

Le dossier – Comment le HDL n'est plus devenu...

Les données des études épidémiologiques d'observation

RÉSUMÉ : Sur la base d'études épidémiologiques de faible puissance, notamment dans les valeurs extrêmes de HDL-c, il a été envisagé qu'il existe une relation inverse entre la valeur du HDL-c et le risque coronaire, contribuant à envisager que le HDL-c est un facteur de risque cardiovasculaire protecteur. Une première méta-analyse parue en 2009, regroupant un nombre important d'événements coronariens, a montré que la relation entre HDL-c et risque coronaire devenait plate au-delà d'une certaine valeur de HDL-c, rendant la relation entre HDL-c et risque coronaire complexe et annulant déjà, *ipso facto*, la notion que le HDL-c puisse être un facteur de risque protecteur.

En 2016, une étude de vaste ampleur réunissant un très grand nombre de cas de décès coronaires, de décès par cancer et de décès par autre cause que cancer ou maladie coronaire – étude entrant dans le cadre de ce que l'on dénomme les *big data* – montre qu'il existe un aspect de courbe en J entre le HDL-c et le risque de décès : ce dernier augmente de nouveau quand le HDL-c est élevé.

En 2017, le HDL-c ne peut plus, et ne doit plus, être considéré comme un facteur de risque protecteur, mais au mieux comme un potentiel marqueur de risque.

F. DIÉVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Dans les recommandations nord-américaines de 2004, dénommées NCEP ATP III, parmi les objectifs assignés à la prise en charge du risque cardiovasculaire par une intervention sur les lipides, il a été recommandé d'augmenter le taux de HDL cholestérol plasmatique (HDL-c) au-dessus de 0,40 g/L.

De très nombreux articles de synthèse, des revues générales et notamment une conférence de consensus parue en 2004 sont allés dans le même sens. Dans ces textes, il n'y a pas de doute, il y a un bénéfice clinique à augmenter le HDL-c. De nombreux articles complémentaires ont par ailleurs mis en avant les effets respectifs sur les taux de HDL-c des différents traitements pharmacologiques disponibles. Leurs effets respectifs sur le HDL-c justifiaient leur place dans la thérapie préventive cardiovasculaire, en particulier chez les patients ayant un diabète de type 2.

Cependant, seulement 12 ans plus tard, en 2016, les recommandations européennes pour la prévention cardiovasculaire ont préconisé que le HDL-c ne soit plus une cible thérapeutique. Plus encore, elles ont proposé qu'il ne soit pas recommandé d'utiliser un traitement qui augmente le HDL-c dans un objectif de prévention cardiovasculaire chez les patients ayant un diabète.

Comment est-on passé, en une dizaine d'années, d'une recommandation proposant d'atteindre une valeur de HDL-c supérieure à 0,40 g/L à une recommandation proposant de ne pas utiliser de traitement augmentant le HDL-c ? Deux grands types de données ont modifié le regard porté sur le HDL-c : les données épidémiologiques et les données issues des interventions thérapeutiques. Dans cet article seront résumées les données épidémiologiques ayant modifié la conception qu'il faut avoir du HDL-c.

■ Les données initiales

1. L'époque des études d'observation prospectives

Le HDL-c est un paramètre lipidique qui a été découvert dans les années 1950-1960, soit relativement récemment. Peu après sa découverte, c'est-à-dire dès 1977, une publication issue de l'étude de Framingham a montré qu'il y avait une relation inverse entre les taux plasmatiques de HDL-c et le risque d'événement coronaire : plus le HDL-c est bas, plus le risque coronaire augmente, et réciproquement, plus le HDL-c est élevé, plus le risque coronaire est faible, et ce tant chez la femme que chez l'homme. Cette donnée, synthétisée en une image emblématique (**fig. 1**), a été présentée dans de très nombreux congrès par des experts et/ou médecins faisant une présentation orale sur le HDL-c.

De nombreuses autres études d'observation sont arrivées aux mêmes conclusions. Parmi celles-ci, l'une d'elles a souvent été mise en avant, l'étude PROCAM, effectuée en Allemagne dans la région de Munster. Les présentations relatives à cette étude recourent aussi à une même diapositive symbolique présentée dans la **figure 2**.

2. L'époque des premières méta-analyses

En 1989, une méta-analyse de 4 études d'observation (Framingham, LRC, CPPT et MRFIT) a montré qu'à toute valeur inférieure de 0,1 mg/L de HDL-c était associée une augmentation de 2 à 3 % du risque coronaire. Cette relation a été jugée indépendante des paramètres sur lesquels a été fait un ajustement.

