

# La controverse du cholestérol Autour de la proposition de Fiona Godlee, rédactrice en chef du *British Medical Journal* : « *Statins: We need an independent review* »

Pierre-Vladimir Ennezat<sup>1</sup>, Sylvestre Maréchaux<sup>2</sup>, Hélène Bouvaist<sup>1</sup>,  
Michel Andréjak<sup>3</sup>, Denis Vital-Durand<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Service de cardiologie, CHU Grenoble, France  
<ennezat@yahoo.com>

<sup>2</sup> Service de cardiologie, GHICL, Lille, France

<sup>3</sup> Département de pharmacologie clinique, CHU Amiens, France

<sup>4</sup> Service de médecine interne, CHU Lyon-Sud, France

Le cholestérol et les traitements par statines font l'objet d'une controverse intense. L'athérosclérose est une maladie largement étudiée mais aussi complexe et toujours largement incomprise. Le cholestérol est un facteur de risque cardiovasculaire majeur dans le cas des hypercholestérolémies familiales et réduire son taux est crucial dans ces situations. En revanche réduire la cholestérolémie chez les sujets normocholestérolémiques permet de retarder les événements cardiovasculaires seulement de quelques semaines en moyenne. Les gains modestes en termes d'espérance de vie médiane ou de nombre de sujets à traiter obtenus avec un traitement par statines devraient donc susciter des études complémentaires afin d'identifier et de traiter les patients qui ont le plus de chance de tirer bénéfice des statines et, à l'inverse, d'identifier les patients qui ne bénéficieraient pas de cette thérapeutique et/ou des fortes doses de statines. L'approche actuelle de type "one size fits all" issue des essais randomisés et des recommandations n'est probablement pas l'approche future de la médecine personnalisée dite de précision.

**Mots clés :** statines, cholestérol, facteurs de risque cardiovasculaire

## Vignette clinique

Mme C. âgée de 57 ans (*figure 1*), asymptomatique, active (ski de fond, randonnée), hypothyroïdie substituée par hormones thyroïdiennes depuis de nombreuses années, sans antécédent cardiovasculaire personnel ni familial, vous consulte pour des anomalies du bilan lipidique : cholestérol total (CT) à 3,5 g/L, cholestérol liée aux lipoprotéines de faible et de haute densité (LDL-C et HDL-C) à 2,6 g/L et 0,74 g/L, respectivement, triglycérides à 0,9 g/L. L'examen cli-

nique est normal et la pression artérielle est mesurée à 129/68 mmHg.

## Introduction

Le cholestérol fait l'objet d'une controverse intense et passionnée relayée par les médias (*Cholestérol : le Grand Bluff*, diffusé sur Arte). La réaction des sociétés savantes, et en particulier de la Société européenne de cardiologie, a été portée par le Pr Fausto Pinto (past-president), qui déclarait : « *Les statines,*



Tirés à part : Pierre-Vladimir. Ennezat

doi:10.1684/met.2018.0709

**Figure 1.** Entrée des données dans le logiciel de la Mayo Clinic (<https://statindecisionaid.mayoclinic.org/>).

avec les antibiotiques, ont plus contribué à allonger l'espérance de vie que n'importe quelle autre famille de médicaments » (« after antibiotics, statins have contributed more to prolonging life expectancy than any other type of medication »)<sup>1</sup>. William C. Roberts éditeur en chef de l'American Journal of Cardiology titrait déjà en 1996 « Des molécules miraculeuses et sous-employées : les statines sont à l'athérosclérose ce que pénicilline a été aux maladies infectieuses. » (« The underused miracle drugs: the statin drugs are to atherosclerosis what penicillin was to infectious disease ») [1].

L'athérosclérose est une maladie largement étudiée, mais qui demeure complexe et largement incomprise, avec par exemple une atteinte aléatoire des sites (artérite sévère des membres inférieurs sans atteinte coronaire ou carotidienne chez certains ou inversement). Le cho-

<sup>1</sup> <https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/Talking-to-patients/cholesterol-and-statins%20>

lestérol est l'un des composants de la plaque d'athérome (centre lipidique) et sa proportion est d'autant plus faible que la plaque est stable, non inflammatoire et constituée d'une chape fibreuse épaisse ; malheureusement la déstabilisation de la plaque n'est pas encore cliniquement prédictible. Les statines sont la classe thérapeutique la plus vendue dans le monde, avec 200 millions de personnes traitées, soit un marché de 20 milliards de dollars annuels. Aux États-Unis, un quart des adultes âgés de plus de 40 ans et près de la moitié des personnes âgées de plus de 75 ans sont sous statines. Les enjeux financiers sont donc considérables.

