

TABLE RONDE Première partie : L'apolipoprotéine CIII marqueur d'anomalies métaboliques liées au risque de maladies cardiovasculaires

Oléagineux, Corps Gras, Lipides. Volume 9, Numéro 4, 253-6, Juillet - Août 2002, Dossier : Equilibre entre acides gras insaturés : contributions à l'étude de la prévention des maladies cardio-vasculaires

Auteur(s) : Nicole COMBE, Bernadette DELPLANQUE, Pierre FOSSATI, François MENDY, Petar ALAUPOVIC, Département de biochimie et de nutrition, ITERG, Université Bordeaux I, 33405 Talence cedex.

ARTICLE

Pierre Fossati. L'apoCIII m'est apparu comme un facteur physiologique fondamental dans la régulation du métabolisme lipidique et dans l'efflux du cholestérol. Elle semble jouer un rôle très important, dans ce que vous appelez le remodelage des particules lipidiques, ces mouvements en miroir de l'apoCIII entre les lipoprotéines riches en triglycérides et des HDL et serait un facteur essentiel dans la modulation de l'hydrolyse des chylomicrons et la persistance de chylomicrons remnants (1)* ?

Pierre Fossati. Physiologiquement tout se comporte comme si l'apoCIII était un facteur essentiel de l'efflux du cholestérol et de l'hydrolyse des chylomicrons. Mais à quel moment l'apoCIII devient-elle pathogène ? Est-ce qu'il faut en plus que le niveau des HDL soit faible ? Est-ce qu'il y a un trouble de la cinétique de l'apoCIII que l'on pourra mettre en évidence quand on étudiera par exemple des sujets diabétiques présentant des taux d'apoCIII plus élevé ? Est-ce que ce sont des anomalies moléculaires de l'apoCIII qui font que cette apoCIII n'aurait plus ces activités physiologiques permettant les échanges triglycérides, cholestérol. Ou y a-t-il des facteurs associés qui font que cette apoCIII devient pathogène, par exemple la pro-insuline, par exemple la leptine ?

Bernadette Delplanque. Le lien entre l'apoCIII et l'efflux de cholestérol n'est pas connu dans la littérature. C'est une hypothèse que j'ai proposée, en liaison avec nos observations, mais qu'il faut encore valider. Toutes vos questions sont pertinentes et représentent un vaste programme !!! Certains éléments sont connus, d'autres en cours d'étude, mais il reste encore beaucoup à faire.

François Mendy. Les échanges entre les apoCIII des HDL et des particules riches en triglycérides sont importants pour l'efflux même du cholestérol.

Bernadette Delplanque. Cet échange des apoCIII des HDL vers les chylos (avec un aspect en miroir) intervient pour pallier à cette arrivée massive de lipides qui ne sont pas solubles. Au cours de l'onde postprandiale si l'hydrolyse et l'épuration cellulaire fonctionnent bien tout redevient normal dans les

6-8 heures. À ce moment-là, non seulement les CIII reviennent sur les HDL, mais celles-ci s'enrichissent aussi en phospholipides, ce qui leur confère une meilleure capacité d'efflux. Les phospholipides sont essentiels dans la qualité des HDL à effluer le cholestérol.

François Mendy. On a une situation complexe où, en période postprandiale, une surcharge en triglycérides dans le courant circulant amène un risque d'oxydation, mais où une lipolyse trop rapide donnant lieu à une arrivée massive d'acides gras non estérifiés constitue un autre risque : le taux des acides gras non estérifiés doit être limité dans le sang. Chaque fois qu'il est élevé il est pathogène.

Bernadette Delplanque. Les apoCIII en postprandial ont *a priori*, à mon avis, une fonction positive ou nécessaire de régulation de l'épuration des triglycérides. L'élément négatif, c'est de les trouver à jeun en quantité élevée sur les VLDL (probablement lié à une surproduction) : des valeurs élevées de CIII portées par les VLDL à jeun sont corrélées avec des HDL faibles et un IMC un peu élevé, même chez des sujets normaux. C'est une corrélation bien connue : les valeurs les plus basses d'HDL sont associées aux IMC les plus élevés. Les valeurs élevées de CIII associées aux TG sont le témoin d'un état pathologique si elles persistent à jeun. Elles sont « marqueur et/ou acteur » et elles peuvent être liées à un défaut d'épuration post prandial.

Pierre Fossati. Mais comment expliquer le rôle pathogène de l'apolipoprotéine CIII chez les coronariens normolipidiques qui ont uniquement une élévation du taux des apo CIII liées aux triglycérides à jeun (2) ?

