

## **« HDL, mon cœur »** du French paradox à la thérapie HDL



CE DOCUMENT EST STRICTEMENT PERSONNEL ET CONFIDENTIEL. IL NE PEUT ÊTRE REPRODUIT, PUBLIÉ, TRANSMIS OU DISTRIBUÉ AUX ETATS-UNIS D'AMERIQUE, AU CANADA, EN AUSTRALIE, AU JAPON OU DANS TOUT AUTRE PAYS OÙ SA REPRODUCTION, PUBLICATION, TRANSMISSION OU DISTRIBUTION EST INTERDITE.

Ce document a été préparé par CERENIS THERAPEUTICS (la « Société ») et vous est communiqué exclusivement à titre d'information.

Les informations et avis contenus dans ce document sont susceptibles de faire l'objet de mise à jour, complément, révision, vérification et modification et ces informations peuvent être modifiées de manière substantielle. La Société n'est soumise à aucune obligation d'actualiser les informations contenues dans ce document et tout avis exprimé dans ce document peut faire l'objet de modification sans notification préalable.

Les informations contenues dans ce document n'ont pas été soumises à une vérification indépendante. Aucune déclaration, garantie ou engagement, exprès ou implicite, n'est fait et ne pourra servir de fondement à une réclamation quant à l'exactitude, l'exhaustivité ou le caractère adéquat des informations et avis contenus dans le présent document. La Société, ses conseils ou ses représentants n'acceptent aucune responsabilité au titre de l'utilisation du présent document ou de son contenu, ou liée de quelque façon que ce soit à ce document.

Ce document contient des informations relatives aux marchés de la Société ainsi qu'à ses positions concurrentielles, notamment la taille de ses marchés. Ces informations sont tirées de diverses sources ou des propres estimations de la Société. Les investisseurs ne peuvent se fonder sur ces informations pour prendre leur décision d'investissement.

Certaines informations contenues dans ce document comportent des déclarations prospectives. Ces déclarations ne constituent pas des garanties quant à la performance future de la Société. Ces informations prospectives ont trait aux perspectives futures, à l'évolution et à la stratégie commerciale de la Société et sont fondées sur l'analyse de prévisions de résultats futurs et d'estimations de montants non encore déterminables. Par nature, les informations prospectives comportent des risques et incertitudes car elles sont relatives à des évènements et dépendent de circonstances qui peuvent ou non se réaliser dans le futur. La Société attire votre attention sur le fait que les déclarations prospectives ne constituent en aucun cas une garantie de ses performances futures et que sa situation financière, ses résultats et cash-flows réels ainsi que l'évolution du secteur dans lequel la Société opère peuvent différer de manière significative de ceux proposés ou suggérés par les déclarations prospectives contenues dans ce document. De plus, même si la situation financière de la Société, ses résultats, ses cash-flows et l'évolution du secteur dans lequel la Société opère étaient conformes aux informations prospectives contenues dans ce document, ces résultats ou ces évolutions peuvent ne pas être une indication fiable des résultats ou évolutions futurs de la Société. La Société ne prend aucun engagement de mettre à jour ou de confirmer les attentes ou estimations des analystes ou encore de rendre publique toute correction à une quelconque information prospective de manière à refléter un évènement ou une circonstance qui surviendrait postérieurement à la date du présent document.

Cette présentation ne constitue ni une offre de vente ou de souscription, ni la sollicitation d'un ordre d'achat ou de souscription de valeurs mobilières en France, aux Etats-Unis ou dans tout autre pays. Les actions, ou tout autre valeur mobilière, de la Société ne peuvent être offertes ou vendues aux Etats-Unis qu'à la suite d'un enregistrement en vertu du U.S. Securities Act de 1933, tel que modifié, ou dans le cadre d'une exemption à cette obligation d'enregistrement. Aucune offre au public de titres financiers ne sera effectuée en France ou à l'étranger avant la délivrance par l'Autorité des marchés financiers d'un visa sur un prospectus conforme aux dispositions de la Directive 2003/71/CE, telle que modifiée. La Société n'a pas l'intention de procéder à une quelconque offre au public de ses actions en France ou dans un autre pays.

La diffusion de ce document peut faire l'objet de restrictions légales et les personnes qui pourraient se trouver en possession de ce document doivent s'informer quant à l'existence de telles restrictions et s'y conformer.



#### • CER-001, un mimétique de HDL

Par Jean-Louis Dasseux, Directeur Général et fondateur de Cerenis Therapeutics

#### Les fondamentaux de la thérapie HDL

Par le Professeur Norman Miller, Magdalen College, Université d'Oxford, Royaume-Uni

#### • Le French paradox expliqué

– Par le Professeur Jean Ferrières, cardiologue au CHU de Rangueil, UMR INSERM 1027.



## Les Maladies Cardio-Vasculaires (MCV) : un fléau mondial non résolu 30 ans après les premiers traitements

#### La 1ère cause de mortalité dans le monde

- 1 décès sur 3 dans le monde (source : OMS)
- Les plus importantes dépenses de santé :
  - 107 Mrds \$ en 2010 aux États-Unis
  - 110 Mrds € en 2009 en Europe

#### Un facteur principal : l'athérosclérose

 L'athérosclérose : accumulation de cholestérol sous forme de plaques dans les artères

Seulement 1/3 du risque cardio-vasculaire est ciblé par les meilleurs traitements actuels



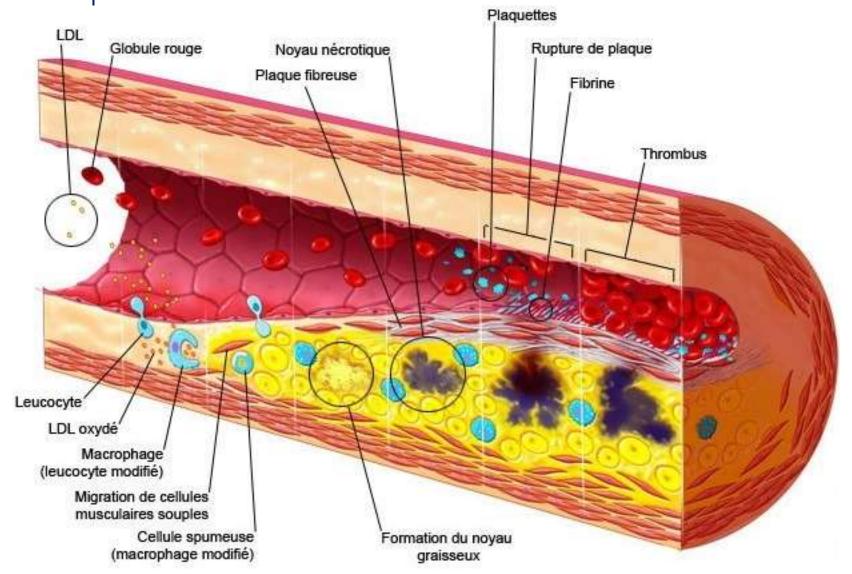
Réduction des événements CV 30%

Hypolipidémiants

70% Risque résiduel

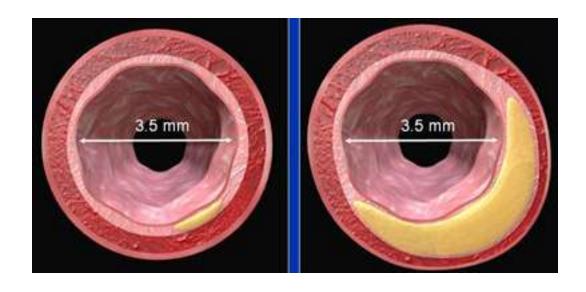


### La plaque d'athérosclérose





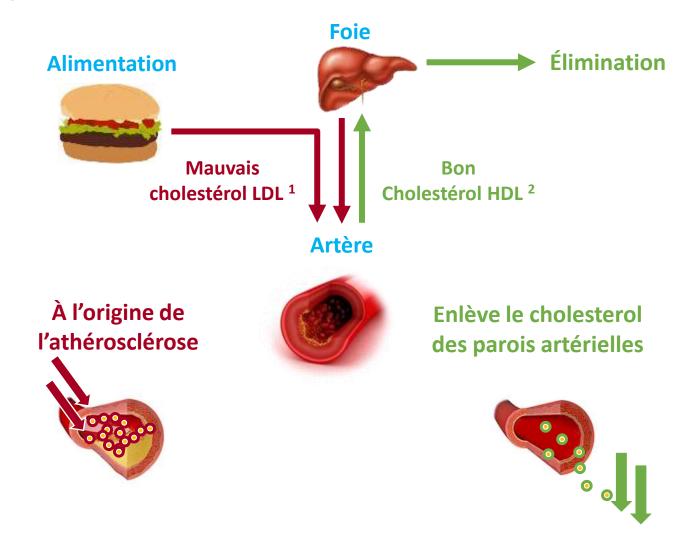
## Les plaques lipidiques sont les plus instables



- Les plaques lipidiques quand elles se rompent entrainent l'accident cardiovasculaire
- Les plaques lipidiques sont la cible de la HDL thérapie



### Comment éliminer le cholestérol des plaques ?



Les HDL : la seule solution pour éliminer efficacement le cholestérol



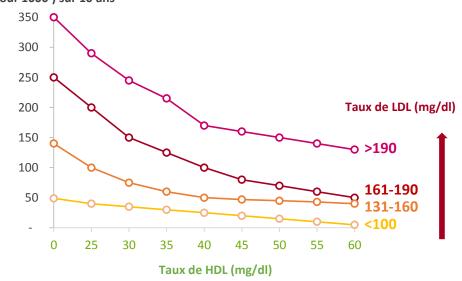
# La HDL thérapie, une voie thérapeutique des plus prometteuses pour éliminer le cholestérol

## Rôle fondamental des HDL dans l'élimination du cholestérol

- Quel que soit le taux de LDL, c'est le taux de HDL qui détermine le risque cardio-vasculaire
- La HDL thérapie qui augmente le nombre de HDL est une des meilleures approches pour traiter l'athérosclérose
- Aucun traitement médicamenteux HDL qui pourrait traiter ou supprimer l'athérosclérose n'est encore disponible

#### Une étude épidémiologique majeure sur les HDL 1

Incidence des événements cardio-vasculaires (pour 1000) sur 10 ans



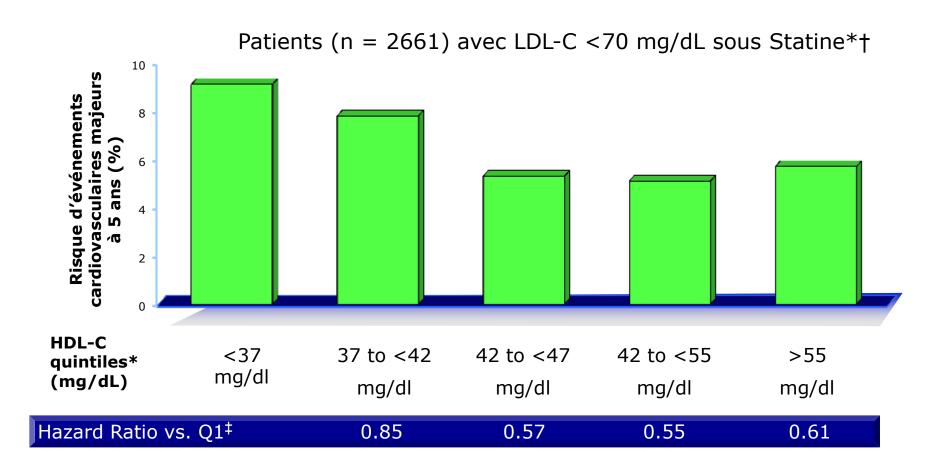


#### CERENIS EST L'ENTREPRISE QUI OFFRE L'UNE DES SOLUTIONS INNOVANTES HDL LES PLUS ABOUTIES POUR TRAITER L'ATHÉROSCLÉROSE

 PROCAM: 7 152 hommes âgés entre 35-65 ans 406 accidents coronaires en 10 ans



Un taux faible de HDL-chol accroît le risque de maladies cardiovasculaires même si le taux de LDL-chol est bien contrôlé par des hypolipidemiants: "The Treating to New Targets Study" (étude TNT)



<sup>\*</sup>Taux sous traitement (3 mois sous statine)

<sup>†</sup>Taux moyen de low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)= 58 mg/dL; Taux moyen de triglycerides (TG)= 126 mg/dL  $\ddagger P=.03 \text{ pour des differences entre quintiles de HDL-C}$ 

