

## Savoir interpréter le HDL cholestérol

Antonio Gallo, Sarah Chalopin

Disponible sur internet le :

Hôpital Pitié Salpêtrière, Sorbonne Université.AP-HP, service de nutrition, unité de lipidologie et prévention cardiovasculaire, 47/83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

### Correspondance :

Antonio Gallo, Hôpital Pitié Salpêtrière, Sorbonne Université.AP-HP, service de nutrition, unité de lipidologie et prévention cardiovasculaire, 47/83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.  
[antonio.gallo@aphp.fr](mailto:antonio.gallo@aphp.fr)

### ■ Points essentiels

La plupart des hypo-HDLémies modérées sont associées à une obésité abdominale, dans le syndrome métabolique et le diabète de type 2.

La plupart des hyper-HDLémies modérées sont secondaires à la consommation d'alcool et à certains traitements hormonaux.

Des niveaux extrêmement bas ou extrêmement élevés d'HDL-C sont associés à un risque accru de maladie cardiovasculaire (MCV), qui repose sur une altération de la fonction des HDL.

Le HDL-C reste à ce jour un marqueur de risque mais ce n'est pas un facteur causal de MCV.

L'exercice physique, la perte de poids, l'arrêt du tabac et la substitution d'acides gras mono-insaturés aux acides gras saturés ont une action bénéfique sur le MCV médiée par une augmentation du HDL-C.

La persistance de valeurs extrêmement basses ou élevées de HDL-C relève d'un avis spécialisé en lipidologie.

### ■ Key points

#### Interpreting HDL cholesterol

*Most moderate hypo-HDLemias are associated with abdominal obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes.*

*Most moderate hyper-HDLemias are secondary to alcohol consumption and, less frequently, certain hormonal treatments.*

*Extremely low or extremely high levels of HDL-C may be associated with an increased risk of cardiovascular disease (CVD), based on impaired HDL function.*

*While HDL-C remains a risk marker, it is not a causal factor in CVD.*

*Physical exercise, weight loss, smoking cessation and the substitution of monounsaturated fatty acids for saturated fatty acids have a beneficial effect on CVD, mediated by an increase in HDL-C. The persistence of extremely low or high HDL-C values requires the advice of a lipidologist.*

## HDL : une lipoprotéine complexe, de signification controversée

### Un peu d'histoire

Sur le plan historique, en 1929 à l'Institut Pasteur, Macheboeuf isole un complexe riche en protéines et pauvre en lipides à partir du sérum équin. Dans les années 1950, Eder et al. identifieront formellement le HDL isolé par ultracentrifugation comme une entité chimique. Au milieu des années 1970, l'hypothèse selon laquelle de faibles concentrations de HDL plasmatique pourraient accélérer le développement de l'athérosclérose et de la maladie cardiaque ischémique en altérant l'élimination du cholestérol des parois artérielles est avancée [1,2].

Depuis les années 1970, d'importants efforts de recherche sur le HDL ont permis de mieux comprendre de nombreux aspects de sa complexe biologie, physiologie et structure. Les premières preuves suggérant que l'inflammation pourrait induire une dysfonction du HDL seront fournies dans les années 1990.

Les premières études épidémiologiques montreront une association inverse indépendante d'autres facteurs de risque entre HDL-C bas et maladie cardiovasculaire (MCV). Ces études ne seront pas confirmées par des évidences génétiques et interventionnelles. Bien plus tard, de nouvelles études épidémiologiques montreront une association en courbe en U entre HDL-C et MCV, avec une augmentation du risque cardiovasculaire en présence de concentrations très élevées de HDL-C [3].

Initialement considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire quand il est bas, parfois comme facteur protecteur si élevé, et utilisé dans la stratification du risque cardiovasculaire, le HDL-C a été évalué ces dernières années par des études qui ouvrent à un changement de paradigme quant à son utilisation et son interprétation en pratique clinique.

### Physiopathologie

Pour un certain nombre de raisons, il a été plus difficile d'identifier des modèles pour la structure, la production, le remodelage et le catabolisme des HDL que pour les lipoprotéines contenant de l'apolipoprotéine (apo) B.