L'observation de la survenue des accidents cardiovasculaires a permis d'identifier le cholestérol comme un acteur de la maladie athérothrombotique :

- accidents très précoces chez les patients porteurs d'une hypercholestérolémie familiale homozygote : LDL-C > 6 g/L, touchant environ une personne sur 1 000 000 dans le monde mais avec une prévalence variable selon les régions du globe, pouvant atteindre 1/30 000 chez les Afrikaners de descendance néerlandaise ou française en Afrique du Sud, 1/100 000 dans la communauté chrétienne du Liban ou 1/275 000 chez les descendants des trappeurs français du Québec, avec une survenue précoce d'accidents cardiovasculaires vers l'âge de 20 ans,

- accidents plus tardifs chez certaines formes hétérozygotes : diagnostic basé sur les critères du Dutch Lipid Clinic Network avec un LDL-C en général > 1,9 g/L, avec un cholestérol total augmenté dès l'enfance, en général au-dessus de 2,6 g/L, 1 personne sur 500 mais aussi 1/80 chez les Afrikaners.

L'expérience d'Anitschkow (Saint-Petersbourg, 1913) est également souvent citée ; son protocole consistait à nourrir un animal herbivore (le lapin) avec une alimentation riche en cholestérol, provoquant ainsi des lésions comparables à celles de l'athérosclérose [2]. Nous allons tenter de faire une présentation du débat.

## Bref rappel de nutrition

Les lipides alimentaires sont indispensables à la santé, fournissent de l'énergie (9 cal/g) via la bêta-oxydation, contribuent à la régulation de la température corporelle, de même qu'à la synthèse des hormones. Ce sont également les précurseurs de médiateurs lipidiques comme les prostaglandines, qui modulent de nombreuses fonctions cellulaires (hémostasie, agrégation plaquettaire, immunité, inflammation, lipolyse, etc.). Le cholestérol est une substance indispensable à la vie (structure de la membrane cellulaire, vitamine D, hormones stéroïdes, etc.). La concentration normale du cholestérol total dans le sang ombilical est de 0,77 g/L en moyenne ; elle augmente ensuite durant la première année de vie, jusqu'à 1,6 g/L. Sa synthèse, essentiellement hépatique, est contrôlée par