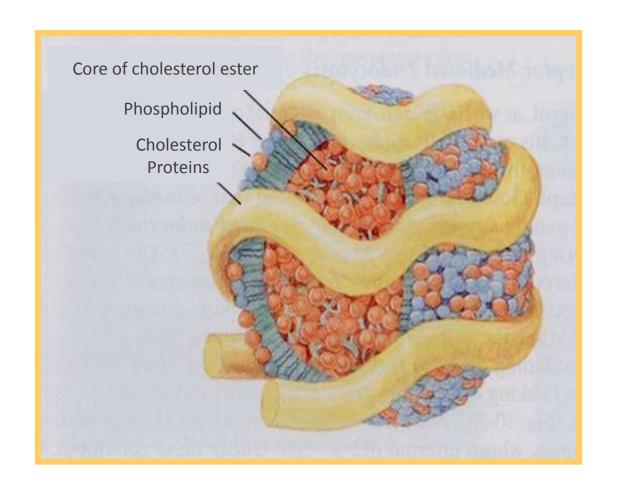








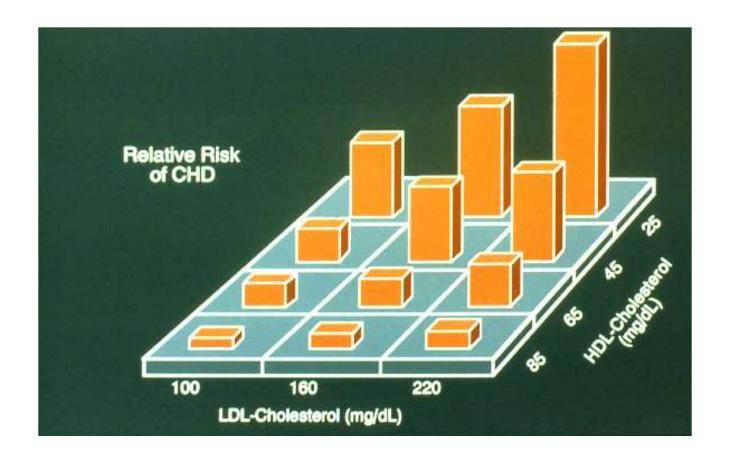
### High density lipoprotein (HDL)





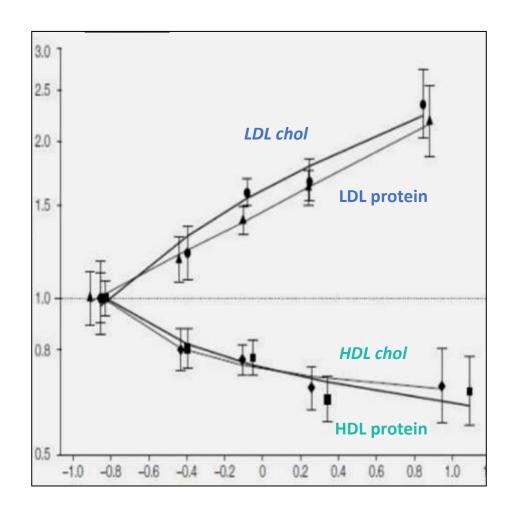
### Risk of CHD by HDL and LDL Cholesterol

#### **Framingham Heart Study**



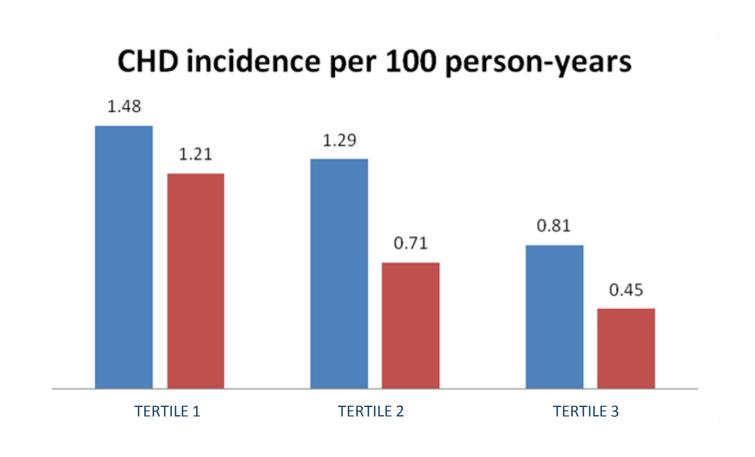


## Relation of CHD incidence to LDL and HDL concentrations in 91,317 subjects in 22 studies





### Relation of CHD Incidence to HDL Particle Number

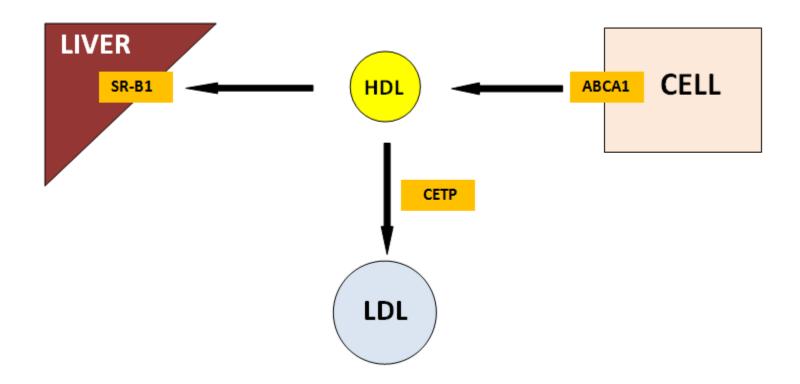




Mora S et al Circulation 2013; 128: 1189-97



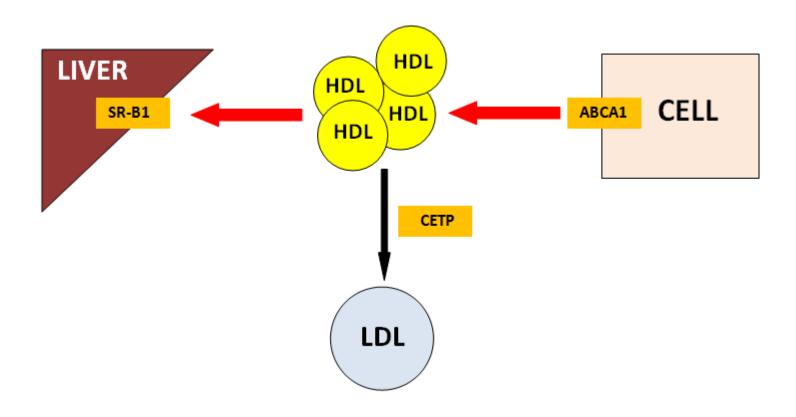
### Pathways Of Reverse Cholesterol Transport





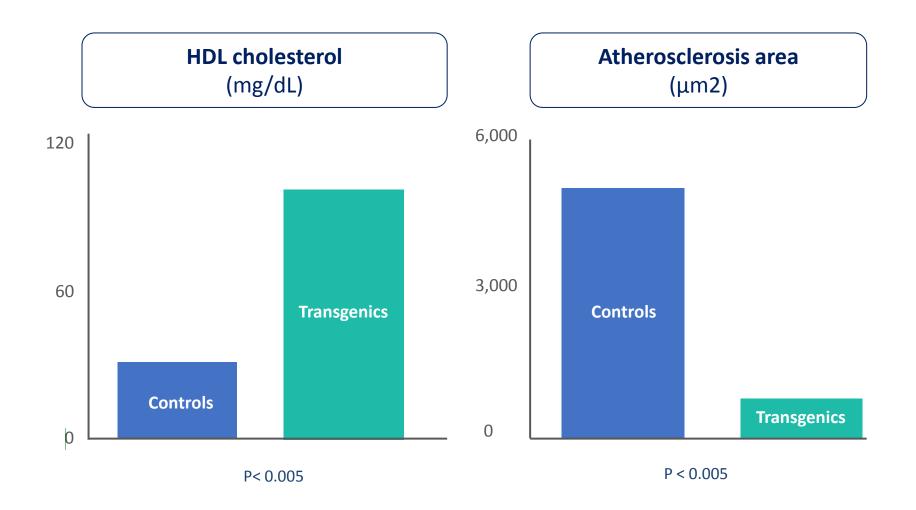
### **Pathways Of Reverse Cholesterol Transport**

#### **Increase In HDL Particle Number**





#### Effects of human apo A-I gene transfer in apo E-knockout mice

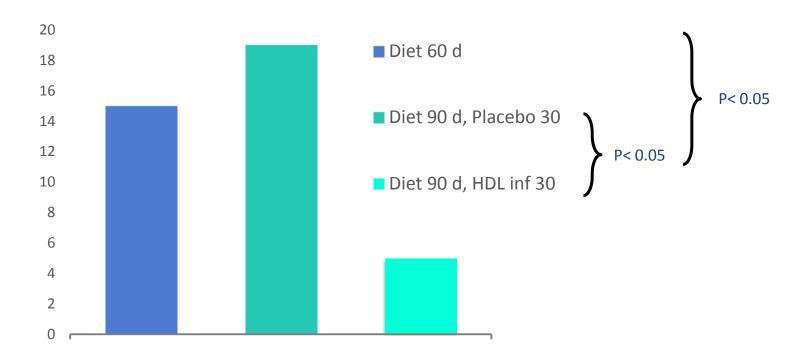


Paszty et al, J Clin Invest 1994;94:899



## Cerenis Effect of intravenous HDL on cholesterol content of aorta in cholesterol-fed rabbits

#### **Cholesterol** mg/g

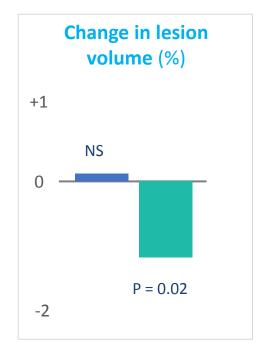


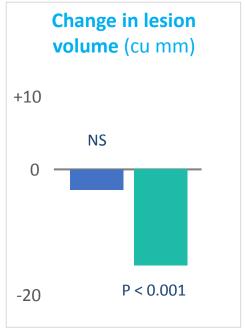
Badimon et al, J Clin Invest 1990: 85: 1234

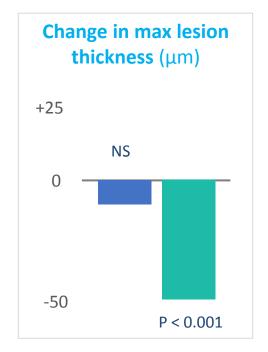


## Effect of 5 weekly infusions of apo-Al Milano /PL particles on coronary atherosclerosis

#### Intravascular ultrasound







Placebo

Apo A-I / PL

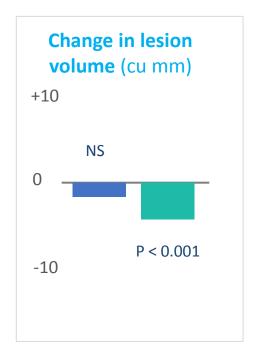
Nissen et al JAMA 2003; 290: 2292



# Effect of 4 weekly infusions of apo AI /PL particles on coronary atherosclerosis



#### Angiography







Placebo



Apo A-I / PL



## Cerenis Rara variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease

P376L mutation of SCARB1 gene produces SR-B1 receptor deficiency, leading to failure of uptake of HDL CE by liver

HDL chol (152 mg/dL) One homozygote

HDL chol (87 mg/dL) 218 heterozygotes

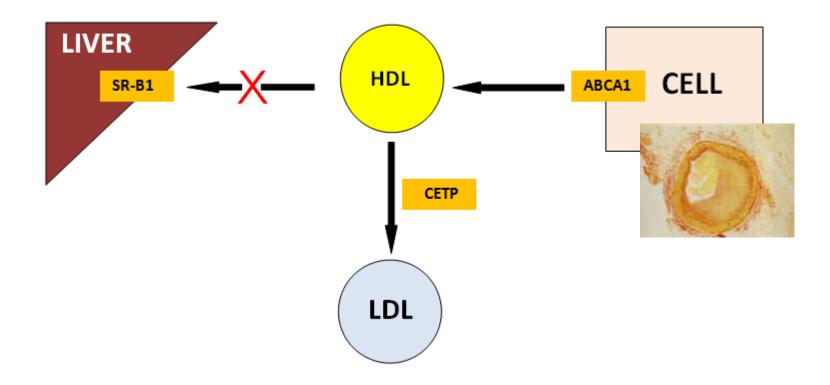
Odds ratio for CHD (1.79)