Enfin, en 2007, une méta-analyse portant sur 900 000 adultes ayant totalisé 50 000 décès a semblé confirmer ces données à très large échelle en montrant une relation inverse entre le taux de HDL et le risque de décès coronaire, mais pas

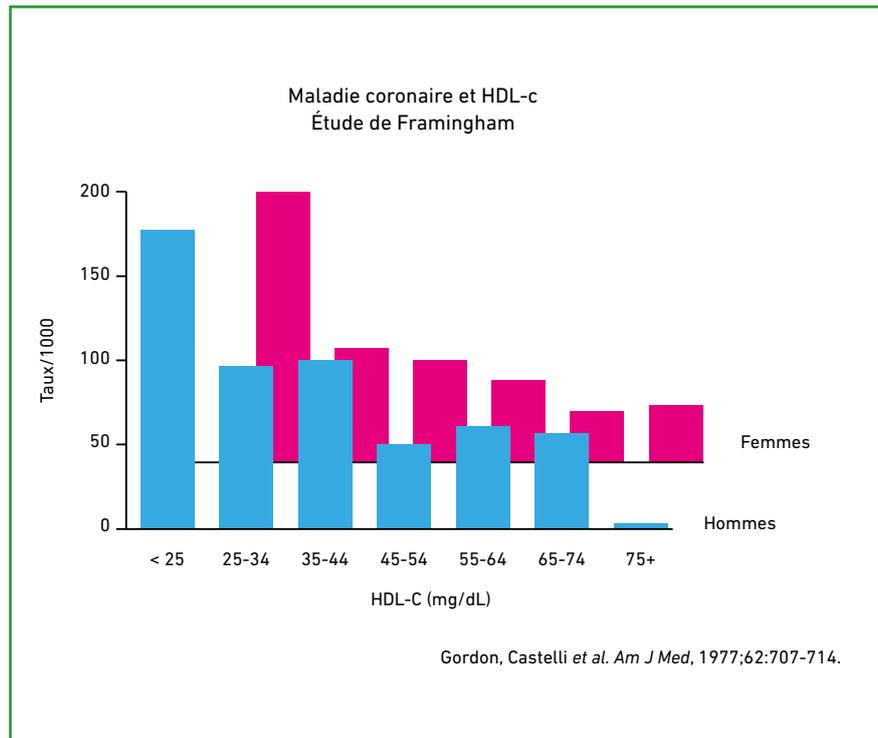


Fig. 1 : La diapositive reprenant les données de l'étude initiale de Framingham sur la relation entre HDL-c et risque d'événement coronaire.

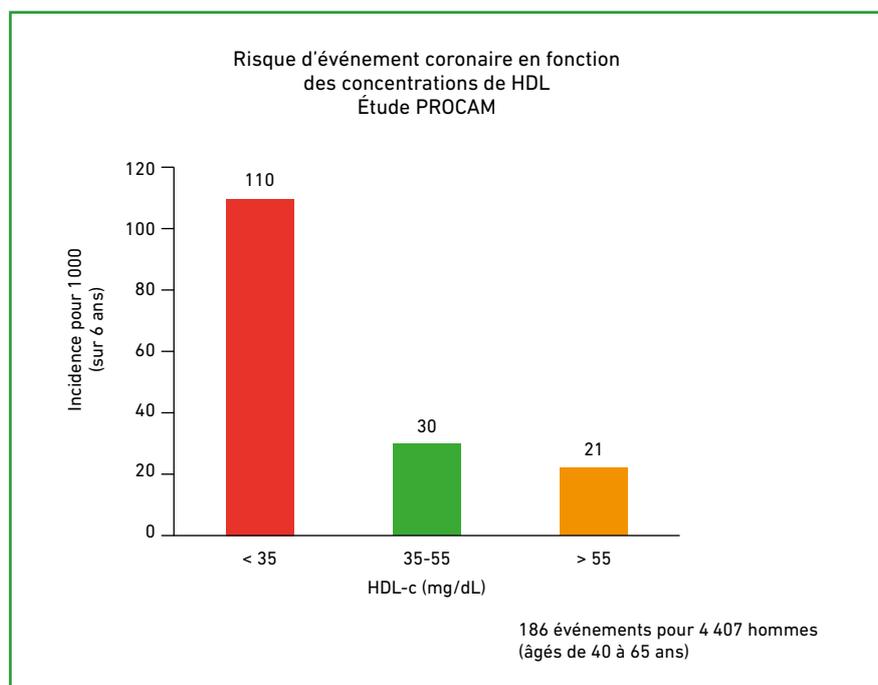


Fig. 2 : La diapositive reprenant les données de l'étude PROCAM concernant la relation entre HDL-c et risque d'événement coronaire.

Le dossier – Comment le HDL n'est plus devenu...