La formation et le métabolisme des particules de HDL impliquent les étapes suivantes :

- l'épine dorsale des HDL est l'apo-A1, synthétisée au niveau du foie et de l'intestin. L'apo-A1 est ensuite enrichie en lipides par l'efflux de cholestérol médié par l'ATP-binding cassette A1 (ABCA1) pour former des pré-bêta HDL discoïdales naissantes ;
- les particules de HDL naissantes (sans cholestérol et appauvries en phospholipides) favorisent le transfert du cholestérol intracellulaire vers la membrane cellulaire, dans les tissus périphériques, grâce à l'action d'une protéine appelée ABCA1. Après l'acquisition de cholestérol libre par la particule de HDL, le cholestérol est estérifié en esters de cholestérol par la lécithine : cholestérol acyltransférase (LCAT), une enzyme plasmatique activée principalement par l'apoA-I ;

• de la même manière, le HDL peut agir comme accepteur du cholestérol libéré lors de la lipolyse des lipoprotéines contenant des triglycérides. Les protéines de transfert lipidique, telles que la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP), facilitent le mouvement des esters de cholestérol vers les lipoprotéines contenant l'apoB (VLDL, IDL et LDL) [4]. Les HDL matures subissent un remodelage dynamique constant au cours de leur cycle de vie de 4 à 5 jours par le biais d'interactions avec une variété d'enzymes, telles que la lipase hépatique et endothéliale, générant des sous-espèces plus petites (par exemple, les pré-β HDL) à partir de sous-espèces plus grandes (par exemple, l'α-HDL).

La structure et le lipidome des HDL sont modifiés en période postprandiale et, en fonction de l'ampleur de la triglycéridémie postprandiale, les HDL peuvent acquérir une plus grande taille et un phénotype riche en triglycérides. Sur la base de ces données, comme pour les triglycérides, il a été suggéré que les concentrations de HDL non à jeun pourraient être de meilleurs prédicteurs de la MCV que les niveaux à jeun.

La principale fonction des HDL est d'évacuer le cholestérol et d'autres lipides des tissus périphériques (tels que le système cardiovasculaire) et de les transporter soit (a) vers le foie pour élimination, (b) vers les tissus stéroïdogènes pour soutenir la production d'hormones ou (c) pour échanger des lipides avec des particules contenant de l'apoB. Les HDL jouent un rôle important dans l'absorption (à partir de l'intestin) et le transport dans la circulation systémique des antioxydants tels que les caroténoïdes et les vitamines d'origine alimentaire.

### HDL et risque cardiovasculaire

Bien que l'hypothèse des HDL ait été remise en question, il est important de souligner que sa valeur en tant que prédicteur du risque cardiovasculaire reste incontestée. De nombreuses études prospectives ont confirmé que le HDL-C est un facteur prédictif fort, constant et indépendant d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire ischémique).

L'étude INTERHEART, menée dans 52 pays, a révélé que le principal facteur de risque attribuable pour le premier infarctus du myocarde était un déséquilibre entre le LDL-C et le HDL-C, avec un ratio supérieur à 6/1 [5,6]. Une notion de HDL-C élevé protecteur de MCV commence à se diffuser auprès des cliniciens. L'incidence des MCV dans de multiples études populationnelles a été trouvée être inversement liée à la concentration de HDL-C, les faibles niveaux étant associés à un risque accru de MCV [7]. Par exemple, selon les données de l'étude Framingham Heart Study, le risque d'infarctus du myocarde augmente d'environ 25 % pour chaque diminution de 0,05 g/L (0,13 mmol/L) du HDL-C en dessous des valeurs médianes chez les hommes et les femmes [8]. Cependant, toutes les études n'ont pas trouvé que le HDL-C est prédictif d'événements futurs chez les patients atteints de MCV établie et traités par statines. Par exemple, dans une étude de cohorte prospective portant sur 6111 patients atteints de MCV

(étude SMART) traités par une réduction intensive du taux de lipides ( $n = 2046$ ), le HDL-C n'était pas associé à des événements vasculaires récurrents [9].

Étant donné que les taux faibles de HDL-C sont le plus souvent associés à des concentrations élevées de lipoprotéines athérogènes, de nombreuses études évaluant le risque cardiovasculaire chez les patients ayant des taux faibles de HDL-C ont été ajustées en fonction de la concentration de particules LDL. Le risque associé à un faible taux de HDL-C diminue après ajustement pour la concentration de particules LDL [10-12].

Malgré un ensemble de preuves substantielles montrant une relation inverse entre le HDL-C et MCV, le taux bas de HDL-C n'a pas été établi comme étant à l'origine du développement de l'athérosclérose [13].