Zanoni et al, Science 2016: 351: 1166-71



### Pathways Of Reverse Cholesterol Transport

### SR-B1 RECEPTOR DEFECT





CETP inhibitor	Study	HDL chol	LDL chol	CVD
Torcetrapib	ILLUMINATE	1		
Dalcetrapib	Dal-OUTCOMES	1	No effect	No effect
Evacetrapib	ACCELERATE			No effect
Anacetrapib	REVEAL			Ongoing

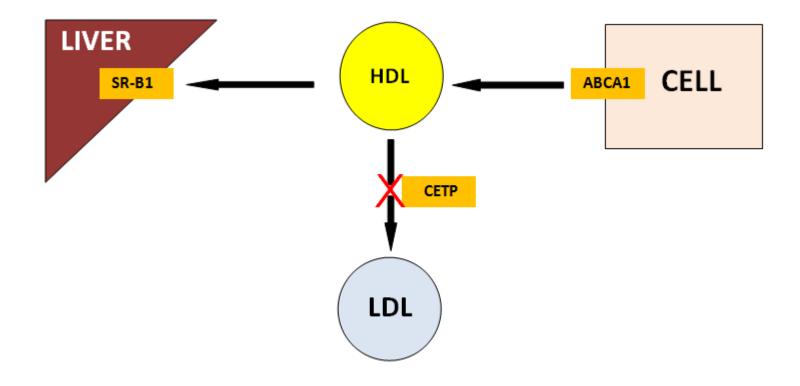
« HDL, mon cœur » | Vendredi 10 juin

23



## Cerenis Pathways of Reverse Cholesterol Transport

### CETP DEFICIENCY OR INHIBITION



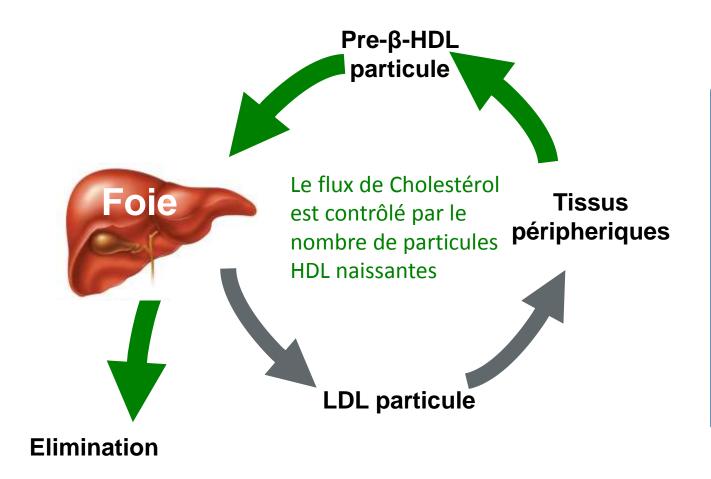
#### **According to the HDL hypothesis:**

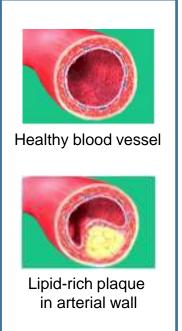
- An increase in HDL cholesterol will be associated with a reduction of CHD when it reflects an increase in RCT (e.g., as a consequence of an increase in HDL particles)
- When it reflects an increase in the mass of CE in each HDL particle as a consequence of a reduction in the transfer of CE from the particles, either directly to the liver (e.g., defective SR-B1 receptors) or to other lipoproteins (e.g., CETP inhibition), a beneficial effect on RCT is not expected.



### Le Transport Retour des Lipides (RLT):

La seule voie naturelle d'élimination du cholesterol est contrôlée par le nombre de particules Pre-β-HDL (HDL naissante)



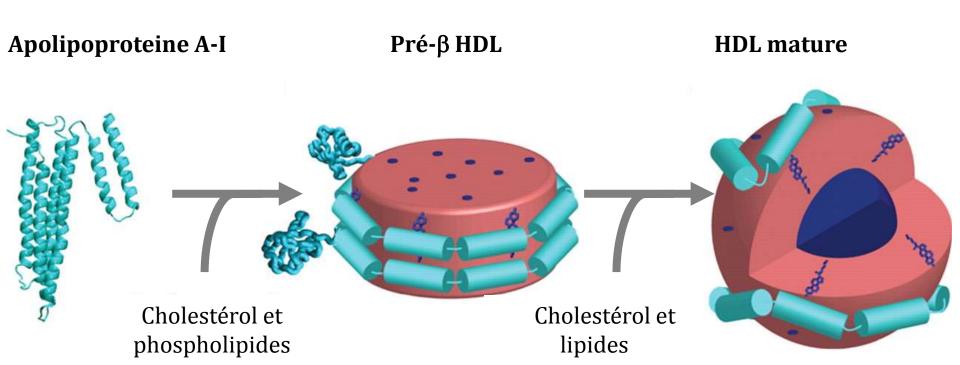








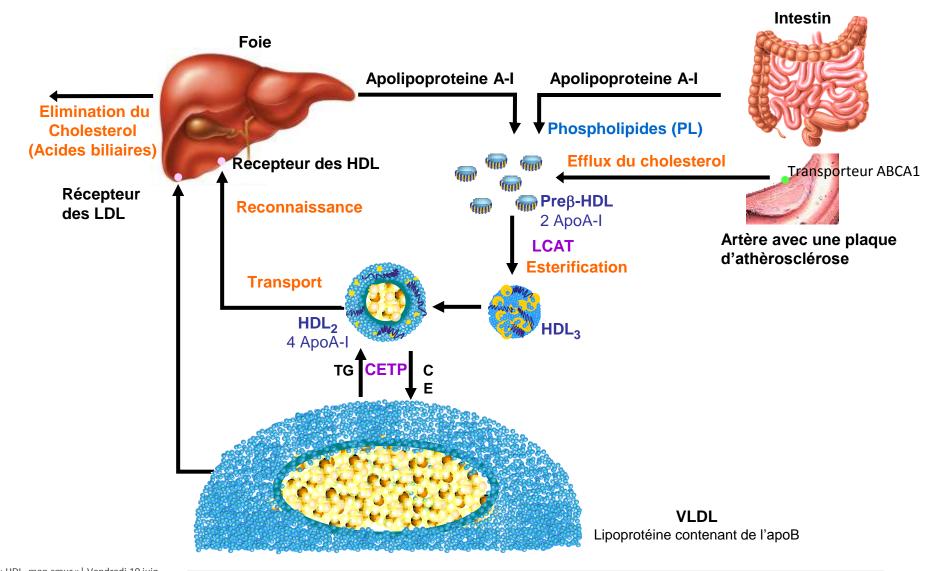
### Maturation des High-Density lipoproteins (HDL)



Adapted from http://rsif.royalsocietypublishing.org/content/6/39/863

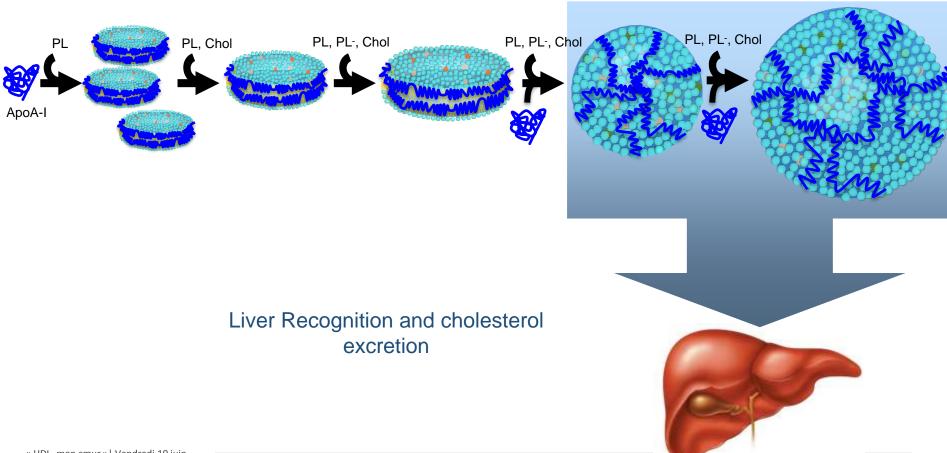


#### Le Transport Retour des Lipides (RLT)

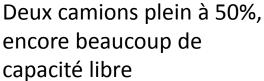


 Pre β HDL (2 ApoA-I molecules)

 $\alpha$  HDL (3-4 ApoA-I molecules)











Un camion plein à 100%, Plus aucune capacité



LA MESURE DU HDL-CHOL N'EST PAS UN BON INDICATEUR DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE



### Le but de la Thérapie HDL

- Augmenter le flux de cholestérol à travers la voie métabolique naturelle du Transport Retour des Lipides (RLT)
  - Il est important de comprendre que ce qui est essentiel afin de protéger contre les maladies cardiovasculaires, ce n'est pas d'augmenter le HDL-chol mais d'augmenter le flux à travers le RLT, le transport retour du cholestérol, afin que celui-ci soit éliminé dans les selles.
  - Pour se faire, il faut que chaque étape soit du RLT soit émulée
- Augmenter l'élimination du cholestérol dans les selles
  - L'objectif principal c'est une perte nette du cholestérol hors de l'organisme
- La HDL thérapie n'a pas pour but d'augmenter le HDL-chol dans le sang
  - En apparence, on pourrait se dire que l'augmentation du HDL-chol est bénéfique mais non. Une augmentation du HDL-chol veut souvent dire que la particule n'est plus reconnue par le foie, qu'elle s'accumule dans le compartiment sanguin, que le Transport Reverse du cholestérol n'a plus lieu et donc que la particule HDL devient en quelque sorte "constipée" et non fonctionnelle. Les particules HDL trop chargées en cholestérol se comportent alors comme des particules pro-athérogènes.
  - Augmenter le HDL-chol revient à « mettre un barrage sur une rivière ». Le barrage permet d'accumuler de l'eau (du cholestérol) mais il n'augmente pas le débit de la rivière (le RLT).