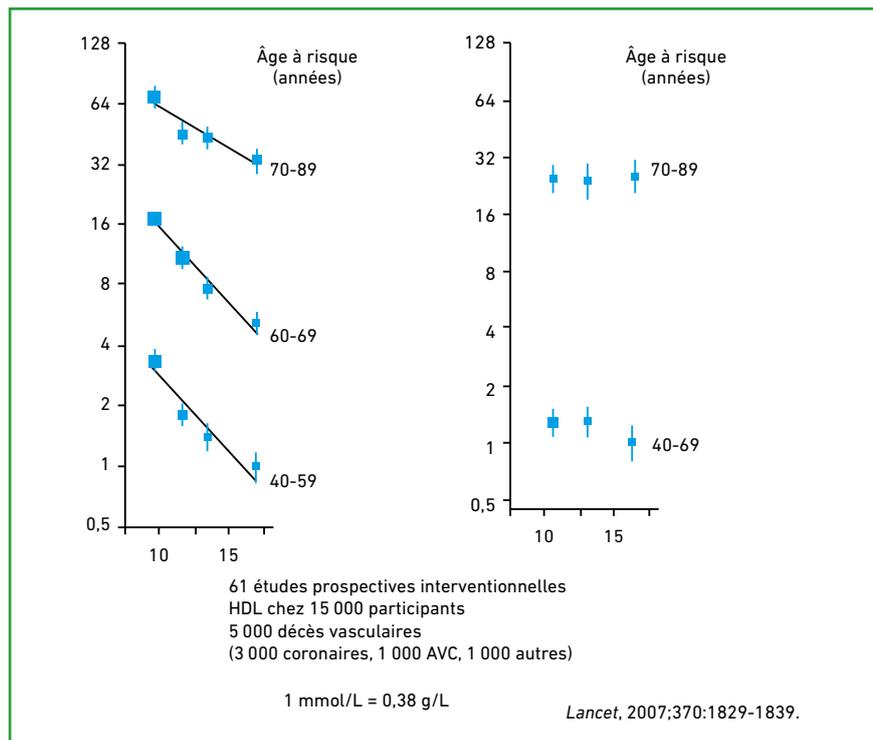


Fig. 3 : Corrélation entre HDL et risque de décès coronaire ou par AVC.

de relation entre le HDL-c et le risque de décès par AVC (fig. 3).

Dès lors, ces données se renforçant progressivement permettaient d'établir une base raisonnable pour envisager qu'un traitement qui augmente le HDL-c puisse être bénéfique, en d'autres termes, qu'un tel traitement diminue le risque coronaire.

La question résultante

La question majeure à ce stade était donc : peut-on passer des données épidémiologiques d'observation à des recommandations et à la proposition de prescrire des traitements qui augmentent le HDL-c sans disposer de preuves d'un bénéfice clinique ? Et ce, même si ces données épidémiologiques paraissent en concordance avec des données de recherche fondamentale tendant à montrer que le HDL-c permet de diminuer la surcharge en cholestérol des artères,

autrement dit, qu'il peut être assimilé, par simplicité, à du "bon cholestérol" ?

Dans l'absolu, la réponse à cette question est négative. Et ce, pour de nombreuses raisons.

>>> La première raison, et la plus importante, est que **corrélation n'est pas causalité**. En d'autres termes, mettre en évidence une relation entre le HDL-c et le risque coronaire n'implique pas que l'un soit la cause de l'autre ; il pourrait n'en être que le marqueur.

>>> La deuxième raison est que la corrélation mise en évidence ne prend en compte qu'une seule donnée – celle entre le HDL-c et le risque coronaire – mais qu'elle ne fournit pas de données sur la relation entre le HDL-c et d'autres risques éventuels, notamment entre HDL-c et risque de mortalité totale. Il est à noter qu'en 1989, une étude complémentaire de celle de 1977, concernant la même cohorte de Framingham, a montré

qu'il y avait une corrélation inverse entre le HDL-c et la mortalité totale. Mais cette étude a les mêmes limites que celle de 1977, limites qui seront détaillées plus loin et dans l'article suivant.

>>> La troisième raison est qu'il est possible que cette corrélation manque de puissance, en d'autres termes qu'elle puisse être invalidée et/ou rendue plus relative par des données de plus forte puissance. Ainsi, par exemple, lorsqu'on analyse les données publiées, étude par étude, on peut constater que l'étude initiale de Framingham – la première à avoir établi la corrélation – ne repose en fait que sur les données de 2 815 hommes et femmes n'ayant totalisé que 142 événements coronaires. L'étude PROCAM (dans sa version publiée en 1998) n'a pris en compte que les données de 4 407 hommes âgés de 40 à 65 ans et ayant totalisé seulement 186 événements coronaires... Par ailleurs, les analyses ont été effectuées de façon différente dans les études : analyse par tertile de HDL-c dans PROCAM, constituant ainsi 3 groupes seulement et ne renseignant donc qu'imparfaitement sur des valeurs extrêmes, division en 7 groupes de HDL-c dans Framingham, tous les 0,10 g/L de HDL-c et, de plus, analyse séparée chez l'homme et chez la femme contribuant potentiellement à diminuer la puissance du résultat constaté...

Enfin, si la méta-analyse de 2007 fait état, dans son titre, de l'analyse des données de 900 000 adultes et de 55 000 décès, son analyse concernant le HDL-c semble avoir plusieurs limites. Ainsi, l'information sur le HDL-c ne porte "que" sur 150 000 patients, le nombre de décès n'est plus alors "que" de 5 000. Surtout, les valeurs de HDL-c prises en compte ont été divisées en 4 groupes – moins de 0,38 g/L, entre 0,39 et 0,47 g/L, entre 0,48 et 0,56 g/L et entre 0,57 et 1,33 g/L – et la particularité de cette division en 4 groupes est celle de l'écart important entre les deux dernières valeurs par rapport à des écarts assez faibles entre les valeurs précédentes.

■ Les remises en cause

Depuis 2007, deux grandes données épidémiologiques ont modifié le regard porté sur le HDL-c.