Pierre Fossati. Est-ce qu'il y a un trouble de la cinétique de l'apoCIII lorsqu'elle est élevée à jeun ?

Bernadette Delplanque. Apparemment pas dans le petit groupe de coronariens que nous avons étudié en comparaison d'un groupe témoin : c'est une courbe parallèle en moyenne aux courbes des sujets contrôles mais dont le point de départ à jeun est plus élevé et dont la différence se maintient en postprandial. Cependant, 6 à 8 heures après la prise du repas, les valeurs d'apoCIII associées aux triglycérides ne re-descendent pas aussi rapidement, et cela est lié au retard de clearance des triglycérides.

C'est de toutes façons plus facile d'avoir un marqueur à jeun que d'essayer de déterminer une anomalie 6 à 8 heures après une charge lipidique.

Pierre Fossati. Il semble donc que lorsque l'on veut rechercher un risque athérogène chez un sujet apparemment sain des gens meurent d'infarctus alors que tout était normal la valeur des apoCIII et surtout, selon vous, les valeurs d'apoCIII associées aux triglycérides à jeun seraient le meilleur critère, puisque finalement c'est presque la seule anomalie que vous ayez trouvée chez vos coronariens normolipidiques. Mais doser les apoCIII associées aux triglycérides n'est peut-être pas évident ?

Bernadette Delplanque. L'apoCIII plasmatique totale n'est pas significativement différente. Elle n'est élevée qu'en présence d'une forte hypertriglycémie : il « suffit » de réduire les triglycérides et tout revient à la normale. Mais si les apoCIII sur la fraction des VLDL restent élevées là il y a un problème. En revanche, le dosage des apoCIII associées aux triglycérides est sûrement le meilleur paramètre de dépistage (voir la réponse suivante et l'article précédent de P. Alaupovic, ainsi que notre article sur les coronariens normolipidiques). Il est facile (bien que coûteux) avec des kits

dont le principe a été mis au point dans le laboratoire de P. Alaupovic et qui sont commercialisés et disponibles en France, mais pour lesquels je recommanderais quelques adaptations de méthodologie et de standardisation plus en relation avec le profil obtenu par P. Alaupovic (3).

François Mendy. En médecine courante en France on dose le taux de cholestérol total, le taux de cholestérol HDL, et on calcule le LDL. Ce qui est intéressant aussi dans le travail de P. Alaupovic, c'est de proposer de faire le rapport Cholestérol-non-HDL/Cholestérol-HDL, plutôt qu'un calcul LDL/HDL, étant donné que dans le cholestérol non HDL on inclut les VLDL qui ne sont pas intégrées la plupart du temps. Cela est à disposition de tout médecin et ne coûte rien à la sécurité sociale (4).

Bernadette Delplanque. Ce rapport Cholestérol-HDL/Cholestérol-non-HDL ou l'inverse a été proposé au dernier congrès de l'European Atherosclerosis Society (EAS) dans le cadre des mesures associées aux recommandations américaines et Sachs a même proposé que par la suite on passe au dosage des apoCIII associées à la fraction riche en triglycérides (TGRL-CIII) (5).

François Mendy. Finalement ce rapport Cholestérol-non-HDL sur Cholestérol-HDL est à la portée de tous les médecins du jour au lendemain. Et en plus j'ai l'impression que c'est un paramètre qui bouge très tôt : peut-être parce que les jeunes sont très tôt en excès de poids, alors que nos moines ne le sont pas. C'est important car apparaît actuellement une volonté de prendre en compte le LDL-C directement dosé (au lieu de l'utilisation de la formule de Friedewald), ce qui risque de coûter cher, mais ne prendra toujours pas en compte les VLDL.

Pierre Fossati. Je pense et c'est tout l'intérêt de ce que vous avez fait, qu'il était fondamental d'insister sur les triglycérides et leurs relations avec le cholestérol HDL et de ne pas faire comme malheureusement l'ont fait trop longtemps les cardiologues, considérer que la coronaropathie c'est du cholestérol un point c'est tout. Il en est résulté un consensus manichéen à mes yeux dangereux, assimilant acide saturé à mauvais, et insaturé à acide linoléique à bon. Alors que l'acide linoléique en excès est pathogène.

François Mendy. Oui, au-delà de 10 g/j comme le consomment les Hollandais.