l'hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase), enzyme clé de la synthèse du cholestérol à partir de l'acétate. Son absorption digestive est dépendante des acides gras et des sels biliaires présents dans le tube digestif. Molécule hydrophobe (comme les acides gras), le cholestérol est transporté sous forme de lipoprotéines classées en fonction de leur densité. L'apolipoprotéine B (apoB) est présente dans les lipoprotéines de densité intermédiaire, faible et très faible (IDL, LDL et VLDL), et tout particulièrement dans les LDL petites et denses ainsi que dans les lipoprotéines (a) (Lp(a)). Les complexes LDL-C (composés notamment d'apoB100) synthétisés par le foie distribuent le cholestérol aux tissus périphériques. L'apoB est le ligand de reconnaissance du récepteur des LDL (LDLR) qui permettra le catabolisme des particules de LDL. L'apoA1 est l'apolipoprotéine majeure dans les particules HDL et a un rôle central dans le transport inverse du cholestérol depuis les cellules périphériques jusqu'au retour vers le foie. Lorsque la liaison entre les particules de LDL et le récepteur aux LDL est défectueuse du fait de mutations génétiques (LDLR, ApoB, proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 [PCSK9]), le temps passé par les particules de LDL-C dans la circulation augmente de 2,5 à 4,5 jours chez les sujets hétérozygotes et davantage chez les homozygotes. La cause la plus fréquente d'élévation du LDL-C est la surproduction hépatique de VLDL-C, qui est ensuite convertie en LDL-C. À l'inverse des grandes particules de LDL (type A), les LDL petites et denses (type B), fortement athérogènes sont sensibles à l'oxydation ou à la glycation et ont une faible affinité pour les récepteurs au LDL ; leur taux est augmenté en cas de sédentarité, de tabagisme, d'insulinorésistance, de diabète, d'inflammation, d'obésité et de consommation d'acides gras trans technologiques. Pour des valeurs basses ou moyennes de LDL-C, une augmentation de l'apoB signe une augmentation des LDL petites et denses. La balance apoB/apoA1 est un indicateur de l'équilibre entre les deux systèmes majeurs de transport du cholestérol et des triglycérides dans le sang. Œufs, huîtres, crevettes, caviar, etc., sont des exemples d'aliments riches en cholestérol. Il a longtemps été admis qu'en manger contribue à élever le taux de cholestérol dans le sang. Or, le cholestérol alimentaire n'est que partiellement absorbé par l'intestin et ne contribue qu'à hauteur de 25 % à la quantité de cholestérol présent dans notre organisme. Le cholestérol sérique n'a donc quasiment rien à voir avec le cholestérol alimentaire (sauf chez les patients diabétiques sans que l'on en connaisse la raison). Le *New England Journal of Medicine* a d'ailleurs publié le cas d'un sujet de 88 ans sans antécédent cardiovasculaire consommant ainsi vingt-cinq œufs par jour avec des niveaux de cholestérol plasmatique situés dans la moyenne (CT : 2 g/L, LDL-C : 1,4 g/L et HDL-C : 0,45 g/L) [3]. Réduire le cholestérol alimentaire dans le cadre d'une prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire ne devrait donc pas réduire la mor-

talité coronaire. Des méta-analyses récentes montrent que la consommation quotidienne d'œufs n'augmente pas le risque coronaire et réduit même le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) de 12 % [4]. Le dogme du « moins de deux œufs par semaine » est donc faux. Aucune étude prospective n'a démontré un rôle délétère sur les maladies cardiovasculaires de la consommation d'acides gras alimentaires (à condition de ne pas dépasser 40-50 % de l'apport énergétique) qu'ils soient saturés, mono-insaturés ou poly-insaturés. Les acides gras proviennent essentiellement de l'alimentation. Selon le nombre de doubles liaisons dans leur molécule, on distingue :

- les acides gras insaturés :
  - les acides gras poly-insaturés de type oméga-6 : huiles de colza, de palme, de maïs, de soja ou de tournesol, produits animaux nourris à base de soja et de maïs, etc.,
  - les acides gras polyinsaturés de type oméga-3 : huiles de lin, de colza ou de noix, poissons gras, pourpiers, salades, épinards, etc.,
  - les acides gras mono-insaturés type oméga-9 : avocat, amande, la plupart des noix et des graines ainsi que les huiles d'olive, de canola et d'arachide,
- les acides gras saturés : acides gras myristique, palmitique et stéarique. Ils proviennent du règne animal (beurre, fromage, crème, saindoux ou graisses de porc, de bœuf, d'oise, de canard, etc.) ou végétal (huile de noix de coco ou de palme),
- les acides gras trans :
  - naturels : acide trans vaccénique chez les ruminants (produits laitiers), sans effet délétère cardiovasculaire,
  - technologiques (industriels ou domestiques) synthétisés essentiellement par l'industrie via l'hydrogénation des huiles végétales et animales, qui deviennent ainsi moins sensibles à l'oxydation. Les acides gras trans peuvent également se former lors de la cuisson des huiles végétales à haute température. Ils sont ainsi présents dans les produits transformés (viennoiseries, pizza, quiche, margarines, barres chocolatées, plats cuisinés, etc.). Un surrisque de mortalité totale et de mortalité cardiovasculaire est associé, dans les études épidémiologiques, à la consommation d'acides gras trans issus de la nourriture transformée [5].