Afin d'établir une relation de causalité nette entre HDL-C et MCV, une étude de randomisation mendélienne a comparé des porteurs d'un allèle entraînant un taux plus élevé de HDL-C ( $+0,14 \text{ mmol/L}$ ,  $p = 8 \times 10^{-13}$ ) avec des non-porteurs de cet allèle, mais avec une exposition similaire à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire dans les deux groupes. La présence de cet allèle n'était pas associée à un risque réduit de MCV (OR 0,99, IC à 95 % 0,88-1,11,  $p = 0,85$ ), en excluant donc une origine causale du HDL-C sur les MCV. L'absence de MCV très précoce chez des individus atteints de troubles génétiques rares qui présentent des taux très bas de HDL-C mais pas d'augmentation prédictive de MCV, apporte un soutien supplémentaire à l'absence d'association causale. Les traitements médicamenteux ciblant spécifiquement le HDL-C dans le but de l'augmenter n'ont pas démontré leur efficacité en termes de prévention cardiovasculaire. Dans l'essai AIM High portant sur des patients ayant un taux relativement bien contrôlé de LDL-C, aucun bénéfice n'a été observé avec la niacine chez les patients traités par statines malgré une augmentation significative du HDL-C [14].

Plus récemment, des taux élevés de HDL-C ont été associés à un risque accru de mortalité de toute cause dans la population danoise. Au cours d'un suivi moyen de 8,8 ans, 108 123 personnes en Corée du sud sont décédées des suites d'une MCV. Des associations en forme de courbe en U ont été observées entre le taux de C-HDL et la mortalité due aux maladies cardiovasculaires, indépendamment du sexe, de l'âge et du type d'événement cardiovasculaire [3,15]. Dans cette étude, le taux optimal de HDL-C se situait entre 0,5 et 0,8 g/L chez les hommes et entre 0,5 et 0,9 g/L chez les femmes.

Le rôle du HDL-C dans le processus d'athérosclérose n'est pas clairement établi. Il a été suggéré qu'un facteur plus déterminant pourrait être la capacité d'efflux du HDL-C, c'est-à-dire la capacité du HDL à accepter le cholestérol des macrophages, ce qui est une étape clé dans le transport inverse du cholestérol. Cette capacité d'efflux, a été établie comme ayant une forte association inverse avec l'épaisseur de l'intima-média carotidienne ainsi qu'avec l'incidence des événements cardiovasculaires indépendamment du taux de cholestérol HDL. Elle a été

retrouvée également inversement associée à la mortalité toutes causes confondues chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde, indépendamment du taux de HDL-C et des autres facteurs de risque [16].

Dans ces situations, les particules de HDL sont dysfonctionnelles dans leurs propriétés antiathérogènes. Les grandes particules de HDL ont une teneur réduite en protéines et lipides anti-inflammatoires. Dans une série de patients ayant des taux élevés de HDL-C et présentant une MCV, il a été constaté que les particules de HDL étaient dysfonctionnelles en ce qui concerne les activités antioxydantes et anti-inflammatoires [17].

Dans l'étude de Khera et al. [18], le taux de HDL-C au départ n'était pas associé à la maladie coronarienne dans une analyse ajustée (RR = 1,08 ; 95 % IC, 0,59 à 1,99). Dans un modèle entièrement ajusté incluant les facteurs de risque traditionnels, le taux de HDL-C et la concentration des particules HDL, il y avait une réduction de 67 % du risque cardiovasculaire dans le quartile le plus élevé de capacité d'efflux du cholestérol par rapport au quartile le plus bas (rapport de risque, 0,33 ; IC à 95 %, 0,19 à 0,55). L'ajout de la capacité d'efflux du cholestérol aux facteurs de risque traditionnels était associé à une amélioration des indices de discrimination et de reclassement.

Au total, les taux de HDL-C, qu'ils soient faibles ou élevés, sont associés à une augmentation de la mortalité due aux maladies cardiovasculaires dans la population générale. Les relations entre les niveaux de HDL-C et le risque cardiovasculaire sont complexes en raison de la diversité des molécules de HDL et de leurs multiples propriétés. L'argument du manque de causalité provient d'analyses de randomisation mendélienne et de la difficulté à démontrer une amélioration des résultats avec des thérapies visant à augmenter le HDL-C [19]. Une dysfonction des HDL est observée à la fois en présence de concentrations faibles ou très élevées de HDL-C, et une corrélation formelle entre masse et fonction n'est pas établie. Cependant, la mesure de l'efflux de cholestérol reste un prédicteur indépendant de MCV, indépendamment des concentrations de HDL-C. Les méthodes de mesure de la fonction HDL et du transport inverse du cholestérol chez l'homme sont plus complexes qu'une simple mesure de la masse des HDL et ne sont pas disponibles en routine clinique.

## Interprétation du HDL

### Hypo-HDL

#### Définition

On considère qu'il y a une hypo-HDL lorsque le cholestérol HDL est  $< 0,5 \text{ g/L}$  chez les femmes et  $< 0,4 \text{ g/L}$  chez les hommes.