1. La méta-analyse de 2009

La première est une méta-analyse parue en 2009 dans le *JAMA*. Ce travail a évalué la relation entre le HDL-c et le risque coronaire mais, cette fois, en prenant en compte un nombre très important de patients et d'événements coronaires. Dans ce travail ont ainsi été colligées les données de 302 430 hommes et femmes ayant totalisé 8 857 infarctus du myocarde non fatals et 3 928 décès coronaires (fig. 4). La puissance de cette étude est donc supérieure à celle de la méta-analyse de 2007 et le nombre important de patients et d'événements a permis d'évaluer plus de valeurs de HDL-c.

Dans ce travail, il apparaît bien une corrélation entre le HDL-c et le risque d'événement coronaire montrant de nouveau que plus le HDL-c est bas, plus le risque coronaire est élevé. Mais ce qui est troublant et fut une nouveauté, c'est qu'à par-

Les critères de causalité de Bradford Hill

En l'absence de démonstration, par le recours à une étude d'intervention, du rôle potentiellement causal d'un marqueur dans la survenue d'une maladie, Bradford Hill a postulé que certains critères peuvent renforcer la notion d'une possible causalité entre un marqueur et une maladie, lorsqu'une corrélation a été mise en évidence. Ces critères sont au nombre de 6 :

- 1 **Force de l'association** : risque relatif observé chez les sujets exposés par rapport aux non-exposés.
- 2 **Association graduelle** : le risque augmente avec le niveau du facteur de risque.
- 3 **Cohérence dans le temps** : le marqueur précède la maladie et non l'inverse => études prospectives.
- 4 **Cohérence entre les études** : populations différentes et groupes vivant dans des conditions différentes.
- 5 **Indépendance** : la corrélation persiste après la prise en compte des autres facteurs de risque, d'où la nécessité de pratiquer des analyses multivariées. Exemple : la relation entre cholestérolémie et maladie coronaire persiste même si l'on tient compte du tabac. Contre-exemple : la relation entre obésité et maladie coronaire est pour partie "dépendante" de l'hypertension artérielle (HTA), de la dyslipidémie et du diabète.
- 6 **Caractère plausible de l'association** : l'association est cohérente avec les résultats d'autres approches : fondamentales, expérimentations animales ou *in vitro*.

tir d'une valeur moyenne de 0,60 g/L de HDL-c, la relation entre HDL-c et risque coronaire devient plate. Le risque ne continue pas à décroître.

Ainsi, cette relation ne satisfait plus au deuxième critère de causalité postulé par

Bradford Hill (cf. encadré) selon lequel, pour qu'un marqueur puisse éventuellement être envisagé comme un facteur de risque, la relation entre le marqueur et le risque doit être graduelle. S'il apparaît bien qu'un HDL-c bas est un marqueur du risque coronaire, et que donc, dans une certaine fourchette de valeur, la relation satisfait au deuxième critère de causalité, il apparaît aussi qu'au-delà d'une certaine valeur de HDL-c il n'y a plus de corrélation. En d'autres termes, avoir un HDL-c à 0,30 g/L indique que le risque d'infarctus du myocarde est plus élevé que si le HDL-c était à 0,60 g/L. Mais, à l'opposé, avoir un HDL-c supérieur à 0,70 g/L, voire à 0,90 g/L, n'indique pas que le risque coronaire est plus faible que si le HDL-cholestérol était à 0,60 g/L. Cette observation remettait en cause, dès 2009, une notion pourtant encore fortement mise en avant après cette date, celle postulant qu'à toute valeur inférieure de 0,1 mg/L de HDL-c était associée une augmentation de 2 à 3 % du risque coronaire.

2. L'étude CANHEART HDL

La deuxième donnée essentielle, en termes de remise en cause du rôle du

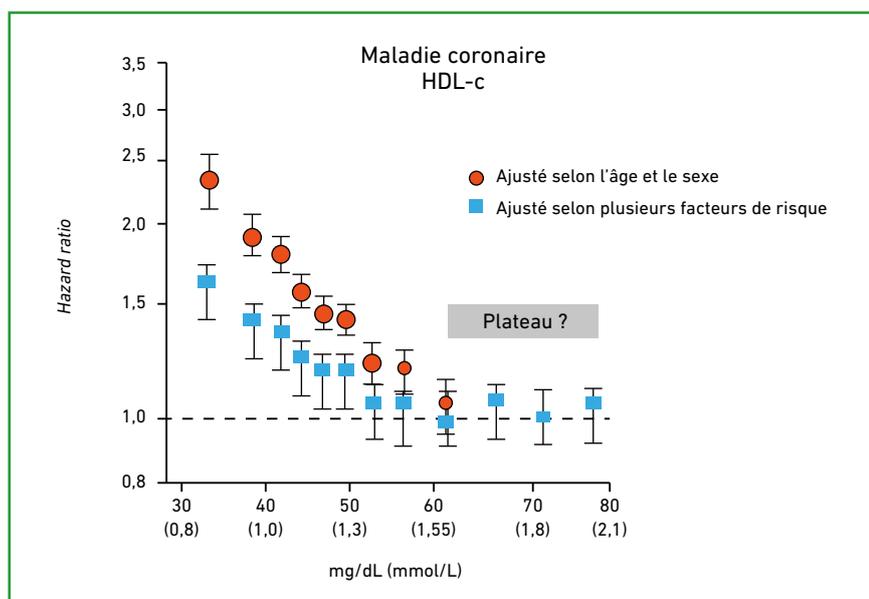


Fig. 4 : Méta-analyse parue en 2009, ayant inclus des études d'observation concernant la relation entre le HDL-c et le risque coronaire.

