45(3):229-39.

322. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation. 2001; 104:1108-1113

323. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA. 1991 Jun 26; 265(24):3255-64.

324. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet. 2002;360:1623-1630.

325. Siegmund KD, Province MA, Higgins M, Williams RR, Keller J, Todorov AA. Modeling disease incidence rates in families. Epidemiology. 1998 Sep;9(5):557-62.

326. Simons LA, Simons J. Diabetes and coronary heart disease. N Engl J Med. 1998 Dec 3;339(23):1714-5; author reply 1716.

327. Sirtori CR, Calabresi L, Franceschini G, Baldassarre D, Amato M, Johansson J, Salvetti M, Monteduro C, Zulli R, Muiesan ML, Agabiti-Rosei E. Cardiovascular status of carriers of the apolipoprotein A-I(Milano) mutant: the Limone sul Garda study. Circulation. 2001 Apr 17;103(15):1949-54.

328. Soran H, Hama S, Yadav R, Durrington PN. HDL functionality. Curr Opin Lipidol. 2012 Aug;23(4):353-66.

329. S-PLUS®. Modern statistics and advanced graphics. Insightful Corp. Seattle USA.

330. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Lancet. 1997 Sep 13; 350(9080):757-64.

331. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). Jama 1986; 256: 2823-8.

332. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. Arch Intern Med. 1993 Mar 8; 153(5):598-615.

333. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Daviglus ML, Garside D, Dyer AR, Liu K, Greenland P. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. JAMA. 1999 Dec 1; 282(21):2012-8.

334. Stein EA, Stroes ESG, Steiner G, Buckley BM, Capponi AM, Burgess T, Niesor EJ, Kallend D, Kastelein JJ. Safety and tolerability of Dalcetrapib. Am J Cardiol 2009;104:82–91.

335. Stern MP, Haffner SM. Body fat distribution and hyperinsulinemia as risk factors for diabetes and cardiovascular disease. Arteriosclerosis. 1986 Mar-Apr; 6(2):123-30.

336. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM; United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). Clin Sci (Lond). 2001 Dec;101(6):671-9.

337. Strategies for the prevention of coronary heart disease: a policy statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 1987 Jan;8(1):77-88.

338. Tardif JC. Emerging high-density lipoprotein infusion therapies: fulfilling the promise of epidemiology? J Clin Lipidol. 2010 Sep-Oct;4(5):399-404. Epub 2010 Aug 27.

339. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness (ARBITER).Circulation. 2002; 106(3):2055-2060.

340. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins.Circulation. 2004;110:3512-3517

341. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Griffen L, Miller M, Weissman NJ, Turco M. Extended-release niacin or ézétimibe and carotid intima-media thickness. N Engl J Med. 2009 Nov 26;361(22):2113-22. Epub 2009 Nov 15.

342. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Schwammenthal E, Adler Y, Goldenberg I, Leor J, Boyko V, Mandelzweig L, Behar S. Peroxisome proliferator-activated receptor ligand bezafibrate for prevention of type 2

diabetes mellitus in patients with coronary artery disease. Circulation. 2004 May 11;109(18):2197-202. Epub 2004 May 3

343. Teo KK, Burton JR, Buller CE, et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: The Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). Circulation. 2000;102:1748-1754

344. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, Diaz R, Rashed W, Freeman R, Jiang L, Zhang X, Yusuf S; INTERHEART Study Investigators. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. Lancet. 2006 Aug 19;368(9536):647-58.

345. Terra SG, Francone OL, Contant CF, Gao X, Lewin AJ, Nguyen TT. Efficacy and safety of a potent and selective peroxisome proliferator activated receptor alpha agonist in subjects with dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol. 2008 Aug 15;102(4):434-9. Epub 2008 May 22.

346. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med. 1993 Sep 30; 329(14):977-86.

347. The European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J 2011;32:1345–61.

348. 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) final report. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Circulation. 2002 Dec 17;106(25):3143-421. No abstract available.

349. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ. 1998 Sep 12; 317(7160):703-13. Erratum in BMJ 1999 Jan 2;318(7175):29.

350. Tonkin AM, Colquhoun D, Emberson J et al. Effects of pravastatin in 3260 patients with unstable angina: results from the LIPID study. Lancet 2000;356(9245):1871–5.

351. Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events HPS2-THRIVE. NCT00461630. Merck. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00461630?term=HPS2-THRIVE&rank=1

352. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. Lancet. 2010 May 8;375(9726):1634-9.

353. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). BMJ. 1998 Mar 14; 316(7134):823-8.

354. Tyroler HA. Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC Coronary Primary Prevention Trial. Am J Cardiol. 1984 Aug 27;54(5):14C-19C. Review

355. Tyroler HA. Review of lipid-lowering clinical trials in relation to observational epidemiologic studies. Circulation. 1987 Sep;76(3):515-22.

356. U.S. Department of Health and Human Services. The health benefits of smoking cessation. A Report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. DHHS pub. No. (CDC) 90-8416, Washington, D.C.: U.S. Department of Health and Human Services, 1990. 627 pages.

357. Van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. N Engl J Med. 2000 Jan 6; 342(1):1-8.

358. Van Dieren S, Beulens JW, Kengne AP, Peelen LM, Rutten GE, Woodward M, van der Schouw YT, Moons KG. Prediction models for the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a systematic review. Heart. 2012 Mar;98(5):360-9. Epub 2011 Dec 18.

359. Van Acker BA, Botma GJ, Zwinderman AH, Kuivenhoven JA, Dallinga-Thie GM, Sijbrands EJ, Boer JM, Seidell JC, Jukema JW, Kastelein JJ, Jansen H, Verhoeven AJ; REGRESS Study Group. High HDL cholesterol does not protect against coronary artery disease when associated with combined cholesteryl ester transfer protein and hepatic lipase gene variant. Atherosclerosis. 2008 Sep;200(1):161-7. Epub 2007 Dec 27.

360. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. Engl J Med. 2001 Nov 1;345(18):1291-7.

361. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, et al. Serum total

cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. JAMA. 1995 Jul 12;274(2):131-6.

362. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Turco M, Miller M, Weissman NJ, Griffen L, Taylor AJ. The ARBITER 6-HALTS Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration. J Am Coll Cardiol. 2010 Jun 15;55(24):2721-6.

363. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. Lancet. Published online May 17, 2012.

364. Wang L, Fan C, Topol SE, Topol EJ, Wang Q. Mutation of MEF2A in an inherited disorder with features of coronary artery disease. Science. 2003 Nov 28;302(5650):1578-81.

365. Wang Q. Molecular genetics of coronary artery disease. Curr Opin Cardiol. 2005 May; 20(3):182-8.

366. Waters D, Higginson L, Gladstone P, Kimball B, LeMay M, Lespérance J. Design features of a controlled clinical trial to assess the effect of an HMG CoA reductase inhibitor on the progression of coronary artery disease. Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial Investigators Montreal, Ottawa, and Toronto, Canada. Control Clin Trials. 1993 Feb;14(1):45-74.

367. Waters D, et al. Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. Circulation. 1994; 89:959–968

368. Waters D, Higginson L, Gladstone P, Boccuzzi SJ, Cook T, Lespérance J. Effects of cholesterol lowering on the progression of coronary atherosclerosis in women. A Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (CCAIT) substudy. Circulation. 1995 Nov 1;92(9):2404-10.

369. Waters DD, LaRosa JC, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM Jr, Carter R, Breazna A, Kastelein JJ, Grundy SM. Effects of high-dose atorvastatin on cerebrovascular events in patients with stable coronary disease in the TNT (treating to new targets) study. J Am Coll Cardiol. 2006 Nov 7;48(9):1793-9. Epub 2006 Oct 17.

370. Weinblatt E, Shapiro S, Frank CW. Prognosis of women with newly diagnosed coronary heart disease--a comparison with course of disease among men. Am J Public Health. 1973 Jul;63(7):577-93.

371. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. J Am Coll Cardiol. 2007 Jul 17;50(3):217-24. Epub 2007 Jul 2.

372. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. J Clin Pharm Ther. 2010 Apr;35(2):139-51.

373. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent?: results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey. Diabetes Care. 2005 Jul;28(7):1588-93.

374. Whitney EJ, Krasuski RA, Personius BE, et al. A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: effects on progression of coronary heart disease and clinical events. Ann Intern Med. 2005;142:95-104

375. WHO. Cardiovascular Diseases. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/index.html

376. WHO MONICA project principal investigators. The World Health Organization MONICA Project (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease): a major international collaboration. J Clin Epidemiol 1988; 41: 105–14.

377. Wilcosky T, Hyde J, Anderson JJ, Bangdiwala S, Duncan B. Obesity and mortality in the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. J Clin Epidemiol. 1990; 43(8):743-52.

378. Willett WC, Green A, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA, Rosner B, Monson RR, Stason W, Hennekens CH. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. N Engl J Med. 1987 Nov 19;317(21):1303-9.

379. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 1998;97:1837-47.

380. Wilt TJ, Bloomfield HE, MacDonald R, Nelson D, Rutks I, Ho M, Larsen G, McCall A, Pineros S, Sales A. Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. Arch Intern Med. 2004 Jul 12;164(13):1427-36.

381. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. JAMA. 1988 Feb 19;259(7):1025-9.

382. Wong ND, Wilson PW, Kannel WB. Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: the Framingham Study. Ann Intern Med. 1991 Nov 1;115(9):687-93.

383. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P Jr, Razak F, Sharma AM, Anand SS; INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. Lancet. 2005 Nov 5;366(9497):1640-9.

384. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.

385. Zhou H. Pharmacokinetic strategies in deciphering atypical drug absorption profiles. J Clin Pharmacol. 2003 Mar;43(3):211-27.

386. Zhong S, Sharp DS, Grove JS, Bruce C, Yano K, Curb JD, Tall AR. Increased coronary heart disease in Japanese American men with mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene despite increased HDL levels. J. Clin. Invest. 1996 Jun 15;97(12):2917-23

387. Zhong JK, Guo ZG, Li C, Wang ZK, Lai WY, Tu Y. Probucol alleviates atherosclerosis and improves high density lipoprotein function. Lipids Health Dis. 2011 Nov 12;10:210.

Annexe 1 Liens internet

1. OMS : Organisation mondiale de la santé (world health organization: WHO)

   http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/index.html

2. ESC : European Society of Cardiology guidelines

   http://www.escardio.org/guidelines

3. EHN : European Heart Network

   http://www.ehnheart.org/

4. ANSM : Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé

   http://ansm.sante.fr/ (Anciennement : Afssaps Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé www.afssaps.sante.fr)

5. British Heart Foundation. Coronary Heart Disease Statistics. 2010

   http://www.bhf.org.uk/research/statistics.aspx

6. Site de Framingham

   http://www.framinghamheartstudy.org/

7. HeartScore

   www.heartscore.org

8. Recherche des etudes cliniques

   http://clinicaltrials.gov

Annexe 2 Poster présenté au groupe européen d'approche de population (*Population Approach Group in Europe,* PAGE) 2009 à Berlin

RO100194_page_poster_v6:Layout 1 25/10/11 10:06 Page 1

II-17

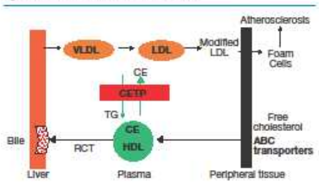
Preliminary population PK-PD of dalcetrapib: an agent targeting CETP to raise HDL-C and prevent cardiovascular morbidity and mortality

Florence Hourcade-Potelleret
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland

Introduction

- Cardiovascular disease (CVD) is a leading cause of death.[1]
- Strong epidemiological evidence links low levels of serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) to increased coronary heart disease (CHD) morbidity and mortality.[2-4] A strategy to further decrease cardiovascular (CV) risk is to increase HDL-C levels.
- Cholesteryl ester transfer protein (CETP) is a plasma protein that transfers cholesteryl ester (CE) from HDL to triglyceride (TG) rich lipoproteins such as low-density lipoprotein (LDL) and very low-density lipoprotein (VLDL). Inhibiting the transfer of CE from HDL is expected to result in an increase in HDL-C which may protect against atherosclerosis and potentially reduce the risk of CV events (Figure 1).