#### Étiologies

##### Étiologies secondaires fréquentes

Les principales étiologies secondaires entraînant une baisse du HDL-C sont listées dans les *tableaux I et II* et illustrées sur la *figure 1*.

TABLEAU I  
Étiologies secondaires d'hypo-/hyper-HDLémie

	HDL-C	LDL-C	TG	Moyens diagnostiques
Hépatite	↓↓	↑↑	↑	ASAT, ALAT, γ-GT
Obésité	↓	↑ ou ↓	↑	IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>
Grossesse	↓	↑	↑	B-Hcg
Sepsis	↓	↓	↑	NFS-CRP
Syndrome de Cushing	↓	—	↑	CLU 24 h, test de freinage à la dexaméthasone, cortisol à 0 h
Acromégalie	↓	—	↑	IGF1, GH
Hypothyroïdie	↓	↑↑	↑	TSH
Anorexie mentale	↓	↑	↑	IMC < 18,5 kg/m <sup>2</sup>
Syndrome néphrotique	↓	↑	↑↑	Protéinurie, œdèmes
Insuffisance rénale chronique	↓	↑	↑	Créatininémie et DFG
Gammapathie, myélome	↓	↑↑	↑↑	EPP
Tabac	↓	—	—	Interrogatoire
Médicaments	↑ ou ↓	↑ ou ↓	↑ ou ↓	Interrogatoire
Diabète	↑ ou ↓	↑ ou ↓	↑↑	Glycémie à jeun, Hba1c %
Alcool	↑	—	↑↑	Interrogatoire
Cholestase, CBP	↑	↑↑	—	Bilirubine, PAL

IMC : index de masse corporelle ; NFS : numération formule sanguine ; CRP : protéine C réactive ; CLU : cortisol libre urinaire ; IGF-1 : *insulin-like growth factor-1* ; GH : hormone de croissance ; AAN : anticorps anti-nucléaires ; FAN : facteur anti-nucléaire ; TSH : thyrostimuline ; PAL : phosphatase alcaline ; ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine-aminotransférase ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; EPP : électrophorèse des protéines ; B-Hcg : hormone chorionique gonadotrope ; MCV : maladie cardiovaskulaire.

TABLEAU II  
Étiologies médicamenteuses des hypo-/hyper-HDLémies

Traitements	HDL-C	LDL-C	TG
Bêtabloquants	↓	→	↑
Progestérone	↓	↑	↓
Androgènes	↓	↑	→
Antirétroviraux	↓	↑	↑
Antipsychotiques	↓	→	↑
Rétinoïdes	↓	↑	↑
Diurétiques thiazidiques	→	↑	↑
Corticoïdes	↑	↑	↑
Estrogènes	↑	↓	↑
Thérapies ciblées	NC	↑	↑
Immunosuppresseurs	NC	↑	↓

NC: Non Concerné ; NA: Non Applicable.