Bernadette Delplanque. Nous aborderons la question tout à l'heure mais je pense que si on associe un apport plus important d'acide alpha-linolénique on peut aller au-delà de ces 10 g. Car la quantité d'acide linoléique consommée en France est très faible et on risque de se retrouver avec des carences. Se trouver individuellement dans la moyenne nationale n'est pas forcément un gage de sécurité.

Pierre Fossati. Encore une question : quel est le rôle de l'alcool sur les taux d'apoCIII (6) ?

Pierre Fossati. Et quelle est la fréquence de sujets parmi les coronariens à triglycérides normaux, à cholestérol normal ayant simplement une valeur des CIII-TGRL élevée ? Parce que vous en avez eu là une vingtaine.

Bernadette Delplanque. Pour ceux-là ils étaient pratiquement tous élevés en CIII-TGRL (90 %).

Un point intéressant qui n'est pas rapporté dans l'article est une augmentation des CIII-TGRL chez des contrôles jeunes et apparemment « encore » sains mais ayant des antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires.

Pierre Fossati. C'est une des questions à se poser qu'elle est l'hérédité liée à ces facteurs ? Elle doit être énorme...

D'autre part, vos études chez des coronaires concernent dans des sujets de poids normal, normolipidiques, normo-insulinémiques..., il serait intéressant de regarder aussi chez des obèses normoglycémiques, lorsqu'ils deviennent diabétiques si dans ce cas, les relations persistent et sont identiques à qui est observé dans le cas d'insulinémies élevées.

François Mendy. Je crois que ce qui est extrêmement important c'est que ces moines ne sont pas diabétiques. Cependant, parmi ces sujets certains ont un comportement différent des autres. Cette situation est probablement fréquente, car ces moines ont une alimentation normale et dans cette situation d'alimentation normale on a l'impression que certains sont à la limite de leur tolérance. C'est une question de physiologie, et on a l'impression que certains sujets, avec un autre comportement alimentaire et dans une autre situation, glisseraient vers la zone pathologique. Or, il s'agit ici d'une population de moines normolipidiques selon les critères habituels cholestérol, triglycérides...

Bernadette Delplanque. ... normaux selon les critères d'une population ouverte. Dans notre groupe monastique, un sujet qui a des triglycérides entre 80 et 100 mg/dl a déjà presque un problème par rapport à celui qui est à 50 ou 60 mg/dl compte tenu de leur régime et mode de vie. Les sujets présentant les triglycérides les plus élevés (bien qu'inférieurs à 100 mg/dl), ont des HDL un petit peu plus basses, et ceci reste globalement stable depuis que nous les suivons, soit presque 10 ans. Et de fait, certains sujets en vieillissant (ou en changeant d'environnement nutritionnel temporaire) commencent à « échapper » : leurs triglycérides augmentent (chez les sujets les plus élevés en TG). La population monastique est représentative (génétiquement) de la population habituelle mais à un autre niveau d'environnement, et elle garde ses différences pour peu que l'on les analyse dans un autre créneau de valeurs de « normalité ». Au congrès international d'obésité à Paris il y a quatre ans, Barbara Howard a rapporté un phénomène similaire... chez les singes, et elle déclarait qu'une fois régulée la diète qui exacerbe certaines différences, tous les individus ne revenaient pas, de toute façon, aux mêmes valeurs. Évidemment quand on met la barrière à 100, 120 ou 150 mg/dl pour des triglycérides d'une population ouverte, les sujets peuvent être considérés comme normaux. C'est le cas par exemple des coronariens normolipidémiques lorsqu'ils sont bien contrôlés sur le plan diététique, mais on imagine bien qu'ils échappent dès que le régime change.

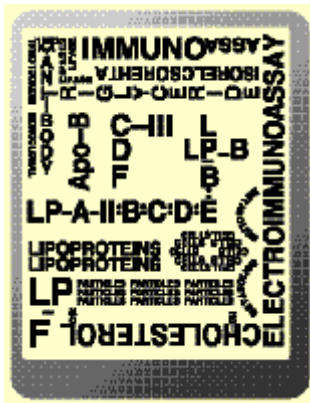
Pierre Fossati. Par leur activité, leur vie régulière, leur absence d'excès, certains sujets ne font pas les affections que feraient d'autres. Un sujet ne deviendra pas forcément obèse mais ce qu'il a de potentiellement pathogène peut se révéler avec un excès.