Figure 1. Role of CETP in cholesterol metabolism.



- Dalcetrapib has been shown to effectively decrease CETP activity and increase HDL-C in clinical studies.[5,6]
- By understanding the relationship between dalcetrapib plasma concentration and pharmacodynamic parameters such as CETP activity and HDL-C, it is possible to fully characterize the relationships between CETP activity and HDL-C levels prior to obtaining data on clinical endpoints i.e., CV mortality and morbidity.

Objectives

- The first objective is to establish the correlation between dalcetrapib exposure, CETP inhibition and HDL-C increase as part of the characterization of a new mechanism of action.
- The second objective is to establish the relationship between dalcetrapib exposure and HDL-C increase, omitting the mediator role of CETP activity in order to anticipate the Phase 3 analysis where CETP activity is not measured.

Methods

- Data were obtained from a Phase 2 randomized study in which patients received dalcetrapib 300, 600, or 900 mg/day or placebo, in combination with pravastatin 40 mg for 12 weeks (84 days).
- Plasma was obtained from all patients for PK analysis on days 14, 28, 56, and 81 before drug administration and between 1.5 and 5 h post-dose on day 84. HDL-C levels and CETP activity were measured in trough samples during pre-randomization, on days 0 (baseline), 14, 28, 56 and 84, and at follow-up on day 112 for HDL-C.
- A population PK-PD analysis was performed using a sequential PK-PD approach in NONMEM V6.1 using Foce Interaction. First, a model describing the cascade of events i.e., dose-exposure-CETP activity-HDL-C was developed. Thereafter, a simplified model of dose-exposure-HDL-C was developed to investigate if change in HDL-C level could be predicted directly from drug exposure data. The robustness of the PK-PD population models were then assessed using a VPC method.

Results

Patient demographics

- A total of 942 plasma samples from 204 patients were collected for dalcetrapib measurement; 1195 samples from 276 patients (72 control arm) were collected for CETP activity and 1465 samples for HDL-C measurements.
- Baseline demographics show that the 4 treatment groups in the study were evenly matched in terms of CETP activity, HDL-C levels (Table 1).

Table 1. Demographic characteristics

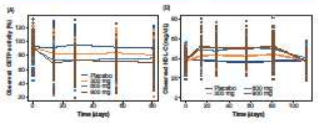
Characteristic	Placebo	300 mg	600 mg	900 mg
N	72	71	64	69
Male sex, n (%)	57 (80)	59 (83)	51 (80)	53 (77)
Age, y	57 (28-74)	56 (30-74)	57 (29-75)	56 (24-76)
Weight, kg	87 (57-127)	91 (56-138)	89 (58-141)	87 (49-117)
Total cholesterol, mg/dL	175 (124-306)	165 (98-216)	172 (122-298)	167 (93-296)
HDL-C, mg/dL	38.2 (27-54)	37.6 (25-66)	39.0 (25-66)	37.3 (16-62)
CETP activity, %	91.7 (51-116)	92.5 (44-122)	90.9 (44-127)	92 (54-133)
Diabetes, n (%)	6 (8.1)	6 (7.9)	9 (13)	3 (4.0)
Hypertension, n (%)	32 (43)	32 (42)	30 (44)	26 (38)
Smoking, n (%)	65 (88)	67 (90)	60 (88)	63 (89)

Values are mean (range) unless otherwise stated

Effect of treatment on CETP activity and HDL-C level

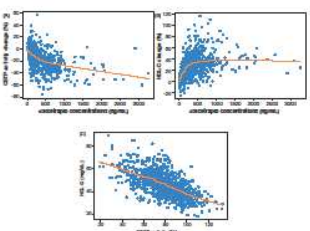
- The time course of the PD parameters showed that the plateau of the effect is reached by 2 weeks with a clear dose-response relationship (Figure 2).

Figure 2. Time course of (A) CETP activity and (B) HDL-C level.



- CETP activity decreases gradually with dalcetrapib exposure. Treatment with dalcetrapib resulted in an increase in HDL-C with a maximum of around 35% (Figure 3).
- A marked relationship was observed between CETP activity and HDL-C levels (Figure 3).

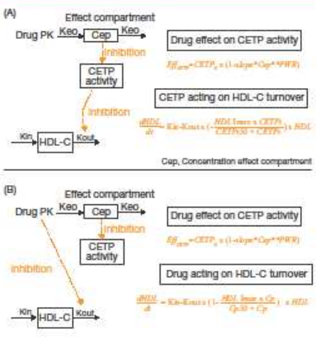
Figure 3. Relationship between (A) dalcetrapib exposure and CETP activity, (B) dalcetrapib exposure and HDL-C level, and (C) CETP activity and HDL-C level.



PK-PD model development

- The PK-PD models characterizing HDL-C increases as a function of CETP activity (full model) or dalcetrapib exposure (simplified model) are illustrated in Figure 4.
- The relationship between dalcetrapib plasma concentrations and CETP activity was described by a power model. An effect compartment was used to take into account the delay between the time course of the PK and the PD.
- The relationship between CETP activity and HDL-C level or dalcetrapib and HDL-C was described using an indirect type II "turnover" model incorporating an inhibition Emax model with a baseline.

Figure 4. HDL-C increase as a function of (A) CETP activity (full model) and (B) dalcetrapib exposure (simplified model).



- The parameter estimates for the full and the simplified models are presented in Table 2 and 3, respectively. The parameters are well estimated with precision of estimation <25% for the structural parameters and <40% for the random effect.
- Both models described the data correctly as assessed by the goodness of fit and the outcomes of the VPC (Figures 5 and 6, respectively).

Table 2. PK-PD parameter estimates for the full model

Parameter	Estimate	CV (%)	IIV (%)	CV (%)
Base CETP activity (%)	90.9	1.05	13	15.8
Slope	0.103	8.03	40.5	17
Keo	0.0075	17.5	-	-
Power	0.623	9.5	-	-
Residual error (%)	10.3	3.53	-	-
Base HDL-C (mg/dL)	37.6	1.1	16.6	11.1
Kout (1/h)	0.295	25	60.7	44.4
Imax (%)	68.7	14.3	-	-
CETP50 (%)	33.6	21.6	-	-
Residual error (mg/dL)	4.06	4.56	-	-

Table 3. PK-PD parameter estimates for the simplified model

Parameter	Estimate	CV (%)	IIV (%)	CV (%)
Base CETP activity (%)	90.9	1.06	13.5	16.5
Slope	0.109	8.91	39.4	27.9
Keo	0.0944	37.5	-	-
Power	0.572	11.6	-	-
Residual error (%)	10.2	3.62	-	-
Base HDL-C (mg/dL)	37.8	1.09	16.9	11.3
Kout (1/h)	0.00984	2.97	80.9	22
Imax (%)	43.8	4.27	-	-
Cp50 (ng/mL)	412	9.66	47.7	33.6
Residual error (mg/dL)	4.06	4.56	-	-

Comparison of the full and simplified models

- The between-subject variability on the removal rate of HDL-C decreases from 80 to 60% between the simplified and the full model. It suggests that part of the variability on this parameter is influenced by the level of CETP activity.

Figure 5. Goodness of fit plots for (A) the full model and (B) the simplified model.

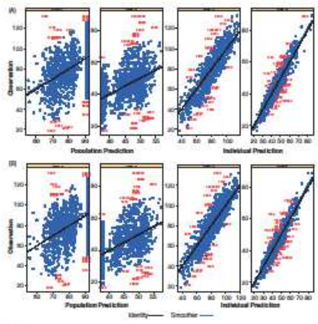
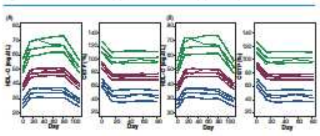
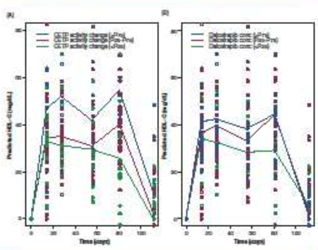


Figure 6. VPC outcomes for (A) the full model and (B) the simplified model.



- For the full model, no between-subject variability could be estimated for the level of CETP activity inhibition that decreases the rate of HDL-C removal by 50%. It suggests that dalcetrapib consistently reduces CETP activity, resulting in small fluctuations of CETP activity in all patients.
- Based on these two findings, CETP activity is expected to explain part of the variability in HDL-C changes. This is supported by the observed data. In Figure 7, the time course of the observed HDL-C change is plotted by the category of CETP activity change or dalcetrapib concentration. It shows that the range of HDL-C changes within one dose group is largely influenced by the change in CETP activity compared with dalcetrapib exposure.

Figure 7. Predicted time course of HDL-C level, with dalcetrapib 900 mg by (A) change in CETP activity and (B) dalcetrapib exposure.



Conclusions

- The two models adequately described the observed HDL-C time course caused by 12 weeks of treatment with dalcetrapib.
- The PK-PD model established the correlation between exposure data, CETP activity decreases and HDL-C increases.
- The variability in HDL-C changes is partly explained by the changes in CETP activity.
- The model describing HDL-C as a function of CETP activity could be used to describe HDL-C changes where dalcetrapib is not measured (imaging study).
- The model describing HDL-C as a function of exposure could be used to describe dalcetrapib-induced HDL-C changes where CETP activity is not measured. The characterization of this relationship will facilitate the use of HDL-C as an early biomarker of efficacy for CV morbidity and mortality outcomes as measured in Phase 3.

References

1. EHN. European cardiovascular disease statistics. 2008.
2. Wilson PW et al. Circulation. 1998;97:1837-1847.
3. Gordon DJ et al. Circulation. 1989;79:8-15.
4. Abbott RD et al. JAMA. 1988;260:3456-3460.
5. Stein EA et al. Am J Cardiol. 2009;104:82-91.
6. Stein EA et al. Eur Heart J. 2010;31:480-488.

Funding

This study was funded by F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Disclosure Information

F. Hourcade-Potelleret is an employee of F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Annexe 3 Description de la base de données PK/PD utilisée dans NONMEM

Item	Name	Description
study	Study number	
pt	Subject identifier	as used during study conduct
id	Subject identifier	unique across studies (NONMEM item)
time	Actual time after first dose	Unit: days (NONMEM item)
timeh	Actual time after first dose	Unit: hours
tad	Actual time after last dose	At each time point, actual time after last dose received Unit: days
week		Study week
scht	Scheduled time	Planned study day
amt	Dose item	The actually administered dose (unit: mg)-NONMEM item
evid	Event Identification	0 for observation, 1 for dose event and 2 for other type data
cmt	Compartment	1 for absorption compartment, 2 for central compartment (drug concentrations measurement), 3 for peripheral compartment, 4 for CETPactivity or CETP mass and 5 for HDL-C
pkpd	derived from cmt	1 for dalcetrapib concentrations, 2 for CETP activity, 3 for HDL-C and 4 for CETP mass
dv	Dependent variable	Plasma drug concentration (ng/mL) or CETP activity or HDL-C (mg/dL)
lndv		Natural logarithm of DV for dalcetrapib concentrations or Cartesian measurements for CETP activity or HDL-C
per	period	Cross-over period
occ	Dosing occasion	PK or PD visit number
rate	Infusion rate	-2 for dose event and 0 for observation event
age	Age (y)	
sex	Gender	0= Female, 1= Male
race		1= black 2=Caucasian 3=Hispanic 4=Asian 5=Other
wgt	Body weight (kg)	
bmi	Body Mass Index (kg/m^2)	
CD	Cardiovascular disease	(yes/no) Coronary Heart Disease
ATH	Atherosclerosis disease	(yes/no) Peripheral Arterial Disease