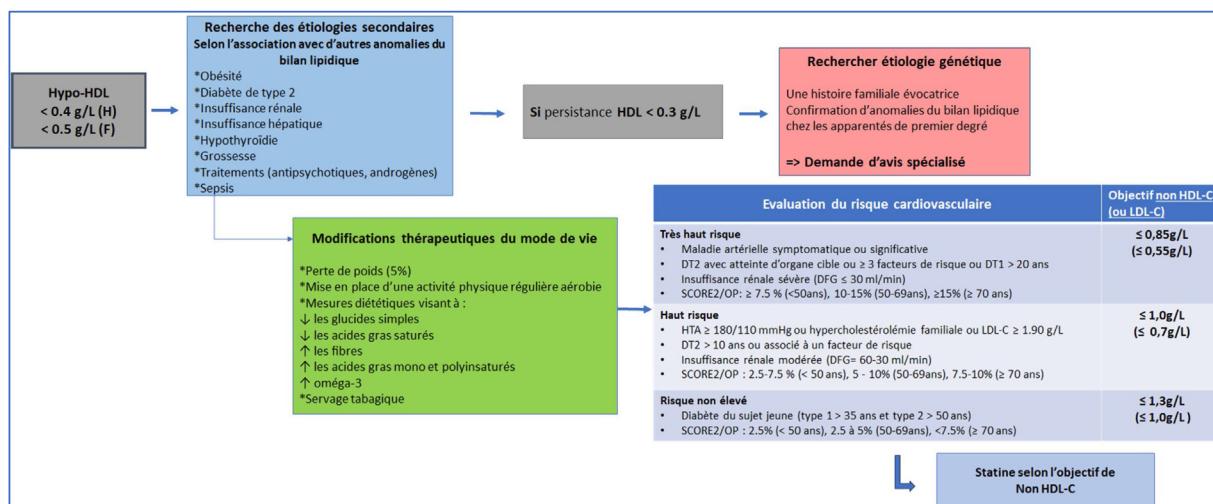


FIGURE 1

### Conduite à tenir devant une hypo-HDLémie

Les études épidémiologiques sur le HDL-C sont limitées par des facteurs de confusion tels que la résistance à l'insuline, l'obésité, l'exercice physique, la consommation d'alcool, le tabagisme et les composants alimentaires. Par exemple, la consommation de différents types de graisses alimentaires (saturées/insaturées) peut moduler les niveaux de HDL-C et sa fonction anti-inflammatoire à l'état postprandial.

Les faibles taux de HDL-C peuvent être un marqueur de niveaux élevés de triglycérides, en partie en raison des concentrations élevées de lipoprotéines de très faible densité (VLDL) riches en triglycérides. En effet, l'hydrolase hépatique de triglycérides abaisse le taux de HDL-C en hydrolysant les triglycérides et les phospholipides des particules de HDL. Une activité accrue de cette enzyme est fréquemment observée chez les patients ayant des taux bas de HDL-C, avec ou sans hypertriglycéridémie [20].

On estime également qu'un faible taux de HDL-C peut être considéré comme un précurseur du syndrome métabolique et du diabète de type 2, parfois plusieurs années avant leur développement [21,22]. Un taux de HDL-C bas est le plus souvent associé à d'autres anomalies métaboliques, en particulier à une élévation des triglycérides et à la présence d'un excès de la fraction athérogène des LDL petites et denses. Cette triade lipidique athérogène (baisse des HDL, élévation des triglycérides et excès de LDL petites et denses) est particulièrement fréquente chez les patients avec obésité abdominale ou excès de poids androïde, dans le syndrome métabolique et dans le diabète de type 2.

De plus, l'inflammation a des effets importants sur le protéome et le lipidome du HDL ainsi que sur ses fonctions biologiques. En cas de sepsis, par exemple, il y a une diminution drastique des valeurs de HDL-C, souvent associée à une hypocholestérolémie

et une hypertriglycéridémie relative. Cette condition reste transitoire et la résolution du sepsis s'associera à une amélioration des concentrations du HDL-C circulant. Ce phénomène inflammatoire est observé de façon similaire aussi au cours d'infections aigües.

L'hypocholestérolémie et hypoprotidémie associée à une insuffisance hépatique sont également une autre cause possible de diminution du HDL-C circulant.

Le tabagisme est associé à une augmentation des triglycérides, une diminution du HDL-C et une détérioration de la résistance à l'insuline. Ces effets sont réversibles un à deux mois après l'arrêt du tabac. Le tabagisme entraîne également la production de particules HDL dysfonctionnelles caractérisées par une sensibilité accrue à la glycation et une capacité antioxydante réduite ; il altère également la fonction des HDL, y compris l'efflux cellulaire du cholestérol.

Au total, un taux de HDL-C bas est souvent associé à d'autres anomalies métaboliques en lien avec l'insulinorésistance, comme une élévation des triglycérides et un excès de LDL petites et denses, qui sont fréquents chez les patients atteints d'obésité abdominale, de syndrome métabolique et de diabète de type 2.

### Étiologies primitives rares

Les principales maladies génétiques responsables d'une hypo-HDLémie sont listées dans le *tableau III*.

#### La maladie de Tangier

La maladie de Tangier est une forme rare de déficit familial en HDL, caractérisée par des taux très bas de HDL-C, d'apolipoprotéine A-I et de cholestérol sérique total. Les signes cliniques peuvent varier et inclure des amygdales hyperplasiques jaune orangé, une anémie, une neuropathie périphérique, l'opacification de la cornée et l'hépatosplénomégalie. Elle est causée par

TABLEAU III  
Vue d'ensemble des anomalies génétiques du métabolisme du HDL-C [23]

Maladie lipidique génétique	Anomalie lipidique	Risque MCV associé	Gènes	Prévalence
Maladie de Tangier	↓ HDL-C	↑	ABCA1	< 1 : 1 000 000
Déficience familiale en lécithine-cholestérol acyltransférase	↓ HDL-C	↑	LCAT	< 1 : 1 000 000
Déficience en apolipoprotéine A1	↓ HDL-C	↑ ou ↓	APOA1	< 1 : 1 000 000
Hyperalphalipoprotéinémie	↑ HDL-C	↑ ou ↓	CETP, SCARB1, ABCA1, LIPC	N/A

CETP : cholestéryl ester transfer protein ; SCARB1 : scavenger receptor class B type 1 ; ABCA1 : ATP-binding cassette A1 ; LIPC : hepatic lipase gene ; LCAT : lécithine-cholestérol acyltransférase ; APOA1 : apolipoprotéine A1.

des mutations du gène *ABCA1*. Les patients atteints présentent un risque variable de maladies cardiovasculaires [24].