Le dossier – Comment le HDL n'est plus devenu...

	HDL-c (mg/dL)							
	≤ 30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	> 90
	n = 12 542	n = 91 932	n = 171 043	n = 155 845	n = 102 045	n = 54 459	n = 25 952	n = 17 944
Âge moyen (ans)	55,4	56,1	56,9	57,5	57,7	57,9	58,1	58,7
Femmes (%)	20,1	28,1	43,5	59,6	71,7	79,8	84,4	86,4
Faible revenu (%)	20,4	18,4	17,0	15,9	15,1	14,0	13,2	13,3
Hypertension (%)	49,4	47,8	46,4	43,2	39,6	36,3	34,7	35,5
Diabète (%)	38,0	29,6	23,6	17,8	13,5	10,8	9,1	9,0
Fumeurs (%)	25,2	21,6	18,0	14,0	16,0	12,5	16,9	13,0
Bronchopathie obstructive (%)	11,2	9,6	9,1	8,5	8,3	8,1	8,3	9,2
Cholestérol total, moyenne (mg/dL)	171,4	187,6	196,6	202,5	207,3	212,4	217,8	228,9

Tableau I : CANHEART HDL : caractéristiques des patients à l'inclusion. D'après Ko DT *et al. J Am Coll Cardiol*, 2016;68:2073-2083.

HDL-c dans la genèse de la maladie coronaire et/ou des événements coronaires, a été présentée en novembre 2015 lors du congrès de l'*American Heart Association* et publiée en novembre 2016 dans le *JACC*: l'étude CANHEART HDL.

Il s'agit d'une étude prospective conduite à partir des données de 631 762 hommes et femmes, tous résidents d'une région du Canada au 1^{er} janvier 2008, âgés de 40 à 105 ans et ayant eu un bilan lipidique dans l'année civile précédente. Le suivi moyen a été de 4,9 ans. Les données de ces patients ont été extraites d'une base de données regroupant l'ensemble des patients de la région et comprenant plus de 6 millions de dossiers.

Plusieurs éléments rendent cette étude majeure :

>>> Le premier est la taille importante de la population prise en compte, l'apparentant à ce qui est maintenant dénommé *big data* (données gigantesques). Ainsi, dans cette étude (**tableau I**), il a été permis, en une même période de temps, de disposer entre autres des données de 12 542 patients ayant un HDL-c inférieur à 0,35 g/L et de 17 944 patients ayant un HDL-c supérieur à 0,90 g/L. Autrement dit, dans cette étude, le nombre de patients ayant un HDL-c inférieur à 0,35 g/L est 4,5 fois plus important que l'ensemble de la population incluse dans

l'étude princeps de Framingham ayant évalué la relation entre HDL-c et risque coronaire, et le nombre de patients ayant un HDL-c supérieur à 0,90 g/L est 6,4 fois supérieur à celui de la même population de Framingham. La puissance de l'étude canadienne doit donc fournir des résultats plus fiables que ceux fournis par l'étude de Framingham.

>>> Le deuxième élément majeur de cette étude est qu'elle n'a pas seulement analysé la relation entre le HDL-c et le risque coronaire – ici sous forme de mortalité coronaire – mais qu'elle a aussi analysé la relation entre le HDL-c et la mortalité totale, entre le HDL-c et la mortalité par cancer et entre le HDL-c et la mortalité non coronaire et non par cancer, et ce tant chez l'homme que chez la femme. Ce faisant, elle a pris en compte 8 613 décès chez les femmes et 9 339 décès chez les hommes, donc un total de 17 952 décès : soit 6,4 fois plus de décès que de patients inclus dans la cohorte de Framingham analysée en 1977...

>>> Enfin, son troisième intérêt majeur est son résultat. En effet, qu'a-t-on constaté (**fig. 5 à 7**) ?

D'abord, il est observé que lorsque le HDL-c est bas, le risque de mortalité, tant totale que coronaire, que par cancer, que par autre cause que cancer ou mala-

die coronaire, augmente, et ce tant chez l'homme que chez la femme.

Puis, il est observé que pour les valeurs moyennes de HDL-c, la relation entre HDL-c et toute forme de mortalité analysée est en plateau.

Enfin, quand le HDL-c est très élevé, notamment supérieur à 0,90 g/L, le risque de décès par autre cause qu'un cancer ou une maladie coronaire augmente de nouveau significativement et, chez l'homme, le risque de décès toutes causes est plus élevé lorsque le HDL-c est supérieur à 0,90 g/L que lorsqu'il est compris entre 0,51 et 0,60 g/L.