Annexe 3 (suite) Description de la base de données PK/PD utilisée dans NONMEM

Item	Name	Description
DIAB	Concomitant diabetes disease	(yes/no) Type II Diabetes from
HYP	Concomitant hypertension	(yes/no)
smok	Smoking habits	0 = non-smoker 1 = smokes
dose	in mg	Administered dose of Dalcetrapib
stat	Statin flag per period	0=No statin 1=ATORVASTATIN 2=FLUVASTATIN 3=PRAVASTATIN 4=ROSUVASTATIN 5=SIMVASTATIN 6=other statins 7=Ézétimibe
seq	sequence	0 for STAT==0 and for STAT==7, 1 otherwise
APOA1	Apoprotein A1 (ApoA1) (mg/dL)	
APOB	Apoprotein B (ApoB) (mg/dL)	
CETPM	CETP mass (mg/L)	
roar	CETP activity method	0 = SPA 1 = ROAR
CETPACT	CETP activity (%)	For raw data, we have to do the following transformation: for each subject, a median baseline before first administration is calculated from all values (i.e. screening, randomization..). The median of these values is the reference per study. Then for each individu CETP activity=100*CETPday0/CETPreference for baseline and CETPactivity%=CETPactivity/CETPreference
fl_cetp	unit of CETP activity	1 = pmol/uL/h 0 = %
CHOL	Total cholesterol (mg/dL)	
CK	Creatinine kinase (U/L)	
HbA1c	Glycosylated Hemoglobin (%)	
HDL	HDL cholesterol (mg/dL)	
LDL	LDL-cholesterol (mg/dL)	
SBP	Systolic blood pressure (mmHg)	
SCRT	Serum creatinine (umol/L)	
SGOT	Aspartate transaminase (U/L)	
SGPT	Alanine transaminase (U/L)	
Trig	Triglycerides (mg/dL)	
BAPOA1	Apoprotein A1 (ApoA1) (mg/dL)	
BAPOB	Apoprotein B (ApoB) (mg/dL)	
BCETPM	CETP mass (mg/L) at baseline	
BCETPACT	CETP activity (% or pmol/uL/h) at baseline	
BCHOL	Total cholesterol (mg/dL) at baseline	

Annexe 3 (fin) Description de la base de données PK/PD utilisée dans NONMEM

Item	Name	Description
BCK	Creatinine kinase (U/L) at baseline	
BCLCR	Creatinine clearance (mL/min) at baseline	clcr=(140-age)*wgtkg*1.23/scrt for male clcr=(140-age)*wgtkg*1.04/scrt for female
BHbA1c	Glycosylated Hemoglobin (%) at baseline	
BHDL	HDL cholesterol (mg/dL) at baseline	
BLDL	LDL-cholesterol (mg/dL) at baseline	
BSBP	Systolic blood pressure (mmHg) at baseline	
BSCRT	Serum creatinine (umol/L) at baseline	
BSGOT	Aspartate transaminase (U/L) at baseline	
BSGPT	alanine transaminase (U/L) at baseline	
BTrig	Triglycerides (mg/dL) at baseline	