#### La déficience familiale en lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT)

La déficience familiale en lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT) est un trouble autosomique récessif rare associé à des mutations inactivantes du gène *LCAT*. Les signes cliniques comprennent l'opacité cornéenne, l'anémie hémolytique et la maladie rénale. Des études antérieures ont trouvé des associations incohérentes avec un risque d'athérosclérose. Des options de traitement telles que la thérapie de remplacement enzymatique sont en cours d'investigation pour traiter la déficience en LCAT [25].

#### La déficience en apolipoprotéine A1 (ApoA1)

La déficience en apolipoprotéine A1 (ApoA1) est un trouble rare, autosomique dominant, causé par des délétions et des mutations dans le gène *APOA1*, caractérisé par une absence de la protéine ApoA1 et des concentrations extrêmement faibles de HDL-C. Les résultats cliniques varient, allant des opacités cornéennes aux maladies cardiovasculaires athéroscléreuses précoce. Une variante spécifique de l'*APOA1*, l'apoA1Milano, est associée à un risque réduit de MCV. Moins souvent, la déficience

en ApoA1 peut entraîner des manifestations neurosensorielles ou d'amyloïdose secondaire.

En résumé, ces troubles rares du métabolisme du HDL-C sont associés à des manifestations cliniques variées et nécessitent une surveillance attentive et des mesures de prévention adaptées pour réduire le risque de MCV. Les explorations de ces pathologies rares relèvent d'un avis spécialisé. En pratique : en cas de HDL-C  $\leq 0,30$  g/L survenant sans facteur secondaire, il convient de prendre un avis spécialisé, pour établir le diagnostic étiologique et évaluer l'opportunité d'un traitement. La décision s'appuie sur la recherche d'un athérome infraclinique.

#### Hyper-HDL

##### Définition

On considère qu'il y a une hyper-HDL (ou hyperalphalipoprotéinémie) lorsque le cholestérol HDL est  $> 0,7$  g/L chez les femmes et  $> 0,6$  g/L chez les hommes.

##### Étiologies

###### Étiologies secondaires fréquentes

Les principales étiologies secondaires entraînant une augmentation du HDL-C sont listées dans les *tableaux I et II* et illustrées dans la *figure 2*.

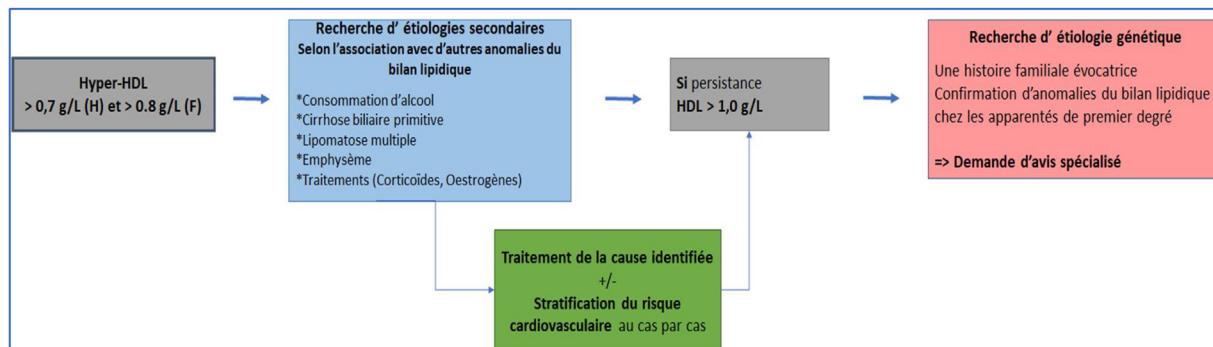


FIGURE 2  
Conduite à tenir devant une hyper-HDLémie

Malgré son action principale sur les particules VLDL et donc sur les triglycérides, une consommation chronique d'alcool est associée à une augmentation des concentrations circulantes de HDL-C et Apo-A1. En présence d'une hypertriglycéridémie, la présence d'une hyper-HDLémie concomitante peut donc guider le clinicien dans le diagnostic étiologique.