On voit, dès lors, que le deuxième critère de Bradford Hill n'est de nouveau plus respecté. Plus encore, deux éléments sont particulièrement dérangeants :

- un HDL-c bas est associé à un risque accru, certes de mortalité coronaire (ce qui n'est pas une notion nouvelle) mais, ce qui change radicalement la façon de voir la place du HDL-c, un taux bas de HDL-c est aussi associé à un risque plus élevé de décès par cancer et par autre cause qu'un cancer ou une maladie coronaire ;
- chez l'homme, le risque de mortalité totale est plus élevé pour des valeurs très hautes de HDL-c que pour des valeurs moyennes. Et, tant chez l'homme que chez la femme, le risque de décès par autre cause qu'un cancer ou une maladie

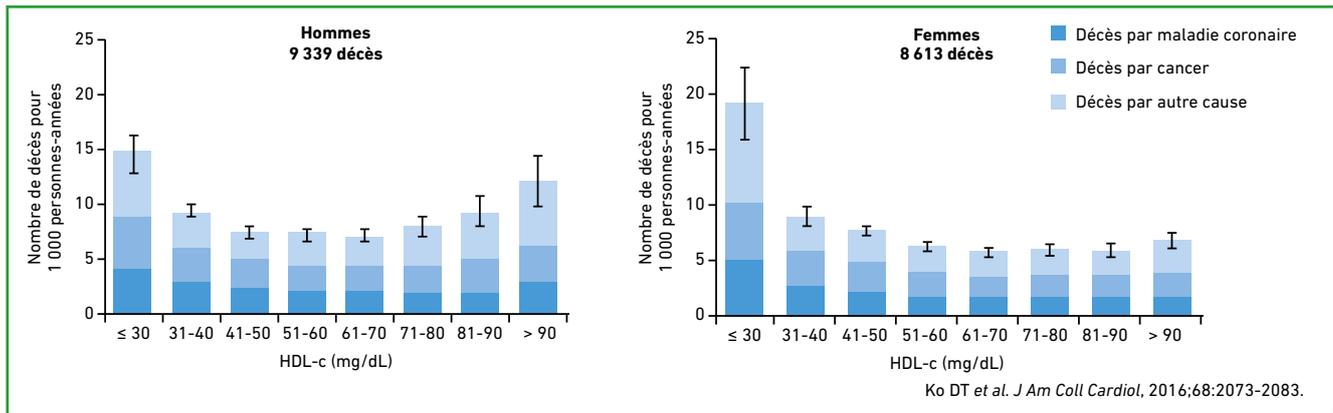


Fig. 5 : Relation entre HDL-c et mortalité totale chez l'homme (à gauche) et chez la femme (à droite) dans l'étude CANHEART HDL.

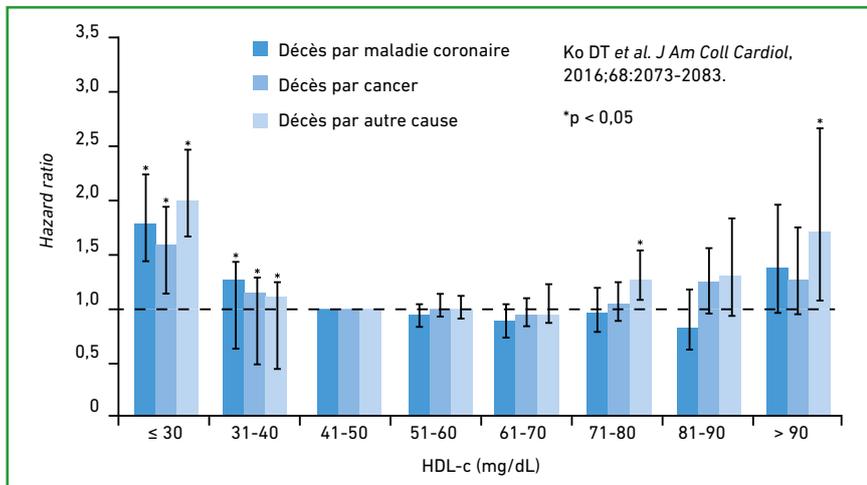


Fig. 6 : Relation entre HDL-c et divers types de mortalité chez l'homme dans l'étude CANHEART HDL.

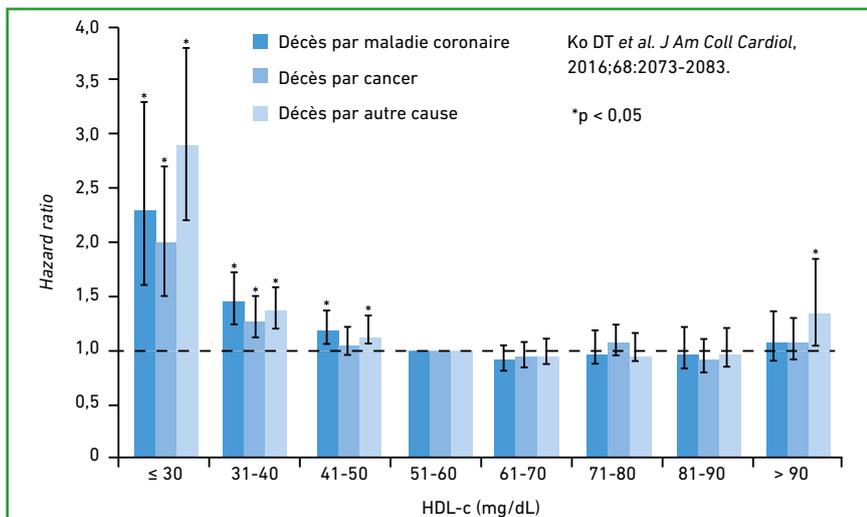


Fig. 7 : Relation entre HDL-c et divers types de mortalité chez la femme dans l'étude CANHEART HDL.

coronaire est plus élevé lorsque le HDL-c est très élevé que lorsqu'il est situé dans des valeurs moyennes.