Annexe 4 Fichier de sortie NONMEM pour le modèle pharmacocinétique

```
$PROBLEM    36 and tad=5
$INPUT      STU PT ID TIME TAD WEEK SCHT AMT EVID CMT PKPD DV=DROP
            DV=LNDV PER OCC RATE AGE=DROP SEX=DROP RACE=DROP WGT=DROP
            BMI=DROP CD=DROP ATH=DROP DIAB=DROP HYP=DROP SMOK=DROP
            DOSE STAT SEQ APOA=DROP APOB=DROP CETM ROAR=DROP CETA
            FCET=DROP CHOL CK=DROP HBAC=DROP HDL LDL SBP=DROP
            SCRT=DROP SGOT=DROP SGPT=DROP TRIG BAPA=DROP BAPB=DROP
            BCEM BCEA BCHO BCK=DROP BCRL=DROP BHAB=DROP BHDL BLDL
            BSBP=DROP BSCR=DROP BASA=DROP BALA=DROP BTRI HV
$DATA       subdal5.csv IGNORE=@
IGNORE=(ID.EQ.654) ;missing time

;Dans ce cas DV=LNDV et SDV=DV et seq=peri (period)
$SUBROUTINE ADVAN4 TRANS4
$PK

;-----------------PK parameters-------------------------

   PHAS=0
   IF (STU.EQ.18589) PHAS=1

; PK PARAMETERS

TVCL=THETA(1)
CL=TVCL*EXP(ETA(1))
V2=THETA(2)*EXP(ETA(3))
Q=THETA(3)*EXP(ETA(4))
V3=THETA(4)*EXP(ETA(5))
TVKA=THETA(5)
KA=TVKA*EXP(ETA(6))

TVD1=THETA(6)
D1=TVD1*EXP(ETA(7))

PAT=1
IF (HV.EQ.1) PAT=0

TVF1=1+THETA(10)*(1-PAT)

F1=TVF1*EXP(ETA(2))

S2  = V2/1000

$ERROR

   IPRED = 0
   IF (F.GT.0) IPRED=LOG(F)
   DEL=0
   IF (IPRED.EQ.0) DEL=1
   W1=THETA(7)
   W2=THETA(8)
   IF (TAD.LE.0.2083) W=W1
   IF (TAD.GT.0.2083) W=W2
   IRES=DV-IPRED
   IWRES=IRES/W
   AA=0
   IF (STU.EQ.18589) AA=1
   Y=IPRED+EPS(1)*W*(1+AA*THETA(9))

;----------------- INITIAL ESTIMATES -------------------------
$THETA  (0,1600) ; 1~CL/F
$THETA  (0,320) ; 2~V2/F
$THETA  (0,1650) ; 3~Q/F
$THETA  (0,1060) ; 4~V3/F
$THETA  (0,13) ; 5~KA
$THETA  (0,0.108) ; 6~D1
$THETA  0.3 ; 7~RES
$THETA  0.3 ; 8~RES_DISPO
$THETA  0.3 ; 9~PHASEII
$THETA  -0.4 ; 10~F1_HV
$OMEGA  0  FIX  ;   1~IIV_CL
$OMEGA  0.367  ;   2~IIV_F1
$OMEGA  0.2  ;   3~IIV_V2
$OMEGA  0  FIX  ;    4~IIV_Q
$OMEGA  0.2  ;   5~IIV_V3
$OMEGA  0  FIX  ;   6~IIV_KA
$OMEGA  0.2  ;   7~IIV_D1

$SIGMA  1  FIX  ;   ~RES_ADD
$ESTIMATION MAXEVALS=9999 SIG=3 PRINT=5 NOABORT METHOD=1 INTER
$COVARIANCE
$TABLE      STU PT ID TIME TAD WEEK SCHT AMT EVID CMT IPRED IWRES PER
```

```
            OCC DOSE STAT SEQ CWRES HV CETM CETA LDL CHOL HDL BCEM
            BCEA BCHO BHDL BLDL BTRI TRIG CL V2 Q V3 KA F1 D1 ASSO DDI
            ETA2 ETA3 ETA4 ETA5 ETA6 ETA7 ONEHEADER NOPRINT
            FILE=RUN36tad2_HV.FIT


NM-TRAN MESSAGES

 WARNINGS AND ERRORS (IF ANY) FOR PROBLEM    1

 (WARNING  2) NM-TRAN INFERS THAT THE DATA ARE POPULATION.
 CREATING MUMODEL ROUTINE...
FSUBS
FSUBS_MU.F90
        1 file(s) copied.

License Registered to: F. Hoffmann-La Roche AG
Expiration Date:    14 JUN 2012
Current Date:        7 MAR 2012
Days until program expires :  97
1NONLINEAR MIXED EFFECTS MODEL PROGRAM (NONMEM) VERSION 7.1.0
 ORIGINALLY DEVELOPED BY STUART BEAL, LEWIS SHEINER, AND ALISON BOECKMANN
 CURRENT DEVELOPERS ARE ROBERT BAUER, ICON DEVELOPMENT SOLUTIONS,
 AND ALISON BOECKMANN. IMPLEMENTATION, EFFICIENCY, AND STANDARDIZATION
 PERFORMED BY NOUS INFOSYSTEMS.

 PROBLEM NO.:         1
 36 and tad=5
0DATA CHECKOUT RUN:              NO
 DATA SET LOCATED ON UNIT NO.:    2
 THIS UNIT TO BE REWOUND:        NO
 NO. OF DATA RECS IN DATA SET:    19631
 NO. OF DATA ITEMS IN DATA SET:  32
 ID DATA ITEM IS DATA ITEM NO.:   3
 DEP VARIABLE IS DATA ITEM NO.:  12
 MDV DATA ITEM IS DATA ITEM NO.: 32
0INDICES PASSED TO SUBROUTINE PRED:
  9  4  8 15  0  0 10  0  0
  0  0
 0LABELS FOR DATA ITEMS:
  STU PT ID TIME TAD WEEK SCHT AMT EVID CMT PKPD LNDV PER OCC RATE DOSE STAT SEQ
  CETM CETA CHOL HDL LDL TRIG BCEM BCEA BCHO BHDL BLDL
  BTRI HV MDV
0(NONBLANK) LABELS FOR PRED-DEFINED ITEMS:
 ASSO    DDI     CL      V2      Q       V3      KA      D1      F1
 IPRE    IWRE
0FORMAT FOR DATA:
 (6(5E13.0/),1E13.0,1F2.0)

 TOT. NO. OF OBS RECS:     1661
 TOT. NO. OF INDIVIDUALS:    266
0LENGTH OF THETA: 10
0DEFAULT THETA BOUNDARY TEST OMITTED:    NO
0OMEGA HAS BLOCK FORM:
  1
  0  2
  0  0  3
  0  0  0  4
  0  0  0  0  5
  0  0  0  0  0  6
  0  0  0  0  0  0  7
0DEFAULT OMEGA BOUNDARY TEST OMITTED:    NO
0SIGMA HAS SIMPLE DIAGONAL FORM WITH DIMENSION:  1
0DEFAULT SIGMA BOUNDARY TEST OMITTED:    NO
0INITIAL ESTIMATE OF THETA:
 LOWER BOUND    INITIAL EST    UPPER BOUND
  0.0000E+00     0.1600E+04     0.1000E+07
  0.0000E+00     0.3200E+03     0.1000E+07
  0.0000E+00     0.1650E+04     0.1000E+07
  0.0000E+00     0.1060E+04     0.1000E+07
  0.0000E+00     0.1300E+02     0.1000E+07
  0.0000E+00     0.1080E+00     0.1000E+07
 -0.1000E+07     0.3000E+00     0.1000E+07
 -0.1000E+07     0.3000E+00     0.1000E+07
 -0.1000E+07     0.3000E+00     0.1000E+07
 -0.1000E+07    -0.4000E+00     0.1000E+07
0INITIAL ESTIMATE OF OMEGA:
 BLOCK SET NO.   BLOCK                                                    FIXED
        1                                                                  YES
                 0.0000E+00
        2                                                                  NO

                 0.3670E+00
        3                                                                  NO
                 0.2000E+00
        4                                                                  YES
                 0.0000E+00
```

```
        5                                                                                                  NO
                  0.2000E+00
        6                                                                                                 YES
                  0.0000E+00
        7                                                                                                  NO
                  0.2000E+00
0INITIAL ESTIMATE OF SIGMA:
 0.1000E+01
0SIGMA CONSTRAINED TO BE THIS INITIAL ESTIMATE
0ESTIMATION STEP OMITTED:           NO
 CONDITIONAL ESTIMATES USED:       YES
 CENTERED ETA:                      NO
 EPS-ETA INTERACTION:              YES
 LAPLACIAN OBJ. FUNC.:              NO
 NO. OF FUNCT. EVALS. ALLOWED:       9999
 NO. OF SIG. FIGURES REQUIRED:       3
 INTERMEDIATE PRINTOUT:            YES
 ESTIMATE OUTPUT TO MSF:            NO
 ABORT WITH PRED EXIT CODE 1:       NO
 IND. OBJ. FUNC. VALUES SORTED:     NO
0COVARIANCE STEP OMITTED:    NO
 EIGENVLS. PRINTED:          NO
 SPECIAL COMPUTATION:        NO
 COMPRESSED FORMAT:          NO
0TABLES STEP OMITTED:    NO
 NO. OF TABLES:           1
0-- TABLE  1 --
 PRINTED:                NO
 HEADERS:               ONE
 FILE TO BE FORWARDED:   NO
 0USER-CHOSEN ITEMS:
  STU PT ID TIME TAD WEEK SCHT AMT EVID CMT IPRED IWRES PER OCC DOSE STAT SEQ CW
 RES HV CETM CETA LDL CHOL HDL BCEM BCEA BCHO BHDL
  BLDL BTRI TRIG CL V2 Q V3 KA F1 D1 ASSO DDI ETA2 ETA3 ETA4 ETA5 ETA6 ETA7

 THE FOLLOWING LABELS ARE EQUIVALENT
 PRED=PREDI
 RES=RESI
 WRES=WRESI
1DOUBLE PRECISION PREDPP VERSION 7.1.0

 TWO COMPARTMENT MODEL WITH FIRST-ORDER ABSORPTION (ADVAN4)
0MAXIMUM NO. OF BASIC PK PARAMETERS:   5
0BASIC PK PARAMETERS (AFTER TRANSLATION):
   BASIC PK PARAMETER NO.  1: ELIMINATION RATE (K)
   BASIC PK PARAMETER NO.  2: CENTRAL-TO-PERIPH. RATE (K23)
   BASIC PK PARAMETER NO.  3: PERIPH.-TO-CENTRAL RATE (K32)
   BASIC PK PARAMETER NO.  5: ABSORPTION RATE (KA)
 TRANSLATOR WILL CONVERT PARAMETERS
 CL, V2, Q, V3 TO K, K23, K32 (TRANS4)
0COMPARTMENT ATTRIBUTES
 COMPT. NO.   FUNCTION   INITIAL    ON/OFF      DOSE      DEFAULT    DEFAULT
                         STATUS     ALLOWED    ALLOWED    FOR DOSE   FOR OBS.
    1         DEPOT        OFF        YES        YES        YES        NO
    2         CENTRAL      ON         NO         YES        NO         YES
    3         PERIPH.      ON         NO         YES        NO         NO
    4         OUTPUT       OFF        YES        NO         NO         NO
1
 ADDITIONAL PK PARAMETERS - ASSIGNMENT OF ROWS IN GG
 COMPT. NO.                              INDICES
              SCALE      BIOAVAIL.   ZERO-ORDER  ZERO-ORDER  ABSORB
                         FRACTION    RATE        DURATION    LAG
    1           *           7           *           6           *
    2           8           *           *           *           *
    3           *           *           *           *           *
    4           *           -           -           -           -
             - PARAMETER IS NOT ALLOWED FOR THIS MODEL
             * PARAMETER IS NOT SUPPLIED BY PK SUBROUTINE;
               WILL DEFAULT TO ONE IF APPLICABLE
0DATA ITEM INDICES USED BY PRED ARE:
   EVENT ID DATA ITEM IS DATA ITEM NO.:      9
   TIME DATA ITEM IS DATA ITEM NO.:          4
   DOSE AMOUNT DATA ITEM IS DATA ITEM NO.:   8
   DOSE RATE DATA ITEM IS DATA ITEM NO.:    15
   COMPT. NO. DATA ITEM IS DATA ITEM NO.:   10

0PK SUBROUTINE CALLED WITH EVERY EVENT RECORD.
 PK SUBROUTINE NOT CALLED AT NONEVENT (ADDITIONAL OR LAGGED) DOSE TIMES.
0ERROR SUBROUTINE CALLED WITH EVERY EVENT RECORD.
1


 #METH: First Order Conditional Estimation with Interaction
 MONITORING OF SEARCH:

0ITERATION NO.:    0    OBJECTIVE VALUE:   855.584125104838        NO. OF FUNC. EVALS.:12
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.:       12
```

```
 PARAMETER:   1.0000E-01   1.0000E-01   1.0000E-01   1.0000E-01   1.0000E-01   1.0000E-01   1.0000E-01
1.0000E-01  1.0000E-01 -1.0000E-01
             1.0000E-01  1.0000E-01  1.0000E-01  1.0000E-01
 GRADIENT:    5.3033E+02 -2.4325E+02 -1.1276E+02  4.6707E+01  2.5414E+02 -1.5409E+02 -2.1166E+04 -
1.0099E+04 -3.7787E+03 -4.5522E+02
             2.9148E+01 -7.9993E+01 -1.1010E+02 -7.5144E+01
0ITERATION NO.:    5    OBJECTIVE VALUE:   142.899840851092        NO. OF FUNC. EVALS.:13
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.:       81
 PARAMETER: -4.0668E-02   1.5745E-01   1.4109E-01   9.2667E-02   3.5477E-02   1.4504E-01   1.9346E-01
1.0799E-01  1.2149E-01 -8.4265E-02
             3.4251E-02  9.5889E-02  1.3699E-01  1.0117E-01
 GRADIENT:   -5.3535E+01   1.0541E+01 -4.4909E+00  3.6551E+01  2.3429E+01 -1.8264E+01  4.0872E+02 -
3.6695E+03 -1.0738E+03 -8.2087E+01
             7.3014E+01  4.9764E+00 -7.1581E+01  1.9278E+00
0ITERATION NO.:   10    OBJECTIVE VALUE:   111.958981252874        NO. OF FUNC. EVALS.:13
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.:      147
 PARAMETER: -5.5680E-02 -6.3843E-02   1.0418E-01   4.4444E-02 -2.5894E-01   1.7394E-01   1.7997E-01
1.0050E-01  1.5157E-01 -9.7872E-02
            -1.3262E-01  1.8505E-02  7.4702E-01  1.3306E-01
 GRADIENT:   -2.0342E+01   3.5202E+01 -5.2228E+01  2.8177E+01 -3.9926E+01  3.8733E+01 -3.9071E+01 -
4.5982E+03 -1.0818E+03 -3.1852E+02
            -3.4497E+01 -9.0808E+00 -6.4028E+00  1.3858E+00
0ITERATION NO.:   15    OBJECTIVE VALUE:   65.6430270480797        NO. OF FUNC. EVALS.:13
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.:      214
 PARAMETER: -2.7826E-02 -1.4076E-01   2.4440E-01 -8.6792E-02 -2.7243E-01   1.8826E-01   1.7643E-01
1.0165E-01  1.9946E-01 -8.6547E-02
            -1.3940E-01  1.4014E-01  7.4599E-01 -1.4203E-01
 GRADIENT:   -4.2678E+01   2.0355E+01  1.7168E+01  6.3677E+00 -2.9804E+01  2.2939E+01 -2.9331E+01 -
1.4038E+03 -3.6289E+02 -1.9786E+02
            -1.0734E+01 -3.6835E+00 -8.8776E-01 -8.3716E+00
0ITERATION NO.:   20    OBJECTIVE VALUE:   55.4658268314632        NO. OF FUNC. EVALS.:13
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.:      281
 PARAMETER: -9.7821E-03 -4.5296E-02   2.4810E-01 -1.4450E-01 -1.9471E-01   1.4660E-01   1.7195E-01
9.9904E-02  2.4678E-01 -7.0027E-02
            -1.5274E-01  8.0918E-02  7.3220E-01 -1.0826E-02
 GRADIENT:    1.5164E+00 -4.7103E-01 -4.0558E-01 -1.6912E-01   3.2075E-01 -1.7231E-01 -3.1326E+00
9.0274E+00 -1.0293E+00  5.1654E+00
            -1.1835E-02 -5.5408E-02 -9.8242E-02 -8.5469E-02
0ITERATION NO.:   25    OBJECTIVE VALUE:   55.4536438395930        NO. OF FUNC. EVALS.:23
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.:      397
 PARAMETER: -6.9959E-03 -3.6538E-02   2.5255E-01 -1.4017E-01 -1.9111E-01   1.4657E-01   1.7210E-01
9.9926E-02  2.4685E-01 -6.8664E-02
            -1.5294E-01  7.8523E-02  7.3393E-01 -9.2156E-03
 GRADIENT:   -2.0905E-02   3.4569E-03   1.1523E-02 -7.5895E-04 -9.5560E-03   1.8485E-03 -2.4416E-03 -
2.4172E-02  3.0636E-03  3.5786E-02
             5.1760E-03  8.8637E-04 -2.3661E-03 -1.6097E-05
0ITERATION NO.:   26    OBJECTIVE VALUE:   55.4536438395930        NO. OF FUNC. EVALS.:20
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.:      417
 PARAMETER: -6.9959E-03 -3.6538E-02   2.5255E-01 -1.4017E-01 -1.9111E-01   1.4657E-01   1.7210E-01
9.9926E-02  2.4685E-01 -6.8664E-02
            -1.5294E-01  7.8523E-02  7.3393E-01 -9.2156E-03
 GRADIENT:   -2.0905E-02   3.4569E-03   1.1523E-02 -7.5895E-04 -9.5560E-03   1.8485E-03 -2.4416E-03 -
2.4172E-02  3.0636E-03  3.5786E-02
             5.1760E-03  8.8637E-04 -2.3661E-03 -1.6097E-05
 Elapsed estimation time in seconds:   174.52

 #TERM:
0MINIMIZATION SUCCESSFUL
 NO. OF FUNCTION EVALUATIONS USED:      417
 NO. OF SIG. DIGITS IN FINAL EST.:  3.3

 ETABAR IS THE ARITHMETIC MEAN OF THE ETA-ESTIMATES,
 AND THE P-VALUE IS GIVEN FOR THE NULL HYPOTHESIS THAT THE TRUE MEAN IS 0.

 ETABAR:         0.0000E+00  2.5152E-03 -6.9937E-03  0.0000E+00 -2.7927E-02  0.0000E+00  9.8995E-04
 SE:             0.0000E+00  2.5610E-02  1.0165E-02  0.0000E+00  2.3567E-02  0.0000E+00  9.4740E-03

 P VAL.:         1.0000E+00  9.2176E-01  4.9144E-01  1.0000E+00  2.3600E-01  1.0000E+00  9.1678E-01

 ETAshrink(%):   1.0000E+02  1.3064E+01  6.2916E+01  1.0000E+02  5.5358E+01  1.0000E+02  6.2267E+01
 EPSshrink(%):   9.9069E+00

 #TERE:
 Elapsed covariance time in seconds:   303.85
1
```

```
*****************************************************************************************************
********************
 ********************
********************
 ********************                          FIRST  ORDER  CONDITIONAL  ESTIMATION  WITH  INTERACTION
********************
 #OBJT:**************                                          MINIMUM  VALUE  OF  OBJECTIVE  FUNCTION
********************
 ********************
********************

*****************************************************************************************************
********************



 #OBJV:*********************************************                                                55.454
**************************************************
1

*****************************************************************************************************
********************
 ********************
********************
 ********************                          FIRST  ORDER  CONDITIONAL  ESTIMATION  WITH  INTERACTION
********************
 ********************                                                      FINAL  PARAMETER  ESTIMATE
********************
 ********************
********************

*****************************************************************************************************
********************


 THETA - VECTOR OF FIXED EFFECTS PARAMETERS   *********

         TH 1       TH 2       TH 3       TH 4       TH 5       TH 6       TH 7       TH 8       TH 9
TH10

         1.44E+03  2.79E+02  1.92E+03  8.34E+02  9.72E+00  1.13E-01  5.16E-01  3.00E-01  7.41E-01 -
2.75E-01


 OMEGA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - ETAS  ********

            ETA1      ETA2      ETA3      ETA4      ETA5      ETA6      ETA7

 ETA1
+        0.00E+00

 ETA2
+        0.00E+00  2.21E-01

 ETA3
+        0.00E+00  0.00E+00  1.92E-01

 ETA4
+        0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00

 ETA5
+        0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  7.11E-01

 ETA6
+        0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00

 ETA7
+        0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  1.61E-01
```

```
 SIGMA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - EPSILONS  ****

            EPS1

 EPS1
+        1.00E+00

1

*****************************************************************************************************
********************
 ********************
********************
 ********************                        FIRST  ORDER  CONDITIONAL  ESTIMATION  WITH  INTERACTION
********************
 ********************                                                   STANDARD  ERROR  OF  ESTIMATE
********************
 ********************
********************

*****************************************************************************************************
********************


 THETA - VECTOR OF FIXED EFFECTS PARAMETERS   *********

         TH 1       TH 2       TH 3       TH 4       TH 5       TH 6       TH 7       TH 8       TH 9
TH10

         6.18E+01   3.69E+01   1.75E+02   1.13E+02   1.39E+00   4.16E-03   3.15E-02   1.92E-02   1.37E-01
4.75E-02


 OMEGA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - ETAS  ********

            ETA1       ETA2       ETA3       ETA4       ETA5       ETA6       ETA7

 ETA1
+       .........

 ETA2
+       .........  3.69E-02

 ETA3
+       ......... .........  8.96E-02

 ETA4
+       ......... ......... ......... .........

 ETA5
+       ......... ......... ......... .........  1.56E-01

 ETA6
+       ......... ......... ......... ......... ......... .........

 ETA7
+       ......... ......... ......... ......... ......... .........  2.45E-02


 SIGMA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - EPSILONS  ****

            EPS1

 EPS1
+       .........
```