Bernadette Delplanque. Pour illustrer votre remarque, toujours à Salzbourg, J. Goldstein qui a fait valoir que 15 à 20 % de la population mondiale (population occidentale évidemment) présentait des valeurs de cholestérol plus élevées que les 80 % restants ayant une alimentation largement « insuffisante ». Dans les 2 groupes, la distribution des valeurs de cholestérol se fait selon la courbe de Gauss. Mais il a montré aussi qu'une fois transplantés dans le cadre d'un régime occidental, les sujets issus des pays en voie de développement retrouvaient leur place (la même) dans l'autre courbe de Gauss.

L'environnement nutritionnel (et autre) est donc bien susceptible de révéler avec ses excès ce qu'il y a de potentiellement pathogène chez un individu donné. À l'inverse un système bien équilibré ou adapté peut certainement tempérer les effets de ce potentiel pathologique ou au moins le maintenir à un niveau de risque moindre.

Et ce sont ces limites que nous avons tenté de définir grâce à l'étude nutritionnelle que nous rapportons dans la deuxième partie de cette table ronde.

François Mendy. Pour conclure cette première partie, on peut considérer que le rapport Cholestérol-non-HDL/Cholestérol-HDL, dans lequel s'intègre le rôle des triglycérides et des VLDL est une mesure plus large que les mesures actuelles. Si le dosage des apolipoprotéines CIII associées aux triglycérides est sûrement le marqueur de risque d'avenir il n'est pas dans les canons de la sécurité sociale actuellement.



* Pour les renvois 1, 2, 3, 4, 5, 6, voir les interventions de P. Alaupovic p. 255. « A tribute to lipoprotein particles », by Alexandra Alaupovic (1990).

Réponses de P. Alaupovic*

(1) P. Alaupovic: What is the physiologic role of apoC-III?

It appears that the most important role of apoC-III is to regulate or modify the lipolytic degradation of TG-rich lipoproteins.

(2) P. Alaupovic: How do you explain the pathogenic role of apoC-III in normolipidemic CAD subjects who only have a fasting increase in TG-RL-C-III levels?

ApoC-III is a protein constituent of three TG-rich apoB-containing lipoproteins including Lp-B:C, Lp-B:C:E and Lp-A-II:B:C:D:E. These three TG-rich lipoproteins differ with respect to apolipoprotein composition and metabolic properties. For example, the affinity of these three TG-rich lipoproteins for lipoprotein lipase decreases in descending order of Lp-B:C:E, Lp-B:C and Lp-A-II:B:C:D:E. One can speculate that in subjects with normal lipolytic system, all three TG-rich lipoproteins will be degraded

and their concentrations in fasting state will reach the minimal values as reflected in low levels of TG-RL-C-III. In contrast, in subjects with even a slight impairment of lipolytic system, there will be a relative retardation of lipolytic degradation of TG-rich lipoproteins affecting Lp-A-II:B:C:D:E and Lp-B:C particles to a greater extent than Lp-B:C:E. In fasting state, this constellation of lipoproteins would be reflected in a slight increase in TG levels, albeit lower than 200 mg/dL, and increased levels of TG-RL-C-III. Increased TG-RL-C-III levels reflect increased levels of partially delipidized Lp-B:C and Lp-A-II:B:C:D:E particles which, due to their marked to moderate atherogenic potentials, may contribute, over the time, to the development of coronary artery disease. The degree of atherogenic potential will depend, among others, on the varying concentrations of Lp-B:C and Lp-A-II:B:C:D:E particles. It is also possible that increased levels of these two lipoprotein particles may stem from their increased rates of formation rather than decreased degradation.

(3) P. Alaupovic: What should be the best for clinical investigation for the atherogenic risk: apoC-III or TGRL-C-III?

The measurement of TGRL-C-III is superior to measurement of plasma apoC-III, because this variable encompasses the atherogenic Lp-B:C and Lp-A-II:B:C:D:E particles, whereas plasma apoC-III includes not only apoC-III bound to apoB-containing lipoproteins but also apoC-III bound to apoA-containing lipoproteins which, being antiatherogenic, blunt the atherogenicity of the former lipoproteins.

(4) P. Alaupovic: What about the possible replacement of LDL-C by non-HDL-C as the primary target of therapy for lowering plasma cholesterol?