32

« ADL, Mon Cœur » | Vendredi 10 Julii

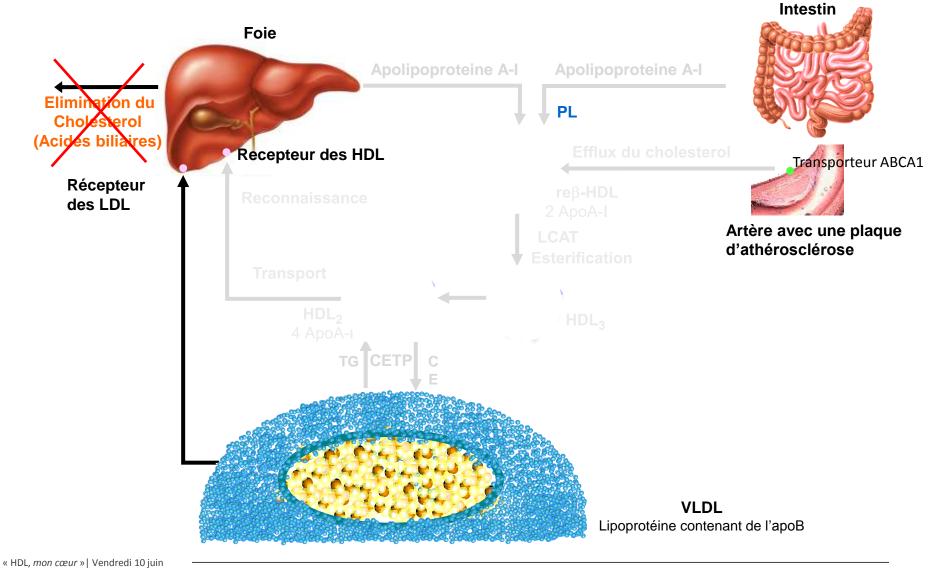


## CER-001 est une particule synthétique qui imite la structure et les fonctions d'une pre-β HDL naturelle

#### **CER-001**

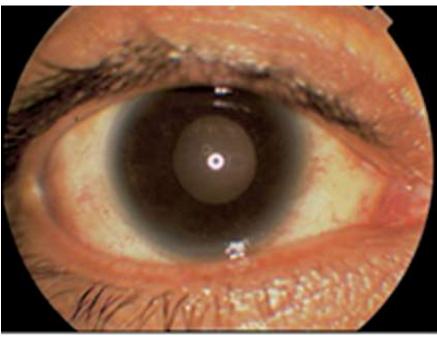






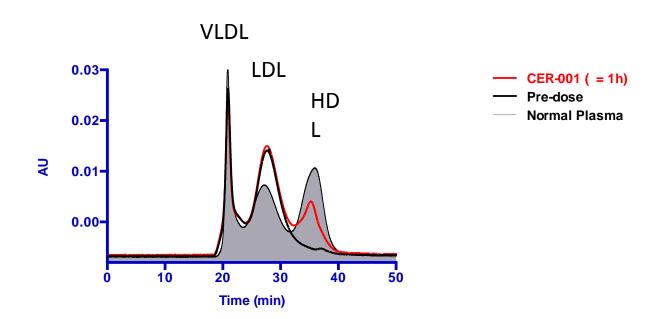








## CER-001 émule les HDL naturelles dans un patient dépourvu de HDL dû à un défaut du gène codant pour l'apoA-I

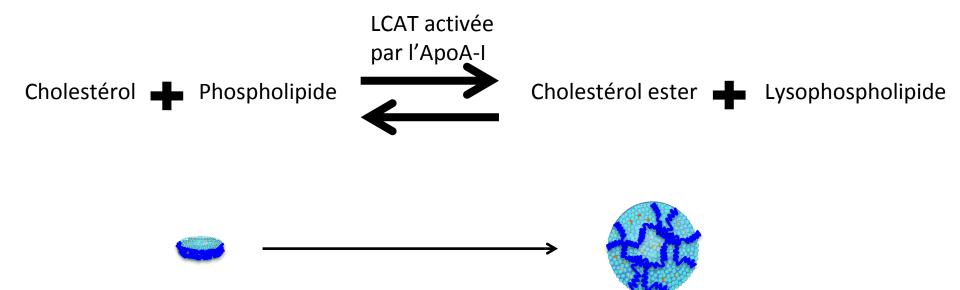


CER-001 assure la première étape du Transport retour des Lipides: Le chargement de la particule vide (CER-001) en cholestérol



### 2 ème étape du Transport Retour des Lipides: l'estérification du cholestérol

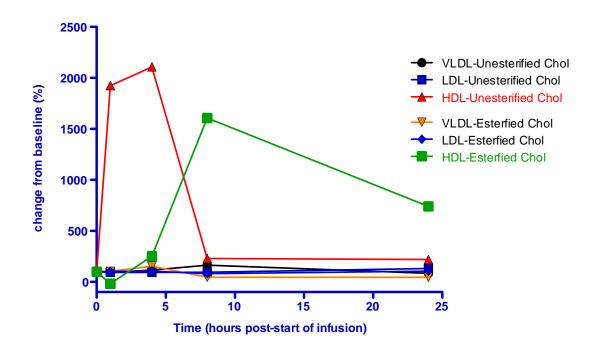
L'enzyme LCAT (Lecithin Cholesterol Acyl Transferase) catalyse l'estérification du cholestérol. L'apolipoproteine A-I est le cofacteur de l'enzyme



L'enzyme LCAT catalyse l'estérification du cholestérol afin de piéger celui-ci au sein de la particule HDL. Au fur et a mesure que la particule HDL se charge en esters de cholestérol, sa morphologie se modifie et la particule devient sphérique.



## CER-001 émule la 2 ème étape du Transport Retour des Lipides: l'estérification du cholestérol

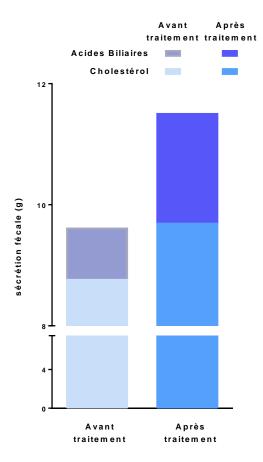


« HDL, mon cœur » | Vendredi 10 juin



## **CER-001** émule la dernière étape du Transport Retour des Lipides: l'excretion fécale du Cholesterol et des acides biliaires

Elimination fécale après une seule administration de CER-001 (8 mg/Kg)





CER-001, LE MIMÉTIQUE DE HDL SE COMPORTE DANS L'ORGANISME COMME UNE PARTICULE HDL NATURELLE EN ASSURANT L'EXCRÉTION DU CHOLESTÉROL



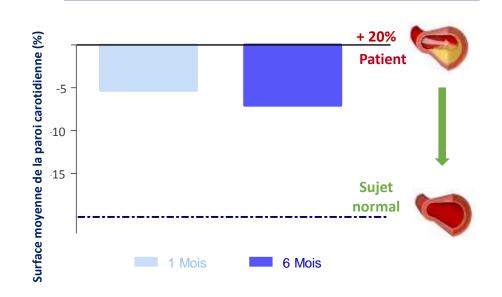
### La preuve de concept universelle démontrée chez les déficients en HDL

#### L'étude de Phase II a montré :

### Réduction de la plaque d'athérome dans la paroi vasculaire

- Comportement d'une HDL naturelle
- Élimination du cholestérol
- Réduction de la plaque

### Efficacité sur l'athérosclérose carotidienne<sup>1</sup>





LE MIMÉTIQUE DE HDL SE COMPORTE DANS L'ORGANISME COMME UNE PARTICULE HDL NATURELLE



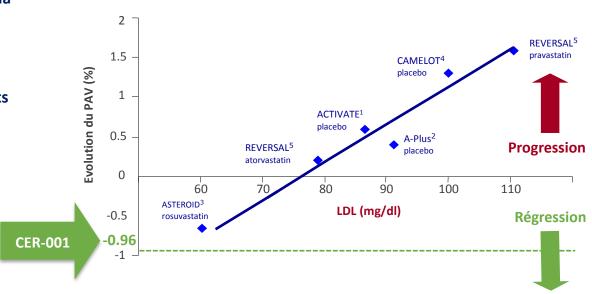
#### Une preuve d'efficacité dans la Phase II

#### L'étude de Phase II a montré :

#### Effets sur la plaque

- Régression significative du Volume de la plaque d'Athérome, nettement supérieure aux traitements existants
- Une action rapide sur 2 mois vs. au moins 2 ans pour les autres traitements

#### Évolution du pourcentage du volume d'athérome (PAV)



#### Une analyse indépendante (SAHMRI) a démontré :

La réduction significative de la plaque d'athérome par rapport au placebo



LE MIMÉTIQUE DE HDL EST LE PLUS EFFICACE DES TRAITEMENTS



### L'identification de la dose optimale pour le traitement des SCA

#### Conclusions de la 1<sup>re</sup> étude de phase II CHI-SQUARE :

- Mobilisation de cholestérol par CER-001 à toutes les doses
- Bon profil de sécurité patient
- Objectif primaire, défini sur la dose de 12 mg/kg, non atteint
- Réduction du volume total d'athérome vs. baseline statistiquement significatif à 3 mg/kg

#### Une analyse indépendante (SAHMRI) a confirmé la dose optimale :

Changement du pourcentage du volume d'athérome (PAV)

Patients ayant un PAV ≥30 à l'entrée de l'étude

Paramètre	Placebo	3 mg/kg	6 mg/kg	12 mg/kg
	(n=69)	(n=58)	(n=78)	(n=66)
PAV	-0,259	-0,963	-0,619	+0,177
P value		0,038 <sup>1</sup>	0,287	0,587



- La dose optimale permettant de maximiser la régression de la plaque vs. placebo : 3 mg/kg
- Prochaine étude : nombre d'administrations

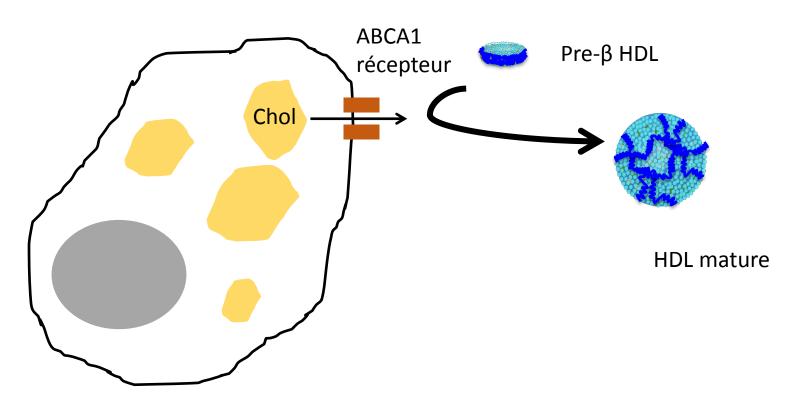


LA DOSE OPTIMALE A ÉTÉ IDENTIFIÉE RESTE À DÉFINIR LE NOMBRE D'ADMINISTRATIONS

1. Résultat statistiquement significatif



## 1<sup>ère</sup> Etape du Transport retour des lipides est contrôlée par le récepteur ABCA1



Cellule chargée en cholesterol



## Publication de résultats précliniques positifs dans la revue scientifique de renommée internationale PLOS ONE



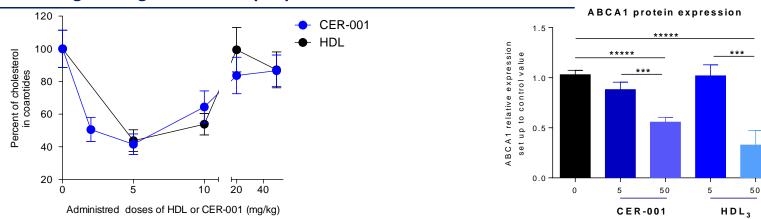


- CER-001 se comporte comme une HDL naturelle
- Capacité de CER-001 à inhiber la formation de la plaque d'athérosclérose avec une meilleure efficacité à des doses faibles

#### Le mécanisme dose-réponse suit une courbe en U

- Régulation négative de l'ABCA1, la protéine contrôlant la sortie du cholestérol cellulaire
- Confirmation de la dose optimale de 3mg/kg dans l'étude de phase II CARAT dans l'indication post Syndrome Coronarien Aigu (SCA)

#### Pourcentage de régression de la plaque d'athérome dans les carotides





CONFIRMATION DU DESIGN OPTIMAL DES ÉTUDES CARAT ET TANGO



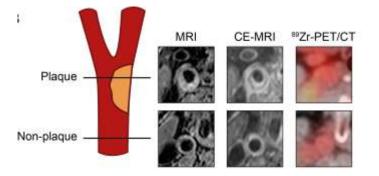
#### Résultats positifs de l'étude clinique LOCATION



#### atherosclerosis

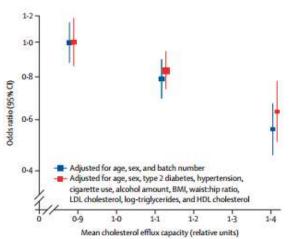
#### Les résultats de l'étude clinique LOCATION ont montré :

- La fonctionnalité de CER-001 :
  - CER-001 pénètre la plaque d'athérosclérose
  - CER-001 cible préférentiellement les plaques d'athérosclérose
- L'augmentation de la capacité d'efflux de cholestérol par CER-001

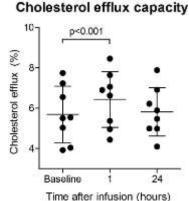


L'efflux de cholestérol est un marqueur prédictif d'une réduction de la morbidité/mortalité cardiovasculaire :

Association du risque d'incident cardiovasculaire avec la capacité d'efflux du cholestérol\*



#### \* Source : Lancet Diabetes Endocrinol 2015, Danish Saleheen, Robert Scott, Sundas Javad, Wei Zhao, Amrith Rodrigues, Antonino Picataggi, Daniya Lukmanova, Megan L Mucksavage, Robert Luben, Jeff ery Billheimer, John J P Kastelein, S Matthijs Boekholdt, Kay-Tee Khaw, Nick Wareham, Daniel J Rader