De manière similaire, la thérapie de substitution aux estrogènes entraîne les élévations les plus marquées (de 15 à 30 %) du HDL-C, associées à des augmentations des triglycérides. L'effet inverse est associé à un excès de progestérone. Les thérapies substitutives qui combinent les deux hormones auront donc peu, voire aucun effet sur le bilan lipidique, notamment si elles sont microdosées.

Il existe de façon plus rare une augmentation du HDL-C dans le cadre de la cirrhose biliaire primitive, de la lipomatose multiple et de l'emphysème pulmonaire. Ces associations sont décrites dans la littérature dans des séries de cas.

#### Étiologie primitive rare

#### Hyperalphalipoprotéinémie

Des variantes génétiques spécifiques prédisposant les individus à des taux de HDL-C nettement élevés, tels que les polymorphismes des gènes de la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP), de la lipase endothéliale (LIPG) et du récepteur scavenger B1 (SCARB1), sont associés à un risque accru de MCV, bien que les résultats de cette association soient mitigés [26,27]. Les principales anomalies génétiques responsables d'hyperalphalipoprotéinémies sont listées dans le *tableau III*. Une suspicion de ces anomalies génétiques, extrêmement rares mais probablement sous-diagnostiquées, peut être posée sur des concentrations de HDL-C > 0,8 g/L chez l'homme et > 1,0 g/chez la femme après :

- l'exclusion de toute cause secondaire d'augmentation du HDL-C ;
- la confirmation sur au moins deux bilans sanguins de l'augmentation des concentrations de HDL-C ;
- la confirmation d'anomalies du bilan lipidique compatibles avec une forme génétique chez les apparentés au premier degré.

Il est nécessaire de prendre un avis spécialisé pour le diagnostic de ces hyperalphalipoprotéinémies. Un bilan cardiovasculaire sera à envisager au cas par cas.

#### Prise en charge

La prise en charge est illustrée par l'algorithme sur la *figure 1* pour l'hypo-HDLémie et sur la *figure 2* pour l'hyper-HDLémie. Les concentrations de HDL-C seules ne suffisent pas à expliquer la contribution du HDL-C dans la MCV. Le HDL-C est donc un bon indicateur du risque cardiovasculaire d'un sujet en prévention primaire ou secondaire, mais ne représente pas une cible thérapeutique.

La prise en charge repose sur la stratification du risque cardiovasculaire et l'application des recommandations thérapeutiques centrées sur les modifications du mode de vie et les traitements de prévention cardiovasculaire. Dans les nouvelles recommandations de la société européenne de cardiologie (ESC) et athérosclérose (EAS), les niveaux de HDL-C plasmatique contribuent de façon indirecte à la stratification du risque chez les sujets en apparence bonne santé, pour lesquels les cartes de risque SCORE2 et SCORE2-OP prennent en compte le non-HDL-C, qui inclut toutes les lipoprotéines athérogènes, et qui est de par son calcul (CT-HDL) inversement lié aux niveaux de HDL-C.

Après la mise en place des modifications thérapeutiques du mode de vie, les statines restent le traitement pharmacologique de référence pour la prévention cardiovasculaire. Les statines peuvent réduire la concentration de LDL-C de 25 à 60 % et augmenter le HDL-C de 4 à 10 %. Cependant, cet effet est généralement observé dans des essais à court terme et varie en fonction de la puissance de la statine utilisée. Les données actuelles ne permettent pas d'établir un lien direct entre la réduction des événements cardiovasculaires et l'augmentation du HDL-C provoquée par les statines [28,29].

Au total, le HDL-C est un marqueur de risque cardiovasculaire, du fait de son association inverse avec la survenue de MCV. La plupart des altérations du HDL étant associées à des troubles du métabolisme qui contribuent à une augmentation du risque cardiovasculaire, la mise en place des modifications thérapeutiques du mode de vie reste la stratégie principale proposée. Un traitement pharmacologique ciblant spécifiquement le HDL-C n'est aujourd'hui pas d'actualité.

**Déclaration de liens d'intérêt :** A.G. déclare les liens d'intérêt potentiels suivants : Akcea Therapeutics, Amgen, Amarin, Mylan, Novartis, Sanofi, Servier, Ultragenyx, Unilever and MSD. L'auteur (Sarah Chalopin) déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

#### Références

- [1] Miller GJ, Miller NE. Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. Lancet Lond Engl 1975;1(7897):16-9.
- [2] Gofman JW, Malamud N, Simon A, Waters ES, Young W. The interrelationship between cerebral and coronary atherosclerosis; a preliminary report. Geriatrics 1956;11(9):413-8.
- [3] Yi SW, Park HB, Jung MH, Yi JJ, Ohrr H. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular mortality: a prospective cohort study among 15.8 million adults. Eur J Prev Cardiol 2022;29(5):844-54.
- [4] Rosenson RS, Brewer HB, Davidson WS, Fayad ZA, Fuster V, Goldstein J, et al. Cholesterol efflux and atheroprotection: advancing the concept of reverse cholesterol transport. Circulation 2012;125(15):1905-19.
- [5] McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. Lancet Lond Engl 2008;372(9634):224-33.