Annexe 5 Fichier de sortie NONMEM pour le modèle pharmacodynamique

```
$PROBLEM    Estimation mode
;HDL f(drug) indirect model
$INPUT      STUD PT ID TIME TAD WEEK SCHT AMT EVID CMT=DROP PKPD CONC
            LNDV=DV PER OCC RATE AGE SEX RACE WGT BMI CD=DROP ATH=DROP
            DIAB=DROP HYP SMOK=DROP DOSE STAT SEQ APOA=DROP APOB=DROP
            CETM=DROP ROAR=DROP ACT=DROP FLC=DROP CHOL=DROP CK=DROP
            HBAC=DROP HDL=DROP LDL=DROP SBP=DROP SCRT=DROP SGOT=DROP
            SGPT=DROP TRIG=DROP BAPA=DROP BAPB=DROP BCET=DROP
            BCHO=DROP BCK=DROP BCRL=DROP BHAC=DROP BHDL=DROP BLDL=DROP
            BSBP=DROP BSCR=DROP BAST=DROP BALT=DROP BTRI=DROP
$DATA       nm_nc18589.csv IGNORE=@ IGN=(PKPD.EQ.2) IGN=(PKPD.EQ.4)
            IGNORE=(ID.EQ.274) ;missing time
            IGNORE=(ID.EQ.654) ;missing time
$SUBROUTINE ADVAN6 TOL=5
$MODEL      NCOMP=4 COMP=(DEPOT) ;CMT=1
            COMP=(CENTRAL) ;CMT=2
            COMP=(PERIPH) ;CMT=3
            COMP=(HDL) ;CMT=4
$PK

"FIRST
" COMMON /PRCOMG/ IDUM1,IDUM2,IMAX,IDUM4,IDUM5
" INTEGER IDUM1,IDUM2,IMAX,IDUM4,IDUM5
" IMAX=10000000
;-----------------PK MODEL--------------------------

TVCL=THETA(1)
CL=TVCL*EXP(ETA(1))
V2=THETA(2)*EXP(ETA(3))
Q=THETA(3)*EXP(ETA(4))
V3=THETA(4)*EXP(ETA(5))
TVKA=THETA(5)
KA=TVKA*EXP(ETA(6))
D1=THETA(6)*EXP(ETA(7))

TVF=1
F1=TVF*EXP(ETA(2))

S2 = V2/1000

K20=CL/V2
K23=Q/V2
K32=Q/V3

;-----------------PD MODEL HDL--------------------------
BASH=THETA(10)*EXP(ETA(8))
KOUT=THETA(11)*EXP(ETA(9))
PMAX=THETA(12)
P50=THETA(13)*EXP(ETA(10))

KIN=BASH*KOUT
A_0(4)=BASH


$DES


  C2=A(2)/S2
 ;PK MODEL
  DADT(1)= -KA*A(1)
  DADT(2) = KA*A(1)+K32*A(3)-K23*A(2)-K20*A(2)
  DADT(3) = K23*A(2)-K32*A(3)

  DRG1=1-PMAX*C2/(P50+C2)                    ; hdl-c F(DRUG)
  DADT(4) = KIN-KOUT*DRG1*A(4)

$ERROR

  CALLFL=0
  C4=A(4)

   IF (PKPD.EQ.1) IPRED = 0
   IF (PKPD.EQ.1.AND.F.GT.0) IPRED=LOG(F)
   DEL=0
   IF (PKPD.EQ.1.AND.IPRED.EQ.0) DEL=1

   W1=THETA(7)
   W2=THETA(8)
   IF (TAD.LE.0.2083) W=W1
   IF (TAD.GT.0.2083) W=W2

   Y=IPRED+EPS(1)*W*(1+THETA(9))
```

```
  IF (PKPD.EQ.3) IPRED=C4
  IF (PKPD.EQ.3) Y=IPRED+THETA(14)*ERR(1)

  IF (PKPD.EQ.3) W=THETA(14)
  IRES=(DV-IPRED)
  IF (EVID.EQ.0) IWRES=IRES/W

;----------------- INITIAL ESTIMATES -------------------------
$THETA  1440 FIX ; 1~CL/F
$THETA  279 FIX ; 2~V2/F
$THETA  1920 FIX ; 3~Q/F
$THETA  834 FIX ; 4~V3/F
$THETA  9.72 FIX ; 5~KA
$THETA  0.113 FIX ; 6~D1
$THETA  0.516 FIX ; 7~RES
$THETA  0.30 FIX ; 8~RES_DISPO
$THETA  0.741 FIX ; 9~PHASEII
$THETA  (0,37.4) ; 10~BASE_HDL
$THETA  (0,0.229) ; 11~KOUT
$THETA  (0,0.3) ; 12~PMAX
$THETA  (0,215,800) ; 13~P50
$THETA  (0,4.06) ; 14~add_hdl
$OMEGA  0  FIX  ;   1~IIV_CL
$OMEGA  0.221  FIX  ;   2~IIV_F1
$OMEGA  0.192  FIX  ;   3~IIV_V2
$OMEGA  0  FIX  ;    4~IIV_Q
$OMEGA  0.711  FIX  ;   5~IIV_V3
$OMEGA  0  FIX  ;   6~IIV_KA
$OMEGA  0.161  FIX  ;   7~IIV_D1
$OMEGA  0.0287  ; 8~IIV_BSL_HDL
$OMEGA  0.655  ; 9~IIV_KOUT
$OMEGA  0.177  ; 10~IIV_P50

$SIGMA  1  FIX  ;   ~res_fix
$ESTIMATION MAXEVALS=9999 SIG=3 PRINT=5 NOABORT POSTHOC METHOD=1
            MSFO=HDL1
$COVARIANCE
$TABLE      ID TIME TAD SCHT WEEK CONC BASH KOUT P50 PKPD C2 C4 F1 V2
            V3 D1 IPRED IWRES ONEHEADER NOPRINT FILE=HDLrun1.FIT


NM-TRAN MESSAGES

 WARNINGS AND ERRORS (IF ANY) FOR PROBLEM    1

 (WARNING  2) NM-TRAN INFERS THAT THE DATA ARE POPULATION.

 (WARNING  3) THERE MAY BE AN ERROR IN THE ABBREVIATED CODE. THE FOLLOWING
 ONE OR MORE RANDOM VARIABLES ARE DEFINED WITH "IF" STATEMENTS THAT DO NOT
 PROVIDE DEFINITIONS FOR BOTH THE "THEN" AND "ELSE" CASES. IF ALL
 CONDITIONS FAIL, THE VALUES OF THESE VARIABLES WILL BE ZERO.

   IWRES


 (WARNING  113) VERBATIM CODE CONTAINS "COMMON". IF THIS IS NOT A
 USER-DEFINED COMMON, IT SHOULD BE REPLACED BY THE APPROPRIATE MODULE.

 (WARNING  48) DES-DEFINED ITEMS ARE COMPUTED ONLY WHEN EVENT TIME
 INCREASES. E.G., DISPLAYED VALUES ASSOCIATED WITH THE FIRST EVENT RECORD
 OF AN INDIVIDUAL RECORD ARE COMPUTED WITH (THE LAST ADVANCE TO) AN EVENT
 TIME OF THE PRIOR INDIVIDUAL RECORD.
 CREATING MUMODEL ROUTINE...
FSUBS
FSUBS_MU.F90
        1 file(s) copied.
License Registered to: F. Hoffmann-La Roche AG
Expiration Date:    14 OCT 2012
Current Date:       26 MAR 2012
Days until program expires : 198
1NONLINEAR MIXED EFFECTS MODEL PROGRAM (NONMEM) VERSION 7.1.0
 ORIGINALLY DEVELOPED BY STUART BEAL, LEWIS SHEINER, AND ALISON BOECKMANN
 CURRENT DEVELOPERS ARE ROBERT BAUER, ICON DEVELOPMENT SOLUTIONS,
 AND ALISON BOECKMANN. IMPLEMENTATION, EFFICIENCY, AND STANDARDIZATION
 PERFORMED BY NOUS INFOSYSTEMS.

 PROBLEM NO.:         1
 Estimation mode
0DATA CHECKOUT RUN:              NO
 DATA SET LOCATED ON UNIT NO.:    2
 THIS UNIT TO BE REWOUND:        NO
 NO. OF DATA RECS IN DATA SET:    19837
 NO. OF DATA ITEMS IN DATA SET:  25
 ID DATA ITEM IS DATA ITEM NO.:   3
 DEP VARIABLE IS DATA ITEM NO.:  12
 MDV DATA ITEM IS DATA ITEM NO.: 25
```

```
0INDICES PASSED TO SUBROUTINE PRED:
  9  4  8 15  0  0  0  0  0
  0  0
 0LABELS FOR DATA ITEMS:
  STUD PT ID TIME TAD WEEK SCHT AMT EVID PKPD CONC LNDV PER OCC RATE AGE SEX RAC
 E WGT BMI HYP DOSE STAT SEQ MDV
0(NONBLANK) LABELS FOR PRED-DEFINED ITEMS:
 V2      V3      D1      F1      BASH    KOUT    P50     C2      C4
 IPRE    IWRE
0FORMAT FOR DATA:
 (4(5E13.0/),4E13.0,1F2.0)

 TOT. NO. OF OBS RECS:     2537
 TOT. NO. OF INDIVIDUALS:    291
0LENGTH OF THETA: 14
0DEFAULT THETA BOUNDARY TEST OMITTED:    NO
0OMEGA HAS BLOCK FORM:
  1
  0  2
  0  0  3
  0  0  0  4
  0  0  0  0  5
  0  0  0  0  0  6
  0  0  0  0  0  0  7
  0  0  0  0  0  0  0  8
  0  0  0  0  0  0  0  0  9
  0  0  0  0  0  0  0  0  0 10
0DEFAULT OMEGA BOUNDARY TEST OMITTED:    NO
0SIGMA HAS SIMPLE DIAGONAL FORM WITH DIMENSION:  1
0DEFAULT SIGMA BOUNDARY TEST OMITTED:    NO
0INITIAL ESTIMATE OF THETA:
 LOWER BOUND    INITIAL EST    UPPER BOUND
  0.1440E+04     0.1440E+04     0.1440E+04
  0.2790E+03     0.2790E+03     0.2790E+03
  0.1920E+04     0.1920E+04     0.1920E+04
  0.8340E+03     0.8340E+03     0.8340E+03
  0.9720E+01     0.9720E+01     0.9720E+01
  0.1130E+00     0.1130E+00     0.1130E+00
  0.5160E+00     0.5160E+00     0.5160E+00
  0.3000E+00     0.3000E+00     0.3000E+00
  0.7410E+00     0.7410E+00     0.7410E+00
  0.0000E+00     0.3740E+02     0.1000E+07
  0.0000E+00     0.2290E+00     0.1000E+07
  0.0000E+00     0.3000E+00     0.1000E+07
  0.0000E+00     0.2150E+03     0.8000E+03
  0.0000E+00     0.4060E+01     0.1000E+07
0INITIAL ESTIMATE OF OMEGA:
 BLOCK SET NO.   BLOCK                                                          FIXED
        1                                                                        YES
                 0.0000E+00
        2                                                                        YES
                 0.2210E+00
        3                                                                        YES
                 0.1920E+00
        4                                                                        YES
                 0.0000E+00
        5                                                                        YES
                 0.7110E+00
        6                                                                        YES
                 0.0000E+00
        7                                                                        YES
                 0.1610E+00
        8                                                                         NO
                 0.2870E-01
        9                                                                         NO
                 0.6550E+00
       10                                                                         NO
                 0.1770E+00
0INITIAL ESTIMATE OF SIGMA:
 0.1000E+01
0SIGMA CONSTRAINED TO BE THIS INITIAL ESTIMATE
0ESTIMATION STEP OMITTED:           NO
 CONDITIONAL ESTIMATES USED:       YES
 CENTERED ETA:                      NO
 EPS-ETA INTERACTION:               NO
 LAPLACIAN OBJ. FUNC.:              NO
 NO. OF FUNCT. EVALS. ALLOWED:       9999
 NO. OF SIG. FIGURES REQUIRED:       3
 INTERMEDIATE PRINTOUT:            YES
 ESTIMATE OUTPUT TO MSF:           YES
 ABORT WITH PRED EXIT CODE 1:       NO
 IND. OBJ. FUNC. VALUES SORTED:     NO
0COVARIANCE STEP OMITTED:    NO
 EIGENVLS. PRINTED:          NO
 SPECIAL COMPUTATION:        NO
 COMPRESSED FORMAT:          NO
0TABLES STEP OMITTED:    NO
```

```
 NO. OF TABLES:           1
0-- TABLE  1 --
 PRINTED:                NO
 HEADERS:               ONE
 FILE TO BE FORWARDED:   NO
 0USER-CHOSEN ITEMS:
  ID TIME TAD SCHT WEEK CONC BASH KOUT P50 PKPD C2 C4 F1 V2 V3 D1 IPRED IWRES

 THE FOLLOWING LABELS ARE EQUIVALENT
 PRED=NPRED
 RES=NRES
 WRES=NWRES
1DOUBLE PRECISION PREDPP VERSION 7.1.0

 GENERAL NONLINEAR KINETICS MODEL (ADVAN6)
0MODEL SUBROUTINE USER-SUPPLIED - ID NO. 9999
0MAXIMUM NO. OF BASIC PK PARAMETERS:   9
0COMPARTMENT ATTRIBUTES
 COMPT. NO.   FUNCTION   INITIAL    ON/OFF      DOSE      DEFAULT    DEFAULT
                         STATUS     ALLOWED    ALLOWED    FOR DOSE   FOR OBS.
    1         DEPOT        ON         YES        YES        YES        NO
    2         CENTRAL      ON         YES        YES        NO         YES
    3         PERIPH       ON         YES        YES        NO         NO
    4         HDL          ON         YES        YES        NO         NO
    5         OUTPUT       OFF        YES        NO         NO         NO
0NRD VALUE FROM SUBROUTINE TOL:   5
1
 ADDITIONAL PK PARAMETERS - ASSIGNMENT OF ROWS IN GG
 COMPT. NO.                             INDICES
              SCALE      BIOAVAIL.   ZERO-ORDER  ZERO-ORDER  ABSORB
                         FRACTION    RATE        DURATION    LAG
    1           *          11           *          10           *
    2          12           *           *           *           *
    3           *           *           *           *           *
    4           *           *           *           *           *
    5           *           -           -           -           -
             - PARAMETER IS NOT ALLOWED FOR THIS MODEL
             * PARAMETER IS NOT SUPPLIED BY PK SUBROUTINE;
               WILL DEFAULT TO ONE IF APPLICABLE
0DATA ITEM INDICES USED BY PRED ARE:
   EVENT ID DATA ITEM IS DATA ITEM NO.:      9
   TIME DATA ITEM IS DATA ITEM NO.:          4
   DOSE AMOUNT DATA ITEM IS DATA ITEM NO.:   8
   DOSE RATE DATA ITEM IS DATA ITEM NO.:    15

0PK SUBROUTINE CALLED WITH EVERY EVENT RECORD.
 PK SUBROUTINE NOT CALLED AT NONEVENT (ADDITIONAL OR LAGGED) DOSE TIMES.
0PK SUBROUTINE INDICATES THAT COMPARTMENT AMOUNTS ARE INITIALIZED.
0DURING SIMULATION, ERROR SUBROUTINE CALLED WITH EVERY EVENT RECORD.
 OTHERWISE, ERROR SUBROUTINE CALLED ONLY WITH OBSERVATION EVENTS.
0ERROR SUBROUTINE INDICATES THAT DERIVATIVES OF COMPARTMENT AMOUNTS ARE USED.
0DES SUBROUTINE USES COMPACT STORAGE MODE.
1


 #METH: First Order Conditional Estimation
 MONITORING OF SEARCH:

0ITERATION NO.:    0    OBJECTIVE VALUE:   7393.32733506641        NO. OF FUNC. EVALS.: 7
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.:        7
 PARAMETER:   1.0000E-01   1.0000E-01   1.0000E-01   1.0000E-01   1.0000E-01   1.0000E-01   1.0000E-01
1.0000E-01
 GRADIENT:   -4.4236E+02 -2.0500E+01 -4.8130E+02   7.7720E+01 -1.4987E+02 -2.6280E+01   3.9891E+00 -
2.0039E+01
0ITERATION NO.:    5    OBJECTIVE VALUE:   7347.38540551377        NO. OF FUNC. EVALS.: 8
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.:       50
 PARAMETER:   1.0994E-01   2.3351E-01   3.3371E-01   4.5837E-01   8.9452E-02   6.9480E-02 -4.9099E-03
2.4597E-01
 GRADIENT:    4.2010E+01   9.6511E+00   4.5521E+01 -2.1050E+01 -7.9798E+01 -2.5563E+01 -8.4725E+00 -
2.8563E+00
0ITERATION NO.:   10    OBJECTIVE VALUE:   7342.70257320402        NO. OF FUNC. EVALS.: 8
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.:       93
 PARAMETER:   1.1078E-01   1.8197E-01   4.1611E-01   9.0827E-01   9.9016E-02   8.8270E-02   1.3123E-01
2.1188E-01
 GRADIENT:    2.9931E+00 -9.2318E-01   5.5700E+00 -2.0310E+00 -2.2484E+00 -9.2860E-01   1.7840E+00 -
5.3142E-01
0ITERATION NO.:   15    OBJECTIVE VALUE:   7342.58975744813        NO. OF FUNC. EVALS.:14
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.:      140
 PARAMETER:   1.1103E-01   1.8064E-01   4.2436E-01   9.6074E-01   9.9339E-02   8.8190E-02   1.0703E-01
2.1498E-01
 GRADIENT:   -2.0445E+01 -6.2835E-02 -3.7104E+00 -5.4281E-01 -1.2643E+00 -8.7435E-02 -6.1067E-02
3.0746E-02
0ITERATION NO.:   20    OBJECTIVE VALUE:   7342.50980294909        NO. OF FUNC. EVALS.:18
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.:      212
 PARAMETER:   1.1239E-01   1.8209E-01   4.4547E-01   1.0641E+00   9.9229E-02   8.7379E-02   1.0854E-01
1.9732E-01
```

```
 GRADIENT:    1.2506E-02 -1.0797E-03 -3.1354E-02  1.0528E-02  1.8216E-02  2.9664E-03 -9.4282E-03 -
4.8567E-03
 Elapsed estimation time in seconds: 21323.75

 #TERM:
0MINIMIZATION SUCCESSFUL
 HOWEVER, PROBLEMS OCCURRED WITH THE MINIMIZATION.
 REGARD THE RESULTS OF THE ESTIMATION STEP CAREFULLY, AND ACCEPT THEM ONLY
 AFTER CHECKING THAT THE COVARIANCE STEP PRODUCES REASONABLE OUTPUT.
 NO. OF FUNCTION EVALUATIONS USED:      212
 NO. OF SIG. DIGITS IN FINAL EST.:  3.8

 ETABAR IS THE ARITHMETIC MEAN OF THE ETA-ESTIMATES,
 AND THE P-VALUE IS GIVEN FOR THE NULL HYPOTHESIS THAT THE TRUE MEAN IS 0.

 ETABAR:          0.0000E+00  4.7805E-03  3.8212E-03  0.0000E+00 -4.9961E-03  0.0000E+00  1.7636E-03
1.3731E-03 -4.9853E-02 -1.2440E-02
 SE:              0.0000E+00  2.1283E-02  5.0209E-03  0.0000E+00  1.2125E-02  0.0000E+00  3.9045E-03
9.2900E-03  1.6242E-02  1.1370E-02

 P VAL.:          1.0000E+00  8.2228E-01  4.4663E-01  1.0000E+00  6.8032E-01  1.0000E+00  6.5150E-01
8.8250E-01  2.1448E-03  2.7392E-01

 ETAshrink(%):   1.0000E+02  2.2638E+01  8.0419E+01  1.0000E+02  7.5427E+01  1.0000E+02  8.3372E+01
5.1039E+00  6.5999E+01  5.8100E+01
 EPSshrink(%):   1.1090E+01

 #TERE:
 Elapsed covariance time in seconds: 16229.05
1
```