Les acides gras saturés alimentaires sont pris en charge par les chylomicrons et distribués aux tissus adipeux périphériques ; ils n'influent que très peu sur la concentration de LDL-C puisqu'ils inhibent la lipogénèse hépatique *de novo*. Une augmentation modeste de la concentration de LDL-C s'accompagne d'une réduction du nombre de particules de LDL-C. En revanche le glucose et le fructose en excès stimulent la lipogénèse *de novo*. Les particules de VLDL-C relargués par le foie dans la circulation se transforment finalement en particules de LDL-C. Un régime

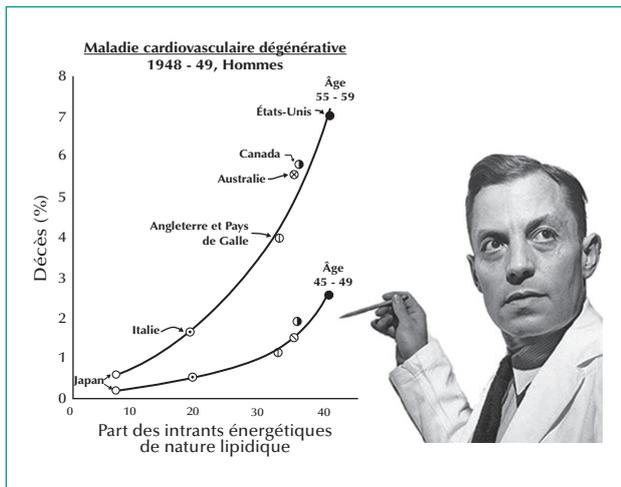


Figure 2. Ancel Keys présentant l'étude des sept pays [7].

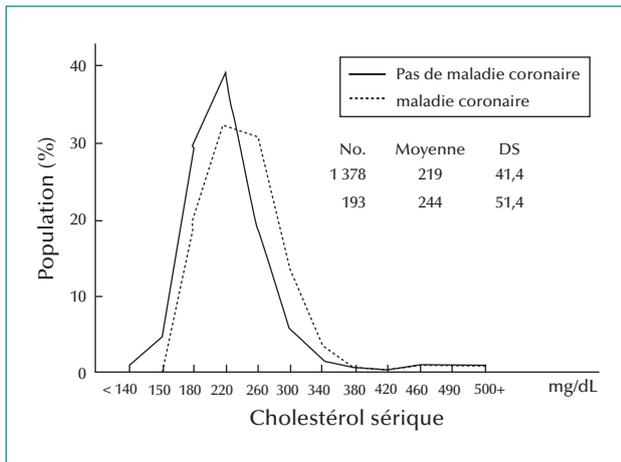


Figure 3. Figure illustrant le chevauchement important entre les patients atteints et indemnes de maladie coronaire en fonction de taux de cholestérol [9].

enrichi en sucres ajoutés (plus de 25 % des apports caloriques *versus* moins de 10 %) multiplie par 2,7 la mortalité cardiovasculaire [6].

## Données épidémiologiques

Des études épidémiologiques ont été initiées, au lendemain de la Seconde Guerre mondiale, motivées par l'épidémie d'infarctus du myocarde (IDM) mortels qui se déclarait – le tabagisme touchait alors plus de 50 % des hommes (70 % en France). Ancel Keys, à la tête de la Seven Countries Study (figure 2) et les épidémiologistes de Framingham (figure 3) ont ainsi montré que le taux de décès d'origine coronaire augmentait avec le taux de cholestérol ou la consommation d'acides gras saturés [7].