Although the low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is recognized and accepted as the primary target of therapy for lowering plasma cholesterol, there are some compelling reasons for seeking an alternative lipoprotein variable with greater predictive power for coronary artery disease (CAD) than LDL-C. One such lipoprotein constituent is the non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C). A number of recent studies have demonstrated that the well recognized atherogenic potential of cholesterol-rich LDL is shared to varying degrees by most of the apolipoprotein (apo) B-containing lipoproteins including the intact or partially delipidized triglyceride (TG)-rich lipoproteins of very low and intermediate density properties [1, 2]. If the majority of apoB-containing lipoproteins are atherogenic, albeit to varying degrees, it is obvious that measuring ultracentrifugally isolated LDL ($d=1.019-1.063$ g/mL) covers only the major part of cholesterol (CHOL)-rich apoB-containing lipoproteins. This incomplete isolation of apoB-containing lipoproteins can be easily corrected by ultracentrifugal isolation of this entire lipoprotein class at the solvent density 1.063 g/mL. However, the ultracentrifugal isolation of lipoproteins followed by the measurement of CHOL has been considered technically too complicated for the majority of clinical laboratories. The introduction of the Friedewald formula made ultracentrifugation unnecessary, because LDL-C levels could be calculated from measurements of fasting total CHOL, TG and HDL-C [3]. However, the calculated LDL-cholesterol values are not equal to those of ultracentrifugally isolated LDL, because they also encompass varying amounts of intermediate density lipoprotein CHOL (IDL-C) and lipoprotein (a). Moreover, the estimation of LDL-C by the Friedewald formula depends to a significant degree on the levels of TG being inapplicable at TG levels higher than 400 mg/dL [3, 4]. It has also been pointed out that the use of TG as a surrogate for the number of very low density (VLDL) and IDL particles may be inadequate and that CHOL levels may better reflect chylomicron and VLDL particles that had already been partially delipidized (remnant lipoproteins) [4]. It has been suggested by several investigators

that the inadequacies of calculating LDL-C by the Friedewald formula may be corrected by the introduction of non-HDL-C as a potentially superior predictor of CAD risk and a more accurate indicator of therapeutic targets than LDL-C [4-8]. What are the advantages and the experimental evidence for the usefulness and need to replace measurement of LDL-C by those of non-HDL-C? First, in contrast to LDL-C levels, regardless of methodology used, non-HDL-C levels include CHOL contents of all potentially atherogenic apoB-containing lipoproteins. Second, the estimation of non-HDL-C is based on direct measurements of total CHOL and HDL-C, whereas LDL-C is a calculated value if determined by the Friedewald formula requiring measurements of total CHOL, HDL-C and TG. Third, TG levels greater than 400 mg/dL have greater impact on the accuracy of calculated LDL-C than on non-HDL-C levels. Fourth, non-HDL-C levels are highly correlated with serum CHOL at all TG concentrations, and are better correlated with apoB than LDL-C levels both at the baseline and after drug treatments. The results of the Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (CLAS) showed that in the multivariate logistic regression analysis, including levels of plasma CHOL, TG, LDL-C, HDL-C and apolipoproteins A-I, B and C-III, levels of non-HDL-C were the only significant, independent predictor of coronary progression in native human arteries and aortocoronary bypass grafts in placebo-treated subjects [6]. More recently, Cui *et al.* showed in the Lipid Research Clinics Program Follow-Up Study of a total of 2,406 men and 2,056 women observed for an average of 19 years, that levels of HDL-C and non-HDL-C were significant and strong predictors of CAD deaths in both genders and that non-HDL-C levels were a better predictor of CAD mortality than LDL-C levels [8]. Introduction of non-HDL-C into the updated ATP III guidelines as a secondary target in treating high TG reflects the recognition of the atherosclerotic nature of most apoB-containing lipoproteins including some of the intact and especially partially delipidized TG-rich lipoproteins [9]. The recently published population frequency distribution of non-HDL-C levels may serve as a useful reference for clinicians not only in interpreting but also in recognizing the gender, ethnic and socioeconomic differences between these population subgroups in non-HDL-C levels [10].

(5) P. Alaupovic: Is the HDL-C/non-HDL-C ratio equal to the ratio of apoC-III-HDL/apoC-III-TGRL, as a means of assessing the efficiency of processes responsible for the degradation and removal of TG-rich lipoproteins?