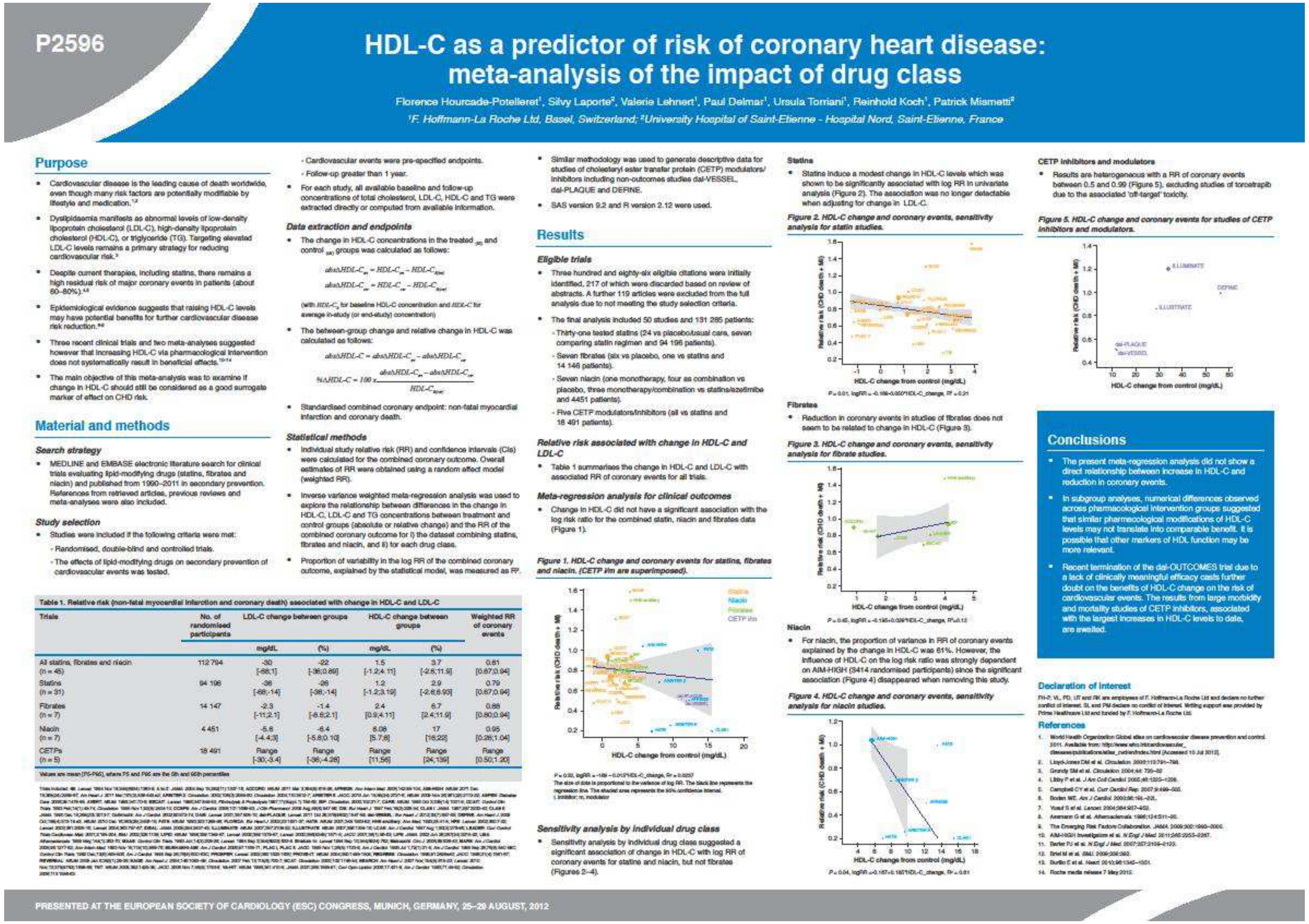
```
*****************************************************************************************************
********************
 ********************
********************
 ********************                                          FIRST  ORDER  CONDITIONAL  ESTIMATION
********************
 #OBJT:**************                                        MINIMUM  VALUE  OF  OBJECTIVE  FUNCTION
********************
 ********************
********************

*****************************************************************************************************
********************
```

```
 #OBJV:*********************************************                                          7342.510
**************************************************
1

*****************************************************************************************************
********************
 ********************
********************
 ********************                                          FIRST  ORDER  CONDITIONAL  ESTIMATION
********************
 ********************                                                     FINAL  PARAMETER  ESTIMATE
********************
 ********************
********************

*****************************************************************************************************
********************
```

```
 THETA - VECTOR OF FIXED EFFECTS PARAMETERS   *********

         TH 1       TH 2       TH 3       TH 4       TH 5       TH 6       TH 7       TH 8       TH 9
TH10      TH11      TH12
          TH13      TH14

         1.44E+03  2.79E+02  1.92E+03  8.34E+02  9.72E+00  1.13E-01  5.16E-01  3.00E-01  7.41E-01
3.79E+01  2.49E-01  4.24E-01
          3.93E+02  4.06E+00


 OMEGA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - ETAS  ********

            ETA1       ETA2       ETA3       ETA4       ETA5       ETA6       ETA7       ETA8       ETA9
ET10

 ETA1
+        0.00E+00

 ETA2
+        0.00E+00  2.21E-01

 ETA3
+        0.00E+00  0.00E+00  1.92E-01

 ETA4
+        0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00

 ETA5
+        0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  7.11E-01

 ETA6
+        0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00

 ETA7
+        0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  1.61E-01

 ETA8
+        0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  2.80E-02

 ETA9
+        0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  6.66E-01

 ET10
+         0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00  0.00E+00
2.15E-01


 SIGMA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - EPSILONS  ****

            EPS1

 EPS1
+        1.00E+00

1

*****************************************************************************************************
********************
 ********************
********************
 ********************                                          FIRST  ORDER  CONDITIONAL  ESTIMATION
********************
 ********************                                                  STANDARD  ERROR  OF  ESTIMATE
********************
 ********************
********************

*****************************************************************************************************
********************


 THETA - VECTOR OF FIXED EFFECTS PARAMETERS   *********

         TH 1       TH 2       TH 3       TH 4       TH 5       TH 6       TH 7       TH 8       TH 9
TH10      TH11      TH12
          TH13      TH14
```

```
        ......... ......... ......... ......... ......... ......... ......... ......... .........
3.89E-01  2.67E-02  3.91E-02
          8.30E+01  1.57E-01


 OMEGA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - ETAS  ********

            ETA1      ETA2      ETA3      ETA4      ETA5      ETA6      ETA7      ETA8      ETA9
ET10

 ETA1
+       .........

 ETA2
+       ......... .........

 ETA3
+       ......... ......... .........

 ETA4
+       ......... ......... ......... .........

 ETA5
+       ......... ......... ......... ......... .........

 ETA6
+       ......... ......... ......... ......... ......... .........

 ETA7
+       ......... ......... ......... ......... ......... ......... .........

 ETA8
+       ......... ......... ......... ......... ......... ......... .........  3.06E-03

 ETA9
+       ......... ......... ......... ......... ......... ......... ......... .........  1.88E-01

 ET10
+        ......... ......... ......... ......... ......... ......... ......... ......... .........
7.15E-02


 SIGMA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - EPSILONS  ****

            EPS1

 EPS1
+       .........
```