Que comprendre ? Quelles remises en cause ?

1. La puissance et les convictions

Le premier enseignement de cette histoire est relatif à la puissance des données disponibles et aux limites à apporter à l'enthousiasme légitime pour des données qui peuvent cependant toujours être invalidées par d'autres données.

Ainsi, ce qui a été patiemment et progressivement construit entre 1977 et 2007 a été complètement déconstruit entre 2009 et 2016, et ce essentiellement en augmentant la puissance des études d'observation et/ou des méta-analyses, rendant compte du facteur majeur que représente la puissance d'une étude pour arriver à une conclusion fiable. Cela doit conduire – et a d'ailleurs conduit – à des changements de mode de réflexion et donc de pratique comme en témoignent les oppositions claires entre les recommandations nord-américaines concernant le HDL en 2004 et les recommandations européennes de 2016 sur le même sujet présentées en introduction.

Dès lors, un certain enthousiasme soulevé par des données innovantes,

Le dossier – Comment le HDL n’est plus devenu...

comme les résultats initiaux de l’étude de Framingham, a conduit à progressivement recommander une pratique – celle de proposer des traitements augmentant le HDL-c – sur des données qui apparaissent *a posteriori* de faible niveau de preuve et possiblement his-sées à un “fort niveau de preuve” plus par conviction que par démonstration réellement probante.

Ce cas des études épidémiologiques concernant le HDL-c illustre le concept poppérien de la science : une donnée scientifique est une donnée qui est falsifiable. En d’autres termes, une donnée scientifique est une donnée issue d’un corpus de recherche qu’une nouvelle donnée peut rendre fausse si elle entre en contradiction avec les données initiales. Inversement, l’accumulation progressive des données, dont les limites n’apparaîtront qu’*a posteriori*, rend légitime l’apparition de convictions laissant envisager le bénéfique clinique d’une augmentation du HDL-c et, plus cette conviction a été partagée, au fil des données accumulées jusqu’à 2007, plus elle a pu apparaître comme étant une vérité.

2. La multiplicité des relations et les tunnels de pensée

Cette histoire illustre aussi que la focalisation sur une corrélation exprimée entre un seul paramètre et un seul type d’événement peut conduire à des conclusions erronées. Ainsi, qui aurait pu prédire, avant de l’avoir étudié avec une puissance suffisante, que la relation mise en évidence entre HDL-c bas et risque coronaire serait aussi observée entre HDL-c bas et risque de décès par cancer ou risque de décès par autre cause que cancer ou maladie coronaire ?

Dès lors qu’il y avait un modèle théorique, un paradigme faisant de la relation entre HDL-c et risque coronaire un domaine de recherche innovant, la plupart des études mises en avant et publiées ont été celles qui allaient dans le sens d’une causalité probable, voire

possible, entre le HDL-c et la maladie coronaire. Cela rappelle le concept proposé par Thomas S. Kuhn, celui de l’approche paradigmatique de la science. Ce concept peut être extrapolé à un domaine d’étude de la psychologie qui a démontré qu’il existe un travers psychologique commun : le biais de confirmation d’hypothèse. En d’autres termes, dès qu’une hypothèse est émise et qu’elle fait l’objet d’une conviction *a priori*, ce qui sera recherché ensuite et en priorité, ce sont les données qui tendent à confirmer cette hypothèse, laissant de côté les données qui pourraient la réfuter.

Mais, dès lors qu’émerge une même relation entre HDL-c et risque de cancer et/ou de décès par autre cause qu’un cancer ou une maladie coronaire, il est possible *a posteriori* de regretter que la focalisation sur le lien potentiel entre HDL-c et maladie coronaire n’ait pas conduit à effectuer des recherches fondamentales sur le lien entre métabolisme du HDL et risque de cancer et risque de décès par autre cause. Le rôle physiologique du HDL aurait peut-être pu être mieux compris. Il aurait peut-être aussi été possible de juger plus précocement si le HDL-c est un simple marqueur d’un état pathologique (ce que suggèrent les analyses complémentaires de l’étude CANHEART HDL) ou s’il est vraiment un facteur causal de diverses pathologies.

Les notions d’approche paradigmatique de Thomas S. Kuhn, de biais de confirmation d’hypothèse ou de cécité théorique de Daniel Kahneman, peuvent potentiellement expliquer pourquoi, en une quarantaine d’années, les études de recherche fondamentale qui ont été mises en avant ont été quasi uniquement celles tendant à faire du HDL un facteur de risque cardiovasculaire. Dans l’hypothèse où des données dérangeantes, parce que non en accord avec le modèle, ont pu exister, elles n’ont pas été mises en avant, la communication scientifique peut donc être perçue comme si elle était en charge de renforcer le paradigme.