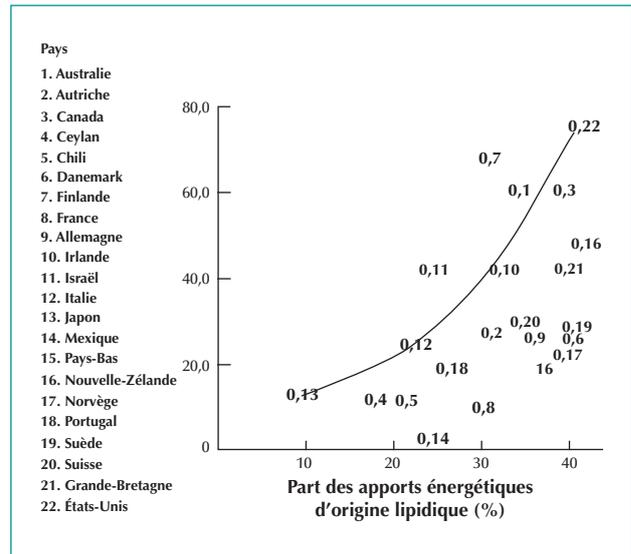
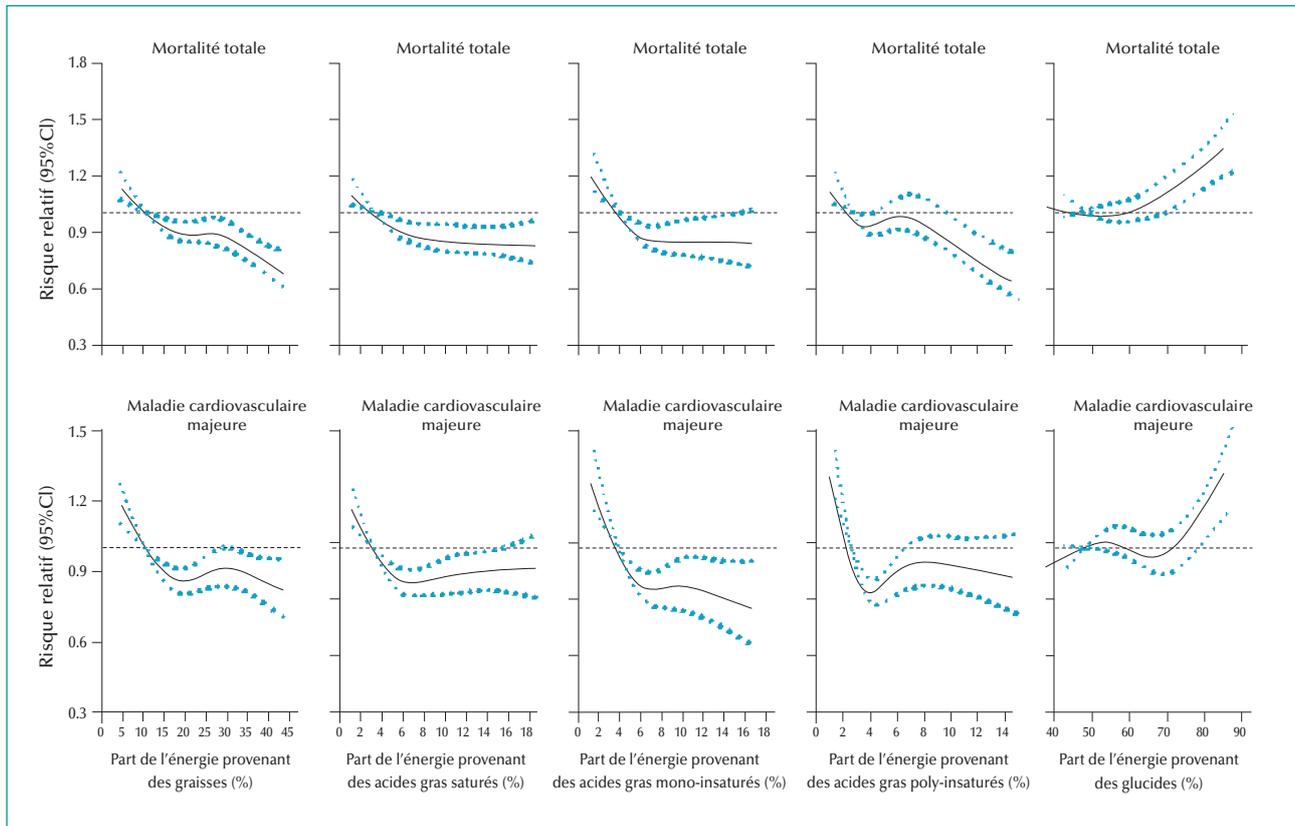


Figure 4. Étude des sept pays associée aux données de quinze autres pays [8].