Annexe 6 Poster présenté à la société européenne de cardiologie (ESC), Munich 2012



P2596

HDL-C as a predictor of risk of coronary heart disease: meta-analysis of the impact of drug class

Florence Hourcade-Potelleret[1], Silvy Laporte[2], Valerie Lehnert[1], Paul Delmar[1], Ursula Torriani[1], Reinhold Koch[1], Patrick Mismetti[2]
[1]F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland; [2]University Hospital of Saint-Etienne - Hospital Nord, Saint-Etienne, France

Purpose

- Cardiovascular disease is the leading cause of death worldwide, even though many risk factors are potentially modifiable by lifestyle and medication.[1,2]
- Dyslipidaemia manifests as abnormal levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), or triglyceride (TG). Targeting elevated LDL-C levels remains a primary strategy for reducing cardiovascular risk.[3]
- Despite current therapies, including statins, there remains a high residual risk of major coronary events in patients (about 60–80%).[4,5]
- Epidemiological evidence suggests that raising HDL-C levels may have potential benefits for further cardiovascular disease risk reduction.[6-9]
- Three recent clinical trials and two meta-analyses suggested however that increasing HDL-C via pharmacological intervention does not systematically result in beneficial effects.[10-14]
- The main objective of this meta-analysis was to examine if change in HDL-C should still be considered as a good surrogate marker of effect on CHD risk.

Material and methods

Search strategy

- MEDLINE and EMBASE electronic literature search for clinical trials evaluating lipid-modifying drugs (statins, fibrates and niacin) and published from 1990–2011 in secondary prevention. References from retrieved articles, previous reviews and meta-analyses were also included.

Study selection

- Studies were included if the following criteria were met:
  - Randomised, double-blind and controlled trials.
  - The effects of lipid-modifying drugs on secondary prevention of cardiovascular events was tested.
  - Cardiovascular events were pre-specified endpoints.
  - Follow-up greater than 1 year.
- For each study, all available baseline and follow-up concentrations of total cholesterol, LDL-C, HDL-C and TG were extracted directly or computed from available information.

Data extraction and endpoints

- The change in HDL-C concentrations in the treated $_{(tr)}$ and control $_{(ctr)}$ groups was calculated as follows:

$$absΔHDL\text{-}C_{tr} = HDL\text{-}C_{tr} - HDL\text{-}C_{base}$$
$$absΔHDL\text{-}C_{ctr} = HDL\text{-}C_{ctr} - HDL\text{-}C_{base}$$

(with $HDL\text{-}C_b$ for baseline HDL-C concentration and $HDL\text{-}C$ for average in-study (or end-study) concentration)

- The between-group change and relative change in HDL-C was calculated as follows:

$$absΔHDL\text{-}C = absΔHDL\text{-}C_{tr} - absΔHDL\text{-}C_{ctr}$$
$$\%ΔHDL\text{-}C = 100 \times \frac{absΔHDL\text{-}C_{tr} - absΔHDL\text{-}C_{ctr}}{HDL\text{-}C_{base}}$$

- Standardised combined coronary endpoint: non-fatal myocardial infarction and coronary death.

Statistical methods

- Individual study relative risk (RR) and confidence intervals (CIs) were calculated for the combined coronary outcome. Overall estimates of RR were obtained using a random effect model (weighted RR).
- Inverse variance weighted meta-regression analysis was used to explore the relationship between differences in the change in HDL-C, LDL-C and TG concentrations between treatment and control groups (absolute or relative change) and the RR of the combined coronary outcome for i) the dataset combining statins, fibrates and niacin, and ii) for each drug class.
- Proportion of variability in the log RR of the combined coronary outcome, explained by the statistical model, was measured as R^2.
- Similar methodology was used to generate descriptive data for studies of cholesteryl ester transfer protein (CETP) modulators/inhibitors including non-outcomes studies dal-VESSEL, dal-PLAQUE and DEFINE.
- SAS version 9.2 and R version 2.12 were used.

Table 1. Relative risk (non-fatal myocardial infarction and coronary death) associated with change in HDL-C and LDL-C

Trials	No. of randomised participants	LDL-C change between groups mg/dL	LDL-C change between groups (%)	HDL-C change between groups mg/dL	HDL-C change between groups (%)	Weighted RR of coronary events
All statins, fibrates and niacin (n = 45)	112 794	-30 [-68;1]	-22 [-36;0.89]	1.5 [-1.2;4.11]	3.7 [-2.6;11.9]	0.81 [0.67;0.94]
Statins (n = 31)	94 196	-38 [-68;-14]	-26 [-38;-14]	1.2 [-1.2;3.19]	2.9 [-2.6;6.93]	0.79 [0.67;0.94]
Fibrates (n = 7)	14 147	-2.3 [-11;2.1]	-1.4 [-8.6;2.1]	2.4 [0.9;4.11]	6.7 [2.4;11.9]	0.88 [0.80;0.94]
Niacin (n = 7)	4 451	-5.6 [-4.4;3]	-6.4 [-5.8;0.10]	8.08 [5.7;8]	17 [16;22]	0.95 [0.26;1.04]
CETPs (n = 5)	18 491	Range [-30;-3.4]	Range [-36;-4.28]	Range [11;56]	Range [24;139]	Range [0.50;1.20]

Values are mean [P5-P95], where P5 and P95 are the 5th and 95th percentiles

Results

Eligible trials

- Three hundred and eighty-six eligible citations were initially identified, 217 of which were discarded based on review of abstracts. A further 119 articles were excluded from the full analysis due to not meeting the study selection criteria.
- The final analysis included 50 studies and 131 285 patients:
  - Thirty-one tested statins (24 vs placebo/usual care, seven comparing statin regimen and 94 196 patients).
  - Seven fibrates (six vs placebo, one vs statins and 14 146 patients).
  - Seven niacin (one monotherapy, four as combination vs placebo, three monotherapy/combination vs statins/ezetimibe and 4451 patients).
  - Five CETP modulators/inhibitors (all vs statins and 18 491 patients).

Relative risk associated with change in HDL-C and LDL-C

- Table 1 summarises the change in HDL-C and LDL-C with associated RR of coronary events for all trials.

Meta-regression analysis for clinical outcomes

- Change in HDL-C did not have a significant association with the log risk ratio for the combined statin, niacin and fibrates data (Figure 1).

Figure 1. HDL-C change and coronary events for statins, fibrates and niacin. (CETP i/m are superimposed).

Relative risk (CHD death + MI) vs HDL-C change from control (mg/dL); Statins, Niacin, Fibrates, CETP i/m

P = 0.32, logRR = -189 – 0.015*HDL-C_change, R² = 0.0257
The size of dots is proportional to the variance of log RR. The black line represents the regression line. The shaded area represents the 95% confidence interval.
i, inhibitor; m, modulator

Sensitivity analysis by individual drug class

- Sensitivity analysis by individual drug class suggested a significant association of change in HDL-C with log RR of coronary events for statins and niacin, but not fibrates (Figures 2–4).