3. La complexité des relations entre paramètres et contre-intuition

L’élément le plus troublant issu de l’étude canadienne est que les événements corrélés au HDL-c bas augmentent de nouveau lorsque le HDL-c est élevé. Il semble là que nous soyons devant un modèle de relation auquel nous sommes rarement confrontés bien qu’il ne soit pas isolé. Il en est ainsi, par exemple, pour partie, de la relation entre glycémie et risque de décès. C’est le modèle de la courbe en J : celui-ci rend compte de la difficulté à qualifier un paramètre de marqueur de risque et plus encore de facteur de risque.

Et la difficulté apparaît d’autant plus grande que les observations de courbes en J sont contre-intuitives. Ainsi, par exemple, dans la relation entre chiffres de pression artérielle et risque coronaire, il n’y a pas de courbe en J dans les études d’observation de patients n’ayant pas de traitement antihypertenseur : plus la pression artérielle systolique (PAS) est élevée – et ce, dès les valeurs de 115 mmHg – plus le risque coronaire est élevé. En contraste, de nombreuses études d’observation et/ou des analyses de sous-groupes d’essais thérapeutiques ont montré qu’il pourrait exister une courbe en J dans la relation entre risque coronaire et chiffres tensionnels obtenus sous traitement avec un nadir de la courbe situé à 130 mmHg. En d’autres termes, la relation entre chiffres tensionnels et risque coronaire ne serait pas la même sans traitement et sous traitement, alors qu’elle semble de même nature avec et sans traitement entre chiffres tensionnels et risque d’AVC.

Une des limites de CANHEART HDL est que les patients inclus pouvaient, ou non, recevoir un traitement hypolipémiant. Toutefois, cela ne semble pas changer *a priori* et fondamentalement la nature de la relation observée, celle d’une courbe en J, notamment concernant la mortalité totale, la mortalité par cancer et la mortalité par autre

cause que coronaire ou par cancer. En revanche, en mettant en évidence une relation contre-intuitive entre le HDL-c et le pronostic, cette étude rend compte de remises en cause radicales de certains aspects de la pratique, essentiellement celui de l'utilisation d'une grille d'évaluation du risque ayant inclus le HDL-c – telles les grilles de risque de Framingham ou de PROCAM – voire même le calcul du risque selon la Haute Autorité de Santé qui préconise d'augmenter le niveau de risque d'un facteur 1 lorsque le HDL est inférieur à 0,40 g/L et de le diminuer de 1 lorsqu'il est supérieur à 0,60 g/L.

Qu'en conclure pour la pratique ?

Ces constatations et leur analyse conduisent à formuler quelques conclusions sur les données de la science en médecine.

Une première conclusion est qu'il est nécessaire de garder un esprit critique face à des données reposant sur un faible nombre de cas. Ces données pourraient

ainsi être invalidées par des données issues de cas beaucoup plus nombreux.

Une deuxième conclusion est que l'étude d'une relation de causalité expose à ce qui est qualifié de "vision en tunnel", ce que Daniel Kahneman appelle la "cécité théorique" : toute la réflexion risque d'être orientée vers les deux paramètres pris en compte (ici le HDL-c et le risque coronaire) alors qu'il paraît nécessaire de vérifier si le paramètre étudié est aussi corrélé à d'autres événements (ici, par exemple, la relation entre HDL-c et cancer).

Enfin, en termes de causalité potentielle, dès lors que la relation entre le HDL-c et le risque coronaire est complexe, dès lors qu'une même relation est constatée entre le HDL-c et le risque de cancer, il devient difficile de soutenir que les études épidémiologiques permettent d'envisager que le HDL-c est un facteur de risque coronaire même qualifié de protecteur. Il semble plutôt que le HDL-c soit le marqueur d'un terrain particulier (génétique ? habitus ? comorbidités ?) rendant compte que sa valeur est prédictive de la survenue de certains événements morbides et/ou mortels.

Et en termes d'intervention, que faut-il conclure ? Faut-il agir sur ce marqueur ? Et si oui, une action sur ce marqueur modifiera-t-elle les différents risques qui lui sont corrélés ? Ou uniquement un seul de ces risques ? Au-delà d'une certaine augmentation pharmacologique du HDL-c, d'autres risques n'apparaîtront-ils pas ? Faut-il, dès lors, que l'évaluation d'un traitement augmentant le HDL-c se concentre uniquement sur les patients dont les valeurs plasmatiques sont très basses ? Est-il possible qu'une élévation trop importante du HDL-c puisse annuler un bénéfice potentiel fourni par une élévation modique ? Il est donc devenu encore plus indispensable de disposer d'études d'intervention thérapeutique évaluant la relation entre pronostic et traitement avant de proposer d'augmenter le HDL-c par un moyen pharmacologique quelconque.

Enfin, dernière conclusion, dès lors que la relation entre HDL et pronostic est complexe, comment prendre en compte dorénavant les grilles d'évaluation du risque cardiovasculaire incluant le HDL-c ?