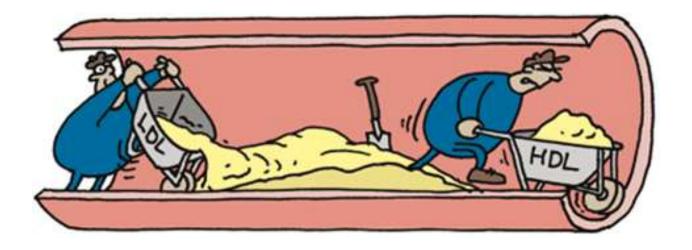
\* Source: 17ème SYMPOSIUM INTERNATIONAL DE L'ATHEROSCLEROSE (IAS), 23 au 26 mai 2015 à Amsterdam, Erik Stroes et al., Academic Medical Center of Amsterdam, The Netherlands



RENFORCEMENT DE LA PREUVE DE CONCEPT DE CER-001

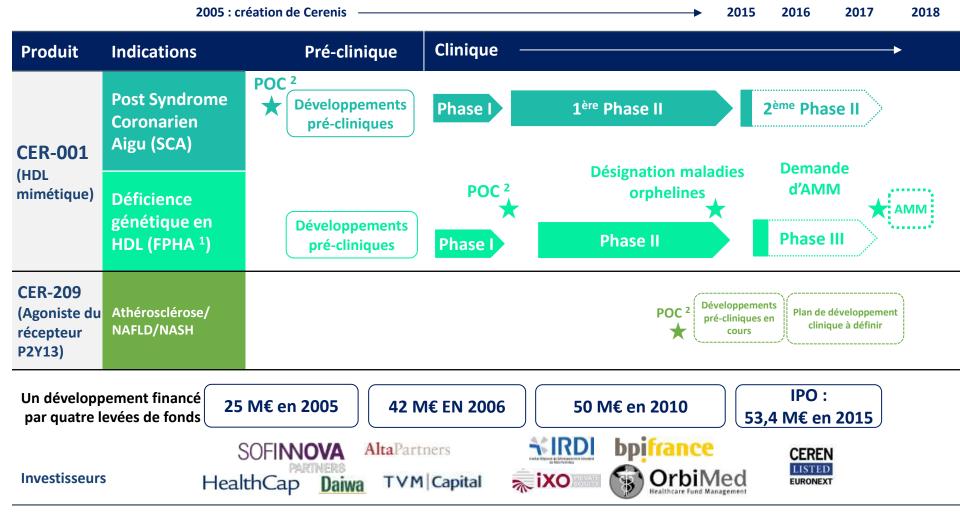
K.H. Zheng, et al., HDL mimetic CER-001 targets atherosclerotic plaques in patients, Atherosclerosis (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.038







## 10 ans de R&D pour aboutir à l'une des solutions HDL les plus avancées au monde





**2 INDICATIONS CIBLES:** 

LES SYNDROMES CORONARIENS AIGUS (SCA)
LES MALADIES ORPHELINES LIÉES À UNE DÉFICIENCE GÉNÉTIQUE EN

- Hypo Alphalipoprotéinémie Familiale Primaire
- 2. Preuve de Concept



### Une conviction forte dans l'efficacité du CER-001

#### **Etude CARAT : un Comité de Pilotage prestigieux**

Dr. John Kastelein

• Dr. Kausik Ray

Dr. Béla Merkely

Dr. Gregory Schwartz

Dr. Stephen Nicholls, Investigateur principal •

Dr. Stephen Worthley

Dr. Steven Nissen



Je suis particulièrement enthousiaste à l'idée de collaborer à CARAT avec Cerenis Therapeutics, sa prochaine étude clinique de Phase II. Nos analyses de l'étude de Phase II CHI-SQUARE ont mis en évidence l'efficacité de la dose optimale de 3 mg/kg, et je suis pleinement confiant quant au potentiel de réussite de cette étape clinique devant instituer CER-001 comme la référence des HDL mimétiques sur le marché.

#### **Professeur Stephen Nicholls**





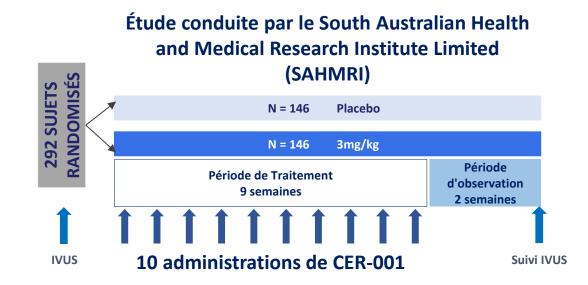
## Inclusion des premiers patients dans l'étude clinique de Phase II, CARAT (post-SCA)

#### L'étude CARAT doit démontrer :

- La variation significative du pourcentage de volume d'athérome par rapport au placebo
- L'efficacité supérieure d'une augmentation du nombre de doses

#### Un comité de pilotage prestigieux

- Dr. John Kastelein
- Dr. Béla Merkely
- Dr. Stephen Nicholls, Investigateur principal
- Dr. Steven Nissen
- Dr. Kausik Ray
- Dr. Gregory Schwartz
- Dr. Stephen Worthley





IDENTIFICATION DU TRAITEMENT OPTIMAL ET RECRUTEMENT DE PATIENTS AVEC DES PLAQUES D'ATHÉROMES IMPORTANTES

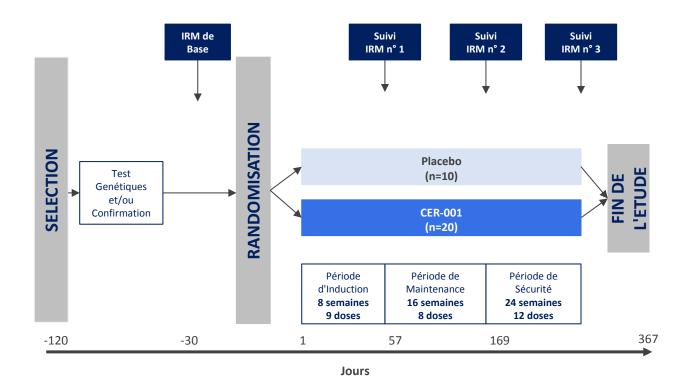


## Recrutement du 1<sup>er</sup> patient de l'étude de Phase III dans l'indication FPHA



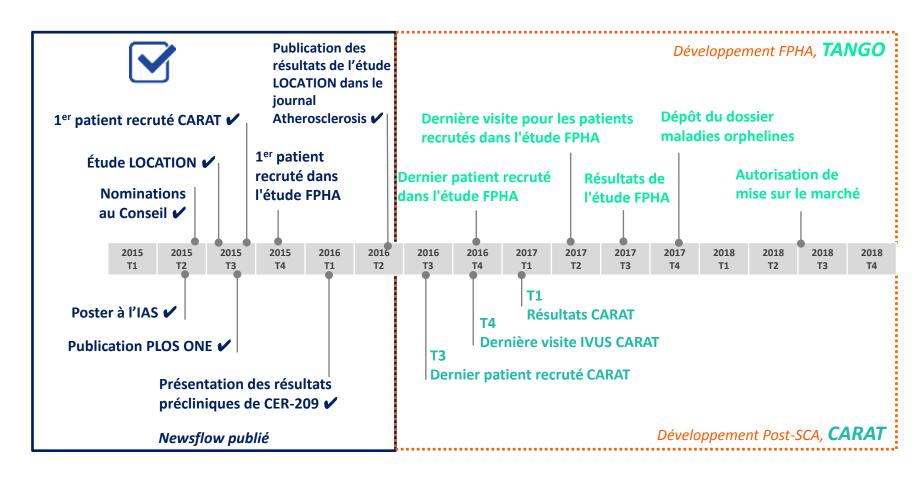
#### L'étude TANGO doit démontrer :

La réduction de la plaque coronaire dans la carotide et l'aorte



L'OBJECTIF VISÉ EST L'OBTENTION D'UNE AMM DANS LES DEUX DÉFAUTS GÉNÉTIQUES IDENTIFIÉS (DÉFICIENCE APOA-I/ET ABCA1-TANGIER)







« HDL, mon cœur » | Vendredi 10 juin 51





### Pr Jean Ferrière

Department of Cardiology and UMR INSERM 1027, Toulouse University Hospital, Toulouse, France







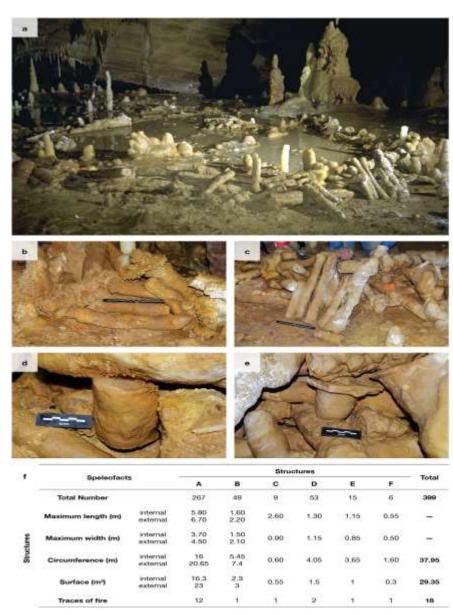








## Cerenis Early Neanderthal constructions deep in Bruniquel Cave in southwestern France Age of 176.5 thousand years doi:10.1038/nature18291



« HDL, mon cœur » | Vendredi 10 juin 54



# "What I gained by being in France was learning to be better satisfied with my own country"

Samuel Johnson, The life of S. Johnson by J. Boswell



The French Paradox is the observation of low CHD death rates despite high intake of dietary cholesterol and saturated fat.



### The 3 French coronary heart disease registers

#### Lille INSERM U508

Communauté urbaine de Lille Popul totale : 1.070.000 hab Popul surveillée : 430.000 hab

### Paris-Villejuif INSERM U258

Centre coordinateur

### Strasbourg Laboratoire universitaire

Département du Bas-Rhin Popul totale : 997.000 hab Popul surveillée : 448.000 hab

# LilleStrasbourgParis

**Toulouse** 

### Toulouse INSERM U1027

Département de Haute-Garonne Popul totale: 1.080.000 hab

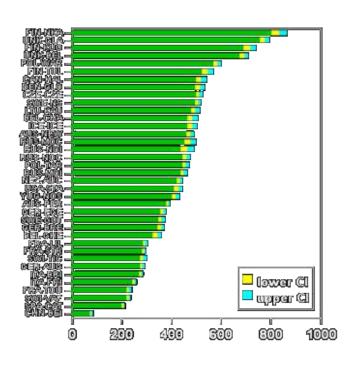
Popul surveillée : 456.000 hab



### **Coronary event rate**

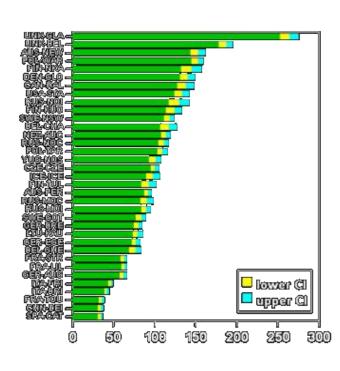
With 95% confidence interval, age standardize, age 35-64

#### Men



Annual rate per 100 000

#### Women



Annual rate per 100 000

Lancet, 1999, 353 1547-1557



## Cerenis Age standardized coronary heart disease mortality and event rate in selected European regions (men, aged 35-64 years)

Population events	Official CHD	CHD mortality	Coronary
Glascow (United Kingdom)	332	365	777
Belfast (United Kingdom)	280	279	695
Lille (Northern France)	89	172	298
Strasbourg (North-Eastern France)	80	141	292
Toulouse (South-Western France)	53	91	233
Barcelone (North-Eastern Spain)	63	76	210

59

<sup>\*</sup> Based on death-certificate enumeration

<sup>†</sup> Fatal events included definite, possible and unclassifiable (mainly sudden deaths with no available diagnostic information) coronary deaths

<sup>‡</sup> Coronary events included non-fatal events (definite myocardial infarction) and fatal events



### The French Paradox and saturated fat

Why a high consumption of saturated fatty acids does not lead to a high CHD risk in France (and maybe elsewhere)?