These two ratios are not equivalent, because they reflect different processes responsible for the metabolism of plasma lipoproteins. The non-HDL-C includes cholesterol of apoB-containing lipoproteins, while the HDL-C encompasses cholesterol of apoA-containing lipoproteins. It should be kept in mind, that the distribution of apoB and apoA along the density gradient is monomodal, while the distribution of apoC-III is bimodal. The bimodal distribution of apoC-III indicates that it occurs in both the apoA- and apoB-containing lipoproteins, while these two latter lipoprotein classes do not overlap with one another. As a marker and strong correlate of TG-rich apoB-containing lipoproteins, apoC-III remains bound to these lipoproteins until they are degraded and the dissociated apoC-III is transferred and bound to apoA-containing lipoproteins. Thus, the contents of apoC-III present in apoA- and apoB-containing lipoproteins and their ratios reflect the efficiency of processes responsible for the degradation of TG-rich lipoproteins; the more efficient the lipolytic degradation of TG-rich lipoproteins, the higher the apoC-III concentration in apoA-containing lipoproteins and *vice versa*. In contrast, the majority of non-HDL-C is bound to apoB-containing lipoproteins until it is removed from circulation by LDL receptors in the form of Lp-B and Lp-B:E particles. Minimal amounts

of non-HDL-C transferred with apoC-III to the cholesterol pool of HDL or apoA-containing lipoproteins is insufficient to reflect the efficiency of lipolytic degradation of TG-rich lipoproteins.

Since levels of HDL-C and non-HDL-C correspond to non-atherogenic apoA-containing and atherogenic apoB-containing lipoproteins, respectively, the HDL-C/non-HDL-C ratio is most probably equivalent to apoA/apoB ratio as approximate atherogenic indexes of lipoprotein profiles. However, HDL-C/non-HDL-C ratio is superior to HDL-C/LDL-C ratio, if LDL are defined as lipoproteins of $d=1.019-1.063$ g/mL or even as lipoproteins of $d=1.006-1.063$ g/mL. In the first definition LDL do not include atherogenic IDL, and in the second they lack atherogenic small VLDL.

(6) P. Alaupovic : What is the effect of alcohol on apoC-III levels?

There is a scarcity of data on the effect of alcohol intake on the levels of plasma apoC-III and especially on the levels of individual apoB-containing lipoprotein particles. It appears from one of the most detailed studies on the alcohol effect on plasma apolipoproteins by Lecompte *et al.* (1996) (*Clin Chem*, 42: 1666-75) that the levels of apoC-III bound to apoB-containing lipoproteins are unchanged in both moderate and heavy drinkers. However, additional studies are required to confirm these results and to further explore the effects of alcohol on the levels of apoC-III and individual apoB-containing lipoproteins.

REFERENCES

1. ZILVERSMIT DB (1995). Atherogenic nature of triglycerides, postprandial lipidemia, and triglyceride-rich remnant lipoproteins. *Clin Chem*, 41: 153-8.
2. CULLEN P (2000). Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. *Am J Cardiol*, 86: 943-9.
3. FRIEDEWALD WT, LEVY RI, FREDRICKSON DS (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 18: 499-502.
4. FROST PH, HAVEL RJ (1998). Rationale for use of non-high-density lipoprotein cholesterol rather than low-density lipoprotein cholesterol as a tool for lipoprotein cholesterol screening and assessment of risk therapy. *Am J Cardiol*, 81: 26B-31.
5. GARG A, GRUNDY SM (1990). Management of dyslipidemia in NIDDM. *Diabetes Care*, 13: 153-69.
6. BLANKENHORN DH, ALAUPOVIC P, WICKHAM E, CHIN HP, AZEN SP (1990). Prediction of angiographic change in native human coronary arteries and aortocoronary bypass grafts lipid and nonlipid factors. *Circulation*, 81: 470-6.
7. BALLANTYNE CM, ANDREWS TC, HSIA JA, KRAMER JH, SHEAR C, for the ACCESS Study Group (2001). Correlation of non-high-density lipoprotein cholesterol with apolipoprotein B: effect of 5 hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on non-high-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol*, 88: 265-9.

8. CUI Y, BLUMENTHAL RS, FLAWS JA, WHITEMAN MK, LANGENBERG P, BACHORIK PS, BUSH TL (2001). Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med*, 161: 1413-9.

9. WARNICK GR, MYERS GL, COOPER GR, RIFAI N (2002). Impact of the third cholesterol report from the Adult Treatment Panel of the National Cholesterol Education Program on the clinical laboratory. *Clin Chem*, 48: 11-7.

10. GARDNER CD, WINKLEBY MA, FORTMANN SP (2002). Population frequency distribution of non-high-density lipoprotein cholesterol (Third National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES III], 1988-1994). *Am J Cardiol*, 86 (3): 299-304.

* Monsieur Alaupovic n'étant pas physiquement présent au cours de la discussion, ses interventions sont présentées ici à part.