Statins

- Statins induce a modest change in HDL-C levels which was shown to be significantly associated with log RR in univariate analysis (Figure 2). The association was no longer detectable when adjusting for change in LDL-C.

Figure 2. HDL-C change and coronary events, sensitivity analysis for statin studies.

Relative risk (CHD death + MI) vs HDL-C change from control (mg/dL)

P = 0.01, logRR = -0.109-0.050*HDL-C_change, R² = 0.21

Fibrates

- Reduction in coronary events in studies of fibrates does not seem to be related to change in HDL-C (Figure 3).

Figure 3. HDL-C change and coronary events, sensitivity analysis for fibrate studies.

Relative risk (CHD death + MI) vs HDL-C change from control (mg/dL)

P = 0.45, logRR = -0.195+0.029*HDL-C_change, R² = 0.12

Niacin

- For niacin, the proportion of variance in RR of coronary events explained by the change in HDL-C was 61%. However, the influence of HDL-C on the log risk ratio was strongly dependent on AIM-HIGH (3414 randomised participants) since the significant association (Figure 4) disappeared when removing this study.

Figure 4. HDL-C change and coronary events, sensitivity analysis for niacin studies.

Relative risk (CHD death + MI) vs HDL-C change from control (mg/dL)

P = 0.04, logRR = 0.167-0.160*HDL-C_change, R² = 0.61

CETP inhibitors and modulators

- Results are heterogeneous with a RR of coronary events between 0.5 and 0.99 (Figure 5), excluding studies of torcetrapib due to the associated 'off-target' toxicity.

Figure 5. HDL-C change and coronary events for studies of CETP inhibitors and modulators.

Relative risk (CHD death + MI) vs HDL-C change from control (mg/dL); ILLUMINATE, DEFINE, ILLUSTRATE, dal-PLAQUE, dal-VESSEL

Conclusions

- The present meta-regression analysis did not show a direct relationship between increase in HDL-C and reduction in coronary events.
- In subgroup analyses, numerical differences observed across pharmacological intervention groups suggested that similar pharmacological modifications of HDL-C levels may not translate into comparable benefit. It is possible that other markers of HDL function may be more relevant.
- Recent termination of the dal-OUTCOMES trial due to a lack of clinically meaningful efficacy casts further doubt on the benefits of HDL-C change on the risk of cardiovascular events. The results from large morbidity and mortality studies of CETP inhibitors, associated with the largest increases in HDL-C levels to date, are awaited.

Declaration of interest

FH-P, VL, PD, UT and RK are employees of F. Hoffmann-La Roche Ltd and declare no further conflict of interest. SL and PM declare no conflict of interest. Writing support was provided by Prime Healthcare Ltd and funded by F. Hoffmann-La Roche Ltd.

References

1. World Health Organization Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. 2011. Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/index.html [Accessed 10 Jul 2012].
2. Lloyd-Jones DM et al. Circulation 2005;113:791–798.
3. Grundy SM et al. Circulation 2004;44: 720–32
4. Libby P et al. J Am Coll Cardiol 2005;46:1225–1228.
5. Campbell CY et al. Curr Cardiol Rep. 2007;9:499–505.
6. Boden WE. Am J Cardiol. 2000;86:19L–22L.
7. Yusuf S et al. Lancet 2004;364:937–952.
8. Assmann G et al. Atherosclerosis 1996;124:S11–20.
9. The Emerging Risk Factors Collaboration. JAMA 2009;302:1993–2000.
10. AIM-HIGH Investigators et al. N Engl J Med 2011;365:2255–2267.
11. Barter PJ et al. N Engl J Med. 2007;357:2109–2122.
12. Briel M et al. BMJ. 2009;338:b92.
13. Burillo E et al. Heart 2010;96:1345–1351.
14. Roche media release 7 May 2012.

PRESENTED AT THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC) CONGRESS, MUNICH, GERMANY, 25–29 AUGUST, 2012

Annexe 7 Analyse de sensibilité en incluant l'étude ACCORD

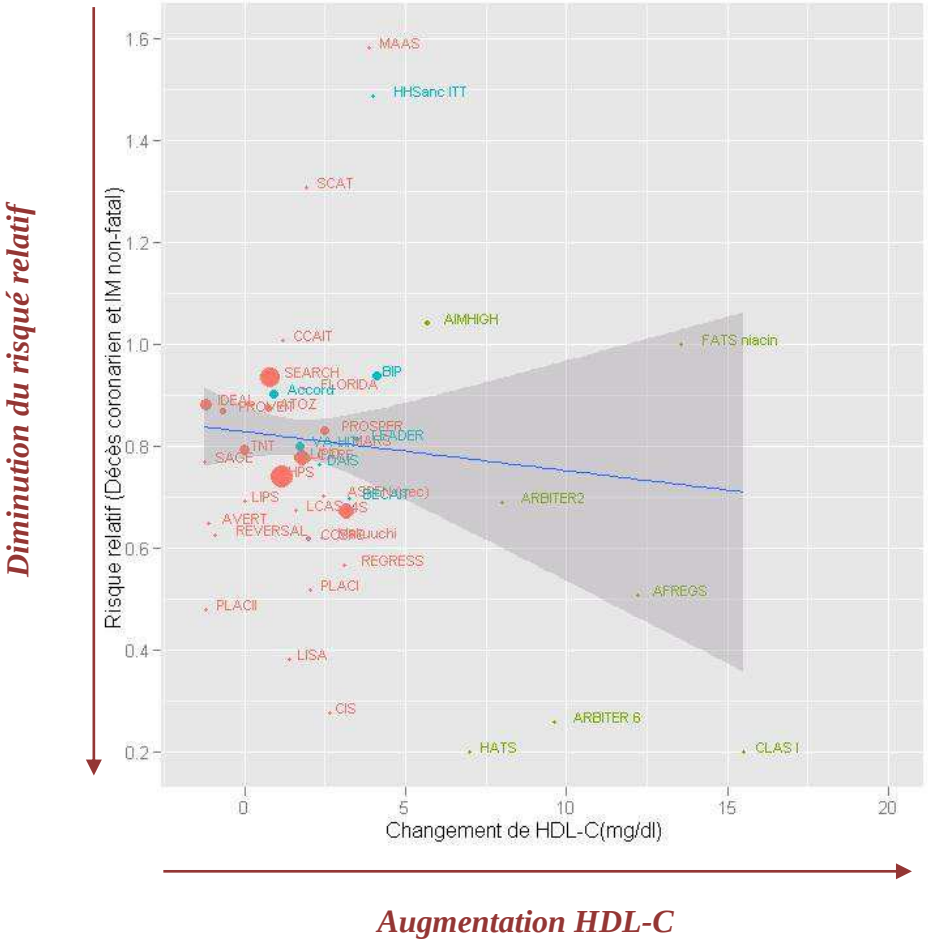
Tableau 19 Méta-régression sur les données statines, fibrates et niacine incluant l'étude ACCORD

Méta-régression, prédicteur	Intercept (Erreur standard)	Paramètre fixé du modèle (Erreur standard)	p-valeur	Coefficient de determination R^2
Abs (ΔLDL-C)	-0.0789 (0.0327)	0.00441 (0.000915)	<.0001	0.350
Abs (ΔHDL-C)	-0.1888 (0.0313)	-0.0152 (0.0151)	0.319	0.0237
Abs (ΔTG)	-0.230 (0.0568)	-0.000741 (0.00219)	0.737	0.0028

Tableau 20 Méta-régression sur les données fibrates incluant l'étude ACCORD

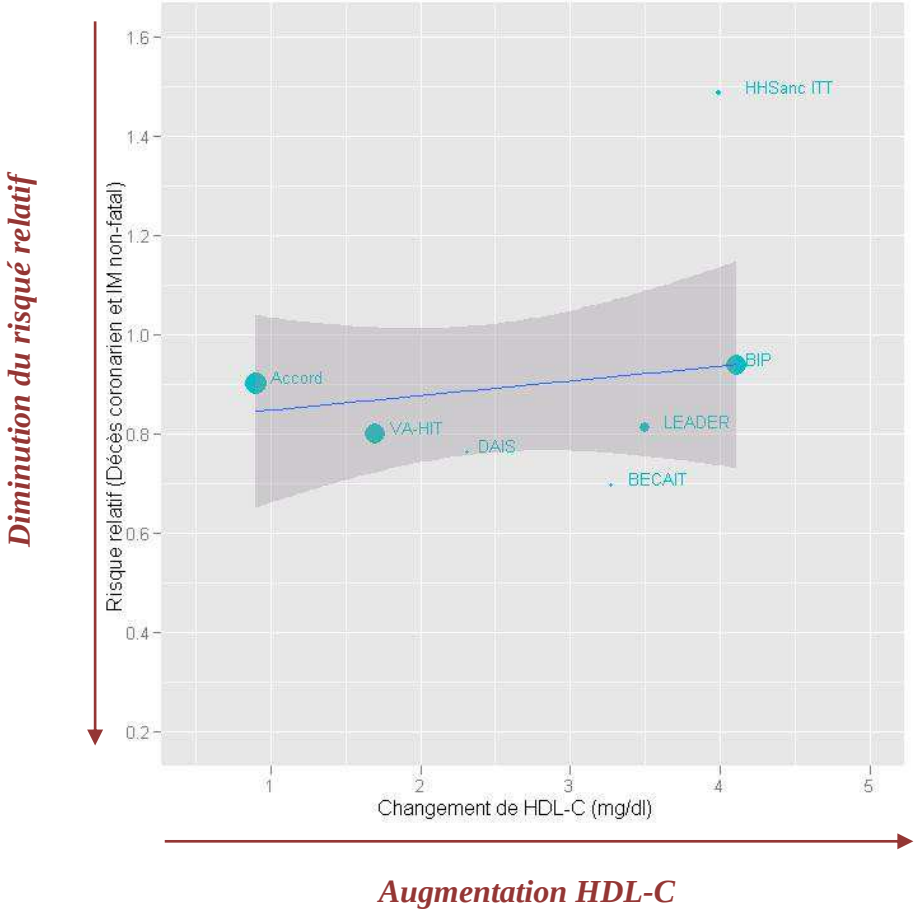
Méta-régression, prédicteur	Intercept (Erreur standard)	Paramètre fixé du modèle (Erreur standard)	p-valeur	Coefficient de determination R^2
Fibrates (n=7)				
	Univariée			
Abs (ΔLDL-C)	-0.14470 (0.05268)	-0.00842 (0.00968)	0.4244	0.1313
Abs (ΔHDL-C)	-0.19504 (0.09789)	0.02916 (0.03553)	0.4491	0.1188
Abs (ΔTG)	-0.05443 (0.14744)	0.00180 (0.00354)	0.6330	0.0491

Figure 40 **Risque relatif de survenue d'un évènement coronarien en fonction du changement absolu en HDL-C pour les statines, fibrates et niacine (en incluant l'étude ACCORD)**



Légende : Un code couleur est attribué à chaque classe thérapeutique : la couleur rouge pour les statines, la couleur bleu pour les fibrates, la couleur verte pour la niacine. La droite de régression et son intervalle de confiance à 95 % sont symbolisés par la ligne bleue et l'aire grise pleine autour de cette droite, respectivement. La taille de chaque point est proportionnelle à l'inverse de la variance du logarithme du risque relatif. La droite de régression a été déterminée à partir de la base de données incluant les études statines, fibrates, niacine.

Figure 41 **Risque relatif de survenue d'un évènement coronarien en fonction du changement absolu en HDL-C pour les fibrates (en incluant l'étude ACCORD)**



Légende : La droite de régression et son intervalle de confiance à 95 % sont symbolisés par la ligne bleue et l'aire grise pleine autour de cette droite, respectivement. La taille de chaque point est proportionnelle à l'inverse de la variance du logarithme du risque relatif.