## Autres pays, autres cœurs ? Dietary patterns, risk factors and ischaemic heart disease in Belfast and Toulouse

### **Original papers**

QJM

## Autres pays, autres coeurs? Dietary patterns, risk factors and ischaemic heart disease in Belfast and Toulouse

A.E. EVANS<sup>1,2</sup>, J.-B. RUIDAVETS<sup>3</sup>, E.E. McCRUM<sup>1</sup>, J.-P. CAMBOU<sup>3,4</sup>, R. McCLEAN<sup>1</sup>, P. DOUSTE-BLAZY<sup>3</sup>, D. McMASTER<sup>5</sup>, A. BINGHAM<sup>6,7</sup>, C.C. PATTERSON<sup>2</sup>, J.L. RICHARD<sup>6</sup>, Z.M. MATHEWSON<sup>1</sup> and F. CAMBIEN<sup>8</sup>

From <sup>1</sup>MONICA Belfast, the Departments of <sup>2</sup>Epidemiology and Public Health and <sup>5</sup>Medicine, Queen's University of Belfast, UK, <sup>3</sup>MONICA Toulouse, <sup>4</sup>INSERM U236, Toulouse, France, <sup>6</sup>MONICA France, <sup>7</sup>INSERM U258 and <sup>8</sup>INSERM SC7, Paris, France

Q J Med 1995; 88:469-477



# The French Paradox may be due to a high consumption of wine.



## Cardiovascular risk factors and alcohol consumption in France and Northern Ireland



ATHEROSCLEROSIS

Atherosclerosis 115 (1995) 225-232

## Cardiovascular risk factors and alcohol consumption in France and Northern Ireland

Pedro Marques-Vidal\*a, Jean-Pierre Camboua, Viviane Nicaudb, Gérald Lucc, Alun Evansd, Dominique Arveilere, Annie Binghamb, François Cambienf

<sup>a</sup>MONICA-Toulouse, INSERM U326-ORSMIP, C.H.U. Purpan, 31059 Toulouse Cedex, France

<sup>b</sup>INSERM U258, Hôpital Broussais, 96, rue Didot, 75674 Paris Cedex 14, France

<sup>c</sup>Institut Pasteur de Lille, 1, rue Calmette, 59019 Lille Cedex, France

<sup>d</sup>MONICA-Belfast, Department of Epidemiology and Public Health, The Queen's University of Belfast, Belfast BT12 6BJ,

United Kingdom

\*MONICA-Strasbourg, Laboratoire d'Epidémiologie et de Santé Publique, 11, rue Humann, 67085 Strasbourg Cedex, France

fINSERM SC7, 17, rue du Fer à Moulin, 75005 Paris, France

Atherosclerosis 115 (1995) 225-232



### Alcohol Consumption and Myocardial Infraction: A case-Control Study in France and Northern Ireland



Volume 143

Number 11

June 1, 1996

### American Journal of

### **EPIDEMIOLOGY**

Copyright © 1996 by The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health

Sponsored by the Society for Epidemiologic Research

#### ORIGINAL CONTRIBUTIONS

Alcohol Consumption and Myocardial Infarction: A Case-Control Study in France and Northern Ireland

Pedro Marques-Vidal, Pierre Ducimetière, Alun Evans, Jean-Pierre Cambou, and Dominique Arveiler



### Catechin in the Mediterranean diet: vegetable, fruit or wine?



Atherosclerosis 153 (2000) 107-117

ATHEROSCLEROSIS

www.elsevier.com/locate/atherosclerosis

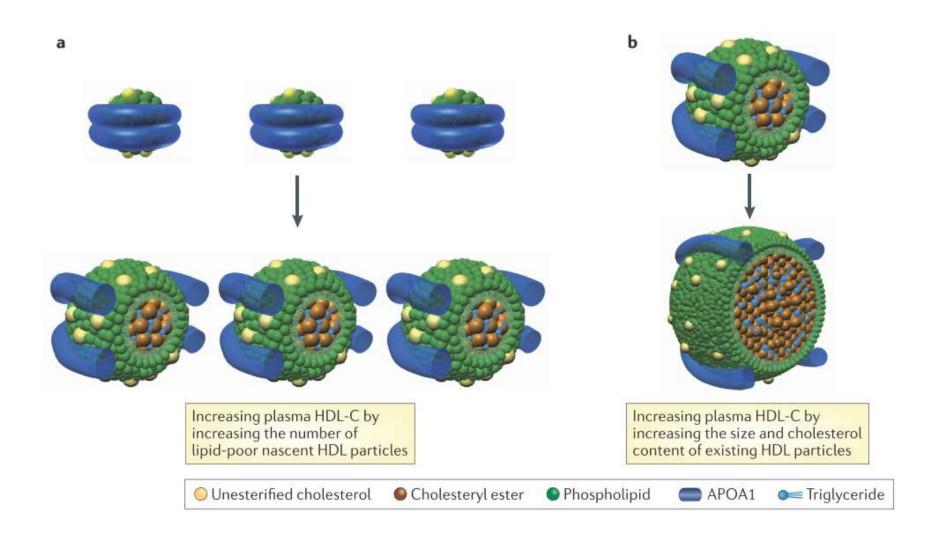
### Catechin in the Mediterranean diet: vegetable, fruit or wine?

Jean-Bernard Ruidavets a,\*, Pierre-Louis Teissedre b, Jean Ferrières a, Stéphane Carando b, Guillaume Bougard c, Jean-Claude Cabanis b

<sup>a</sup> INSERM U 518, Département d'épidémiologie, Faculté de médecine, 37 Allées Jules Guesde, 31073 Toulouse Cedex, France <sup>b</sup> Laboratoire de chimie analytique, Faculté de Pharmacie, Université de Montpellier, Montpellier, France <sup>c</sup> Service commun de spectromètrie de masse, Faculté de Pharmacie, Université de Montpellier, Montpellier, France

Atherosclerosis 153 (2000) 107-117





« HDL, mon cœur » | Vendredi 10 juin

66

## Patterns of alcohol consumption in middle-aged men from France and Northern Ireland. The PRIME STUDY

European Journal of Clinical Nutrition (2000) 54, 321–328 © 2000 Macmillan Publishers Ltd All rights reserved 0954–3007/00 \$15.00 www.nature.com/ejcn

67

## Patterns of alcohol consumption in middle-aged men from France and Northern Ireland. The PRIME Study

P Marques-Vidal<sup>1\*</sup>, D Arveiler<sup>2</sup>, A Evans<sup>3</sup>, M Montaye<sup>4</sup>, A Bingham<sup>5</sup>, JB Ruidavets<sup>1</sup>, D McMaster<sup>3</sup>, B Haas<sup>2</sup>, P Amouyel<sup>4</sup> and P Ducimetière<sup>5</sup>

<sup>1</sup>INSERM U518, Faculté de Médecine Purpan, Toulouse, France; <sup>2</sup>MONICA-Strasbourg, Laboratoire d'Epidémiologie et de Santé Publique, Strasbourg, France; <sup>3</sup>Belfast-MONICA, Division of Epidemiology, The Queen's University of Belfast, Belfast, UK; <sup>4</sup>MONICA-Lille, Institut Pasteur de Lille, Lille, France; and <sup>5</sup>INSERM U258, Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France

« HDL, mon cœur » | Vendredi 10 juin



## Relationships between alcoholic beverages and cardiovascular risk factor levels in middle-aged men, the PRIME study



Atherosclerosis 157 (2001) 431-440

ATHEROSCLEROSIS

www.elsevier.com/locate/atherosclerosis

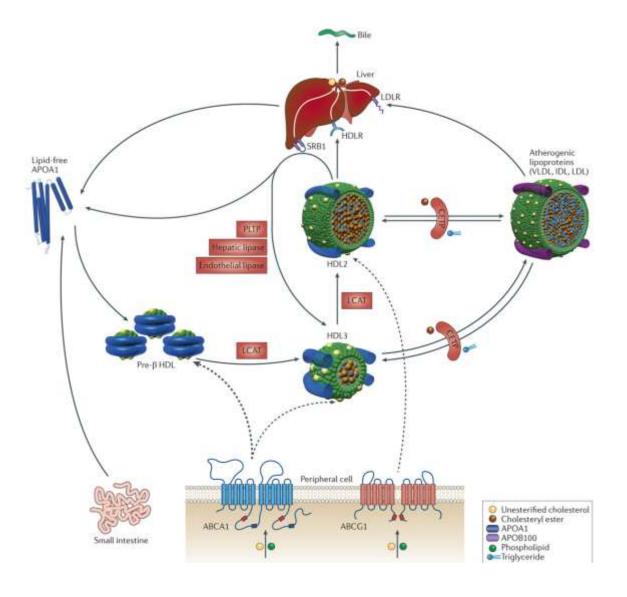
## Relationships between alcoholic beverages and cardiovascular risk factor levels in middle-aged men, the PRIME study

Pedro Marques-Vidal a, Michèle Montaye b, Bernadette Haas c, Annie Bingham d, Alun Evans e, Irène Juhan-Vague f, Jean Ferrières a,\*, Gérald Luc b, Philippe Amouyel b, Dominique Arveiler c, John Yarnell e, Jean Bernard Ruidavets a, Pierre-Yves Scarabin d, Pierre Ducimetière d

\*INSERM U518, Faculté de Médecine Purpan, Département d'Epidémiologie, Ier ét., 37, Allées Jules Guesde, 31073 Toulouse Cedex, France b INSERM U508, Institut Pasteur de Lille, Lille, France c MONICA-Strasbourg, Laboratoire d'Epidémiologie et de Santé Publique, Strasbourg, France d'INSERM U258, Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France b Belfast-MONICA, Department of Epidemiology and Public Health, The Queen's University of Belfast, Belfast, UK t Laboratory of Haematology, La Timone Hospital, Marseille, France

Atherosclerosis 157 (2001) 431-440





Nature Reviews Drug Discovery 2014;13(6):445-464

« HDL, mon cœur » | Vendredi 10 juin 69



## Different Alcohol Drinking and Blood Pressure Relationship in France and Northern Ireland

### Different Alcohol Drinking and Blood Pressure Relationships in France and Northern Ireland The PRIME Study

Pedro Marques-Vidal, Dominique Arveiler, Alun Evans, Philippe Amouyel, Jean Ferrières, Pierre Ducimetière

Abstract—To assess the effect of alcoholic beverages consumed on blood pressure levels by day of the week, baseline data from the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME), including 6523 male subjects who drank at least once a week (5156 in France and 1367 in Northern Ireland), were analyzed. In France, alcohol consumption was rather homogeneous throughout the week, with a slight increase during weekends, whereas in Northern Ireland, Fridays and Saturdays accounted for 66% of total alcohol consumption. After adjustment for age, body mass index, heart rate, tobacco smoking, educational level, marital status, and professional activity, blood pressure levels were higher in Northern Irish drinkers on Monday and decreased until Thursday, whereas blood pressure levels were constant throughout the week for French drinkers (day×country interactions, P<0.05). Conversely, no between-day differences were found regarding teetotalers in both countries. In drinkers, between-day differences and day×country interactions were suppressed after adjustment for the average alcohol consumption of the third day before measurement. We conclude that the binge-drinking pattern observed among Northern Irish drinkers leads to physiologically disadvantageous consequences regarding blood pressure levels, whereas no such fluctuations in blood pressure levels are found for regular consumption. (Hypertension, 2001;38:1361-1366.)

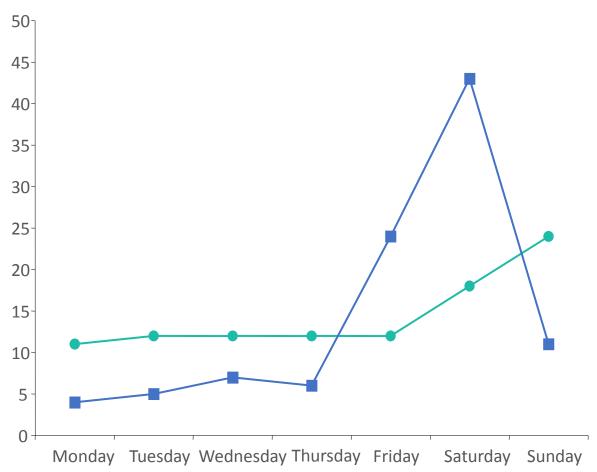
Key Words: alcohol drinking ■ blood pressure ■ periodicity

Hypertension. 2001;38:1361-1366



## Different alcohol drinking and blood pressure relationships in France and Northern Ireland. The PRIME Study

#### % of total consumption



Hypertension 2011; 38: 1361-6



### Types of alcoholic beverages and blood lipids in a French population

## Types of alcoholic beverages and blood lipids in a French population

J-B Ruidavets, P Ducimetière, D Arveiler, P Amouyel, A Bingham, A Wagner, D Cottel, B Perret, J Ferrières

J Epidemiol Community Health 2002;56:24-28

See end of article for authors' affiliations

Correspondence: Dr J-B Ruidavets, INSERM U558, Département d'épidémiologie, Faculté de médecine, 37, allées Jules Guesde, 31073 Toulouse cedex, France; ruidavet@cict.fr

Accepted for publication 13 June 2001 Study objective: Prospective studies have shown a consistent relation between alcohol consumption and decreasing incidence of coronary artery disease. The protective effect of alcohol could be mediated through increased levels of HDL cholesterol (HDL-c). The aim of this study was to examine the relation between blood lipid levels and the consumption of different types of alcoholic beverages among 1581 men and 1535 women.