- [6] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet Lond Engl* 2004;364(9438):937-52.
- [7] Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302(18):1993-2000.
- [8] Castelli WP. Cardiovascular disease and multi-factorial risk: challenge of the 1980s. *Am Heart J* 1983;106(5 Pt 2):1191-200.
- [9] van de Woestijne AP, van der Graaf Y, Liem AH, Cramer MJM, Westerink J, Visseren FLJ, et al. Low high-density lipoprotein cholesterol is not a risk factor for recurrent vascular events in patients with vascular disease on intensive lipid-lowering medication. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(20):1834-41.
- [10] Mackey RH, Greenland P, Goff DC, Lloyd-Jones D, Sibley CT, Mora S. High-density lipoprotein cholesterol and particle concentrations, carotid atherosclerosis, and coronary events: MESA (multi-ethnic study of atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2012;60(6):508-16.
- [11] Mora S, Glynn RJ, Ridker PM. High-density lipoprotein cholesterol, size, particle number, and residual vascular risk after potent statin therapy. *Circulation* 2013;128(11):1189-97.
- [12] Otovs 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(12):1556-63.
- [13] Rosenson RS. The high-density lipoprotein puzzle: why classic epidemiology, genetic epidemiology, and clinical trials conflict? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36(5):777-82.
- [14] AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365(24):2255-67.
- [15] Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J* 2017;38(32):2478-86.
- [16] Guerin M, Silvain J, Gall J, Darabi M, Berthet M, Frisdal E, et al. Association of serum cholesterol efflux capacity with mortality in patients with ST-Segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(25):3259-69.
- [17] Rosenson RS, Brewer HB, Ansell BJ, Barter P, Chapman MJ, Heinecke JW, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2016;13(1):48-60.
- [18] Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364(2):127-35.
- [19] Rosenson RS, Brewer HB, Chapman MJ, Fazio S, Hussain MM, Kontush A, et al. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clin Chem* 2011;57(3):392-410.
- [20] Blades B, Vega GL, Grundy SM. Activities of lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase in postheparin plasma of patients with low concentrations of HDL cholesterol. *Arterioscler Thromb J Vasc Biol* 1993;13(8):1227-35.
- [21] Rana JS, Liu JY, Moffet HH, Solomon MD, Go AS, Jaffe MG, et al. Metabolic dyslipidemia and risk of coronary heart disease in 28,318 adults with diabetes mellitus and low-density lipoprotein cholesterol < 100 mg/dl. *Am J Cardiol* 2015;116(11):1700-4.
- [22] Liu X, Tao L, Cao K, Wang Z, Chen D, Guo J, et al. Association of high-density lipoprotein with development of metabolic syndrome components: a five-year follow-up in adults. *BMC Public Health* 2015;15:412.
- [23] Mszar R, Webb GB, Kulkarni VT, Ahmad Z, Soffer D. Genetic lipid disorders associated with atherosclerotic cardiovascular disease: molecular basis to clinical diagnosis and epidemiologic burden. *Med Clin North Am* 2022;106(2):325-48.
- [24] Serfaty-Lacroisniere C, Civeira F, Lanzberg A, Isaia P, Berg J, Janus ED, et al. Homozygous Tangier disease and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1994;107(1):85-98.
- [25] Kuivenhoven JA, van Voorst tot Voorst EJ, Wiebusch H, Marcovina SM, Funke H, Assmann G, et al. A unique genetic and biochemical presentation of fish-eye disease. *J Clin Invest* 1995;96(6):2783-91.
- [26] Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Steffensen R, Jensen G, Tybjærg-Hansen A. Elevated HDL cholesterol is a risk factor for ischemic heart disease in white women when caused by a common mutation in the cholesteroyl ester transfer protein gene. *Circulation* 2000;101(16):1907-12.
- [27] Johannsen TH, Frikkie-Schmidt R, Schou J, Nordestgaard BG, Tybjærg-Hansen A. Genetic inhibition of CETP, ischemic vascular disease and mortality, and possible adverse effects. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(20):2041-8.
- [28] Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanicolas PJ, Akl EA, Wu P, et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009;338:b92.
- [29] Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326(7404):1423.