Design: Data from representative cross sectional surveys (1994–1997) in three different regions of France were used. The consumption of the different types of alcohol was quantified using a recall method according to a typical weekly consumption.

Main results: The median daily alcohol intake was 24 g for men and 4 g for women. After adjustment for confounders, total alcohol showed a positive and significant association with HDL-c and triglycerides (TG) in both sexes. In multivariate analysis, wine was positively associated with HDL-c. Beer was positively associated with HDL-c in men and with triglycerides in men and women. When taking drinking patterns into account, wine drinkers had higher HDL-c levels than non-wine drinkers. Differences became non-significant after adjustment for confounders and particularly for socioeconomic parameters.

Conclusions: In a French population sample, total alcohol was positively associated with HDL-c and triglycerides. The specific influence of any particular alcoholic beverage on blood lipids was not clearly demonstrated but wine preference found in a group with higher lifestyle standards was associated with a more favourable blood lipid profile.

J Epidemiol Community Health 2002;56:24:24-28



## Cerenis Types of alcoholic beverages and blood lipids in a French population

Multiple linear regression analysis of blood lipids upon intake of types of alcohol

	Men (n=1581)		Women (n=1585)	
	$\beta$ (1g of alcohol)	р	$\beta$ (1 g of alcohol)	р
HDL-C				
Wine	0.0021	< 0.001	0.0044	< 0.001
Beer	0.0015	< 0.05	-0.0009	NS
Aperitif	0.0017	NS	0.0098	< 0.01
Spirits	-0.0109	NS	0.0174	NS
Triglycerides				
Wine	0.0011	NS	0.0011	N
Beer	0.0029	< 0.001	0.0051	<0.0
Aperitif	0.0004	NS	0.0003	N
Spirits	-0.0180	<0.05	-0.0089	N

Adjustment for antihypertensive, antidiabetic, hypolipidemic drugs, centre, age, smoking, SBP, fasting blood glucose, years of schooling, physical activity, BMI and occupational activity

J Epidemiol Community Health 2001; 56: 24-28



### Alcohol intake and diet in France, the prominent role of lifestyle

European Heart Journal (2004) 25, 1153-1162





Clinical research

# Alcohol intake and diet in France, the prominent role of lifestyle

Jean-Bernard Ruidavets<sup>a,\*</sup>, Vincent Bataille<sup>a</sup>, Jean Dallongeville<sup>b</sup>, Chantal Simon<sup>c</sup>, Annie Bingham<sup>d</sup>, Philippe Amouyel<sup>b</sup>, Dominique Arveiler<sup>c</sup>, Pierre Ducimetière<sup>d</sup>, Jean Ferrières<sup>a</sup>

European Heart Journal (2004) 25, 1153-1162

a INSERM U558, Department of Epidemiology, Faculty of Medicine, 37, allées Jules Guesde, 31073 Toulouse cedex, France

b INSERM U 508, Pasteur Institute of Lille, Lille, France

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Department of Epidemiology and Public Health, Faculty of Medicine, Strasbourg, France

d INSERM U258, Paul Brousse Hospital, Villejuif, France

### The French Paradox: Lessons for other countries

Jean Ferrières

# THE FRENCH PARADOX: LESSONS FOR OTHER COUNTRIES

Jean Ferrières

Heart 2004; 90: 107-111

Heart, 2004;90:107-111



### The French Paradox and wine drinking

It is difficult to compare the effects of wine consumption in populations with low intake or with different wine consumption patterns with populations of wine drinkers showing very different lifestyles.



# BMJ

#### RESEARCH

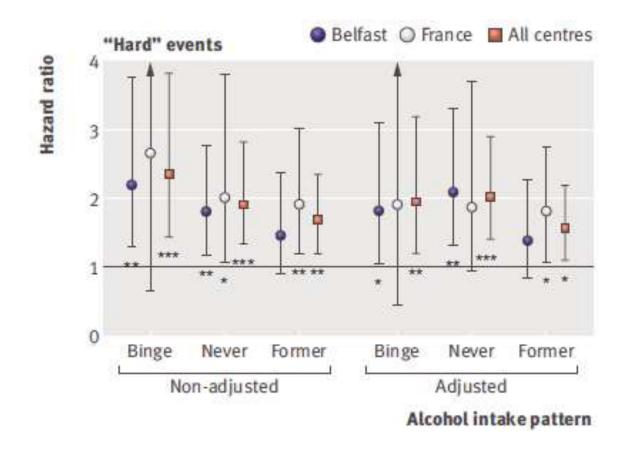
# Patterns of alcohol consumption and ischaemic heart disease in culturally divergent countries: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME)

Jean-Bernard Ruidavets, medical doctor, researcher in epidemiology, Pierre Ducimetière, senior epidemiology researcher, study coordinator, Alun Evans, emeritus professor of epidemiology, Michèle Montaye, medical doctor, Bernadette Haas, medical doctor, researcher in epidemiology, Annie Bingham, research epidemiologist, study coordinator, John Yamell, reader in cardiovascular epidemiology, Philippe Amouyel, professor of public health, Dominique Arveiler, medical doctor, researcher in epidemiology, Frank Kee, professor of public health medicine, Vanina Bongard, associate professor of medicine, Perrières, professor of medicine

BMJ 2010;341:c6077. doi:10.1136/bmj.c6077



Hazard ratios for ischaemic heart disease in binge drinkers, never drinkers, and former drinkers in Belfast and in three centres in France, with regular drinkers as reference



BMJ 2010;341:c6077. doi:10.1136/bmj.c6077



# « Life is the art of drawing sufficient conclusions from insufficient premises »

**Samuel Butler** 



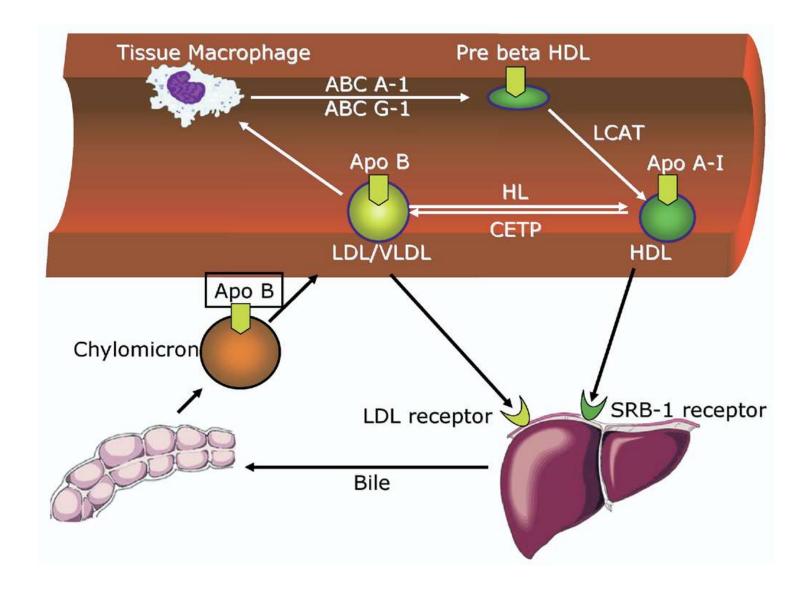
## Cerenis The French Paradox and Public Health implications

- The French Paradox should foster the research on protective CHD risk factors
- Promotion of a healthy behaviour such as regular physical exercise, optimal diet and life without smoking



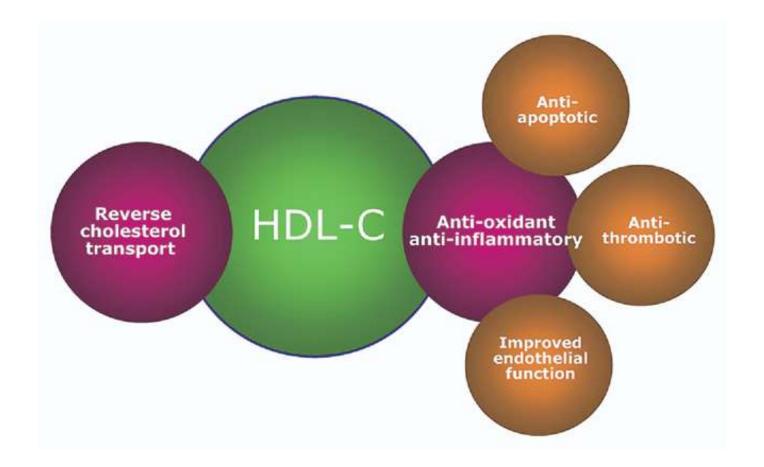
### **Pathophysiological Background**





« HDL, mon cœur » | Vendredi 10 juin



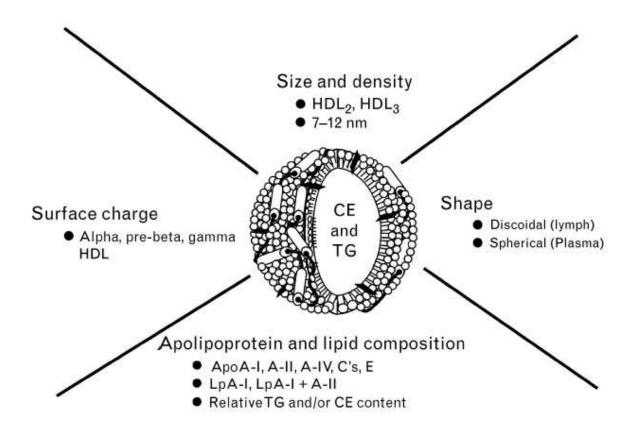


Am J Cardiol 2006; 98: 1542-9



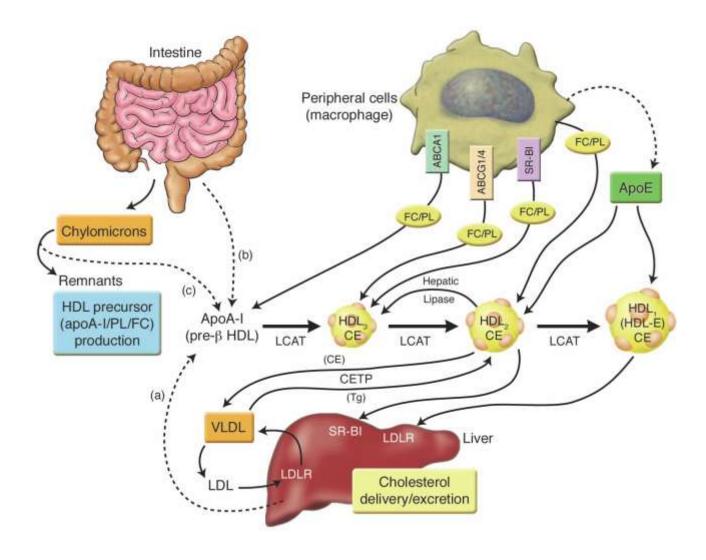
## High-density lipoprotein heterogeneity and function in reverse cholesterol transport

#### Factors contributing to the structural heterogeneity of HDL particles



Curr Opin Lipidol 2010;21:229-38





J Clin Invest 2006; 116: 1226-9

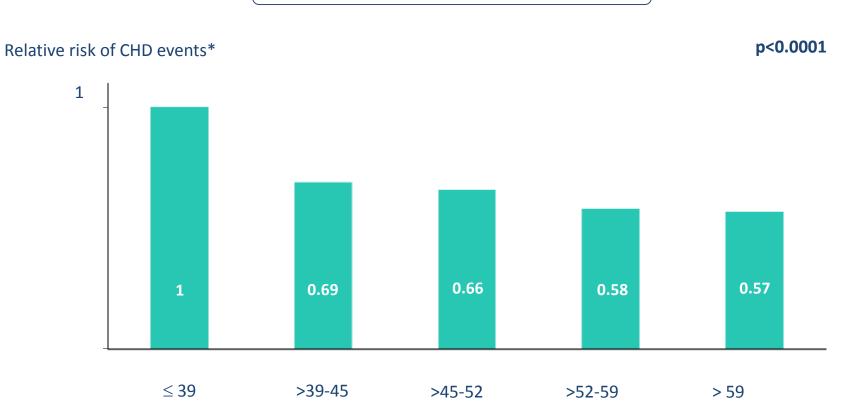


## **Historical Background**



## Value of HDL cholesterol, apolipoprotein A-I, lipoprotein A-I and lipoprotein A-I/A-II in prediction of CHD - The PRIME Study





Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002; 22: 1155-61

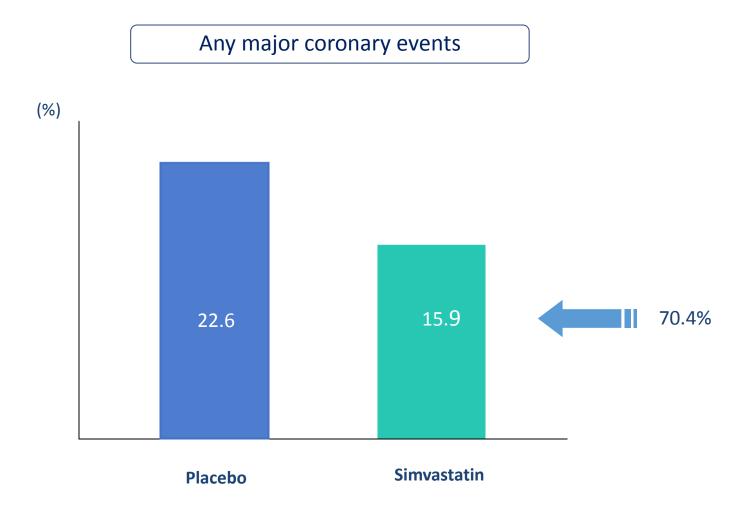
<sup>\*</sup>Adjustment for age, center, smoking, hypertension, diabetes, LDL-C and triglycerides



### **Contemporary Risk**



## Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)



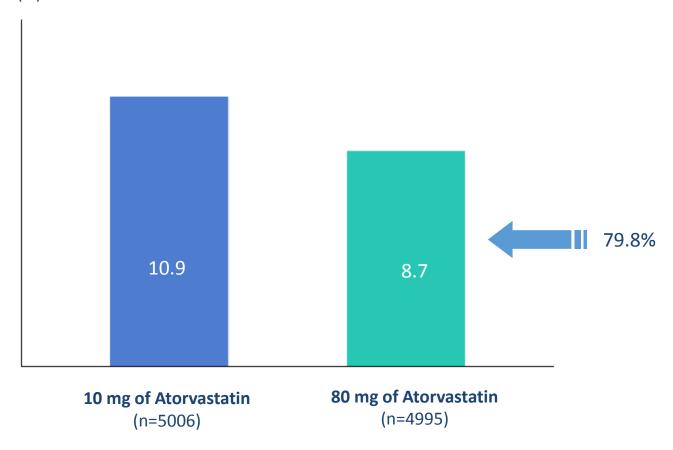
Lancet 1994;344:1383-9



## Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease

Total major cardiovascular events

no. with first event (%)



N Engl J Med 2005;352:1425



# A case-control study in a low-risk European population for coronary artery disease

Characteristics	<b>Cases</b> (n=405)	Controls (n=357)	p
Age (year)	$55.5 \pm 7.3$	$53.7 \pm 7.3$	<0.001
Total cholesterol (mmol/L)	5.77 ± 1.20	$6.02 \pm 0.99$	<0.05
HDL-cholesterol (mmol/L)	$1.29 \pm 0.38$	$1.54 \pm 0.46$	<0.001
LDL-cholesterol (mmol/L)	$3.73 \pm 1.07$	$3.86 \pm 0.96$	NS
Triglycerides (mmol/L)	$1.74 \pm 1.22$	$1.45 \pm 0.99$	<0.001

Ferrières et al. Atherosclerosis 1999;142:211



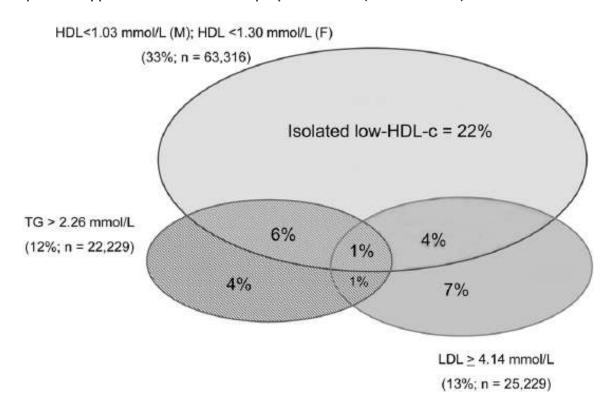
#### **Prevalence Issues**

« HDL, mon cœur » | Vendredi 10 juin



## Isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol are associated with an increased risk of coronary heart disease

Prevalence of lipid phenotypes in adult Asian populations (n=191 317)

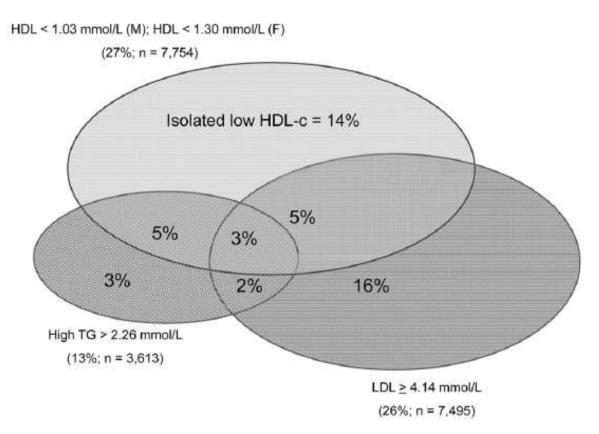


HDL indicates high-density lipoprotein; HDL-C, HDL cholesterol; LDL, low-density lipoprotein; and TG, triglycerides.



## Isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol are associated with an increased risk of coronary heart disease

Prevalence of lipid phenotypes in adult populations from Australia and New Zealand (n=28 743)

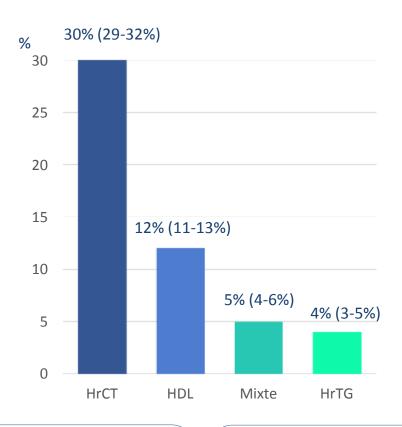


HDL indicates high-density lipoprotein; HDL-C, HDL cholesterol; LDL, low-density lipoprotein; and TG, triglycerides.

Circulation 2011;124:2056-64



## Prevalence of dyslipidemias in a representative sample of the French population



#### Hypercholesterolemia

(CT  $\geq$  2.40 g/L and TG < 2 g/L)

#### **Low HDL-cholesterol**

(CT < 2.40 g/Land TG < 2 g/Land HDL < 0.40 g/L (H) or HDL < 0.50 g/L (F))

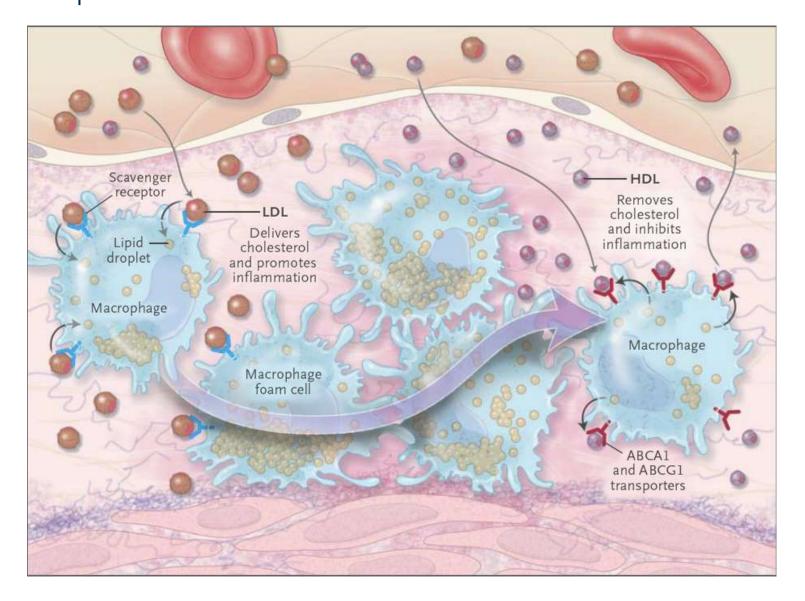
## Mixed hyperlipidemia

(CT  $\geq$  2.40 g/L and TG  $\geq$  2 g/L)

#### Hypertriglyceridemia

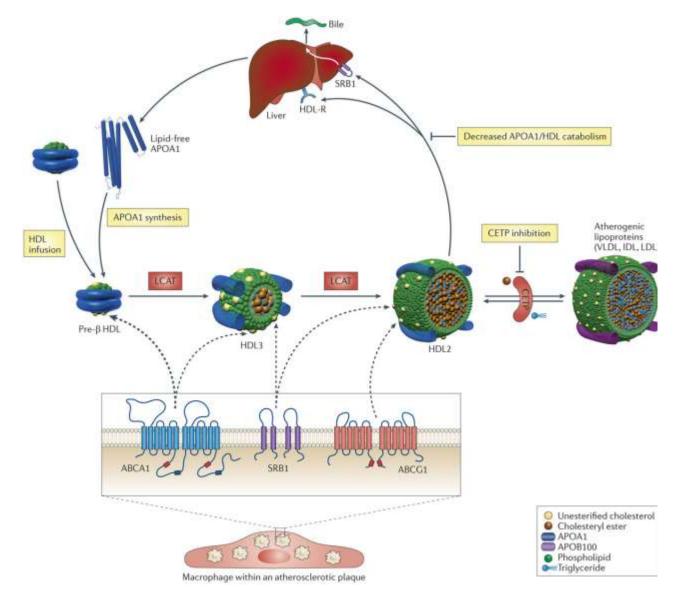
(CT < 2.40 g/L and TG  $\geq 2 \text{ g/L}$ )





« HDL, mon cœur » | Vendredi 10 juin



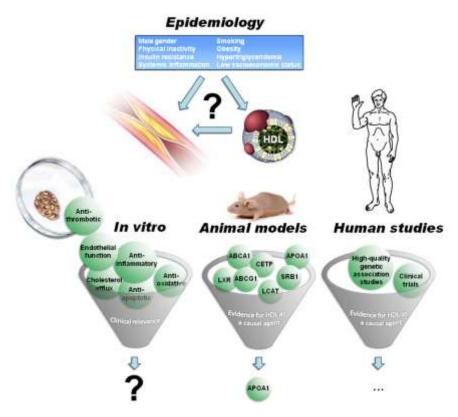


Nature Reviews Drug Discovery 2014;13(6):445-464



#### Cerenis<sup>™</sup> The HDL hypothesis Does high-density lipoprotein protect from atherosclerosis?

#### Evidence for the HDL hypothesis



Although epidemiological studies have established a strong negative relationship between HDL cholesterol and cardiovascular disease, there are many variables which affect HDL cholesterol levels as well as cardiovascular disease risk simultaneously; the role of these potential confounders is unclear. On the basis of in vitro experiments, HDL has been credited with many putative atheroprotective qualities, but clinical relevance has not been convincingly proven for any of these properties. Animal models yielded conflicting results for most of the key players in HDL metabolism with respect to their effect on plasma HDL levels and atherosclerosis propensity. Only apoA-I, the primary structural protein of HDL, showed a strong and consistent atheroprotective tendency in overexpression and infusion models. In humans, both high-quality genetic association studies and clinical trials have thus far not provided clear-cut evidence in favour of the hypothesis that HDL protects from atherosclerosis

(J Lipid Res 2010;51(8):2058-73)

98

« HDL, mon cœur » | Vendredi 10 juin

- Low HDL-cholesterol levels are associated with cardiovascular risk
- The prevalence of low HDL-cholesterol is high
- Increasing HDL-cholesterol levels is probably useful
- Major randomized controlled trials are underway