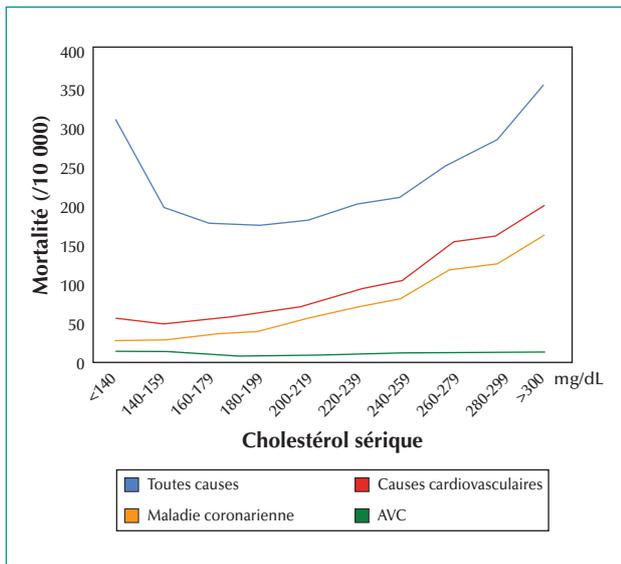
Cependant, cette relation ne semblait pas confirmée lorsqu'on intégrait dans l'analyse quinze autres pays, suggérant que le cholestérol ou la consommation de graisses saturées n'étaient en réalité pas un facteur de risque puissant et univoque de la mortalité coronaire (figure 4) et que l'impact du niveau de cholestérol était hautement dépendant de la région du globe considérée [8]. Dans la population de Framingham, on observe également un chevauchement important entre les patients présentant une maladie coronaire (avec une définition essentiellement clinique) et ceux indemnes de coronaropathie (figure 3) pour une cholestérolémie totale comprise entre 1,5 et 3,8 g/L [9].

En opposition avec la Seven Countries Study, l'étude prospective PURE (figure 5) a très récemment montré, sur une cohorte de 135 335 sujets recrutés dans dix-huit pays une relation inverse entre la mortalité et l'apport calorique en graisses totales, saturées, mono- ou poly-insaturées [10].

En France, chez l'adulte, la valeur médiane du cholestérol total est de 2,1 g/L et celle du LDL-C de 1,3 g/L. Comme pour tout paramètre physiologique (glycémie, pression artérielle, kaliémie, pH, etc.), des valeurs trop hautes ou trop basses (relation en U) sont délétères – comme l'a illustré l'étude MRFIT, incluant 350 977 hommes âgés de 35 à 57 ans (figure 6). Des valeurs basses de cholestérol sont associées à une mortalité accrue d'origine non cardiovasculaire pour un cholestérol total au-dessous de 1,8 g/L environ ; un taux de cholestérol bas peut être le témoin d'un capital génétique, d'une maladie génétique rare (e.g., hypobétalipoprotéïnémie) mais aussi refléter une dénutrition, un syndrome de malabsorption,



**Figure 5.** Résultats graphiques de l'étude PURE illustrant une relation inverse entre la mortalité et l'apport calorique en graisses totales, saturées, mono- ou poly-insaturées.



**Figure 6.** Relation en U entre taux de cholestérol et mortalité globale [11].

une néoplasie ou une insuffisance hépatocellulaire. De plus, il n'y a pas de relation avec la survenue d'accidents vasculaires cérébraux [11].

L'étude internationale INTERHEART (comparaison de 12 461 cas d'IDM avec 14 637 témoins appariés sur l'âge et le sexe) a mis en évidence une augmentation modeste du CT (1,97 *versus* 1,93 g/L) et du LDL-C (1,25 *versus* 1,16 g/L) en cas d'IDM ; ces valeurs plasmatiques similaires entre cas et témoins témoignent d'un chevauchement important, observé également dans l'étude de Framingham [9]. Par ailleurs, c'est le rapport ApoB/ApoA1 et non le LDL-C, qui apparaît comme le biomarqueur le plus discriminant entre cas et témoins (figure 7) [12].

L'âge semble être un facteur majeur dans l'interprétation des corrélations entre cholestérol et mortalité. Après l'âge de 50 ans, une diminution de la cholestérolémie de 10 mg/L est associée à une augmentation de la mortalité de 11 %. Il existe en revanche une corrélation positive avant l'âge de 50 ans, avec une augmentation de la mortalité de 5 % lorsque la cholestérolémie augmente de 10 mg/L [13]. Ces données de Framingham ont été confirmées par une étude danoise récente, portant sur 118 160 patients non diabétiques âgés de plus de 50 ans, qui montrait une relation inverse entre cholestérol total, LDL-C et mortalité totale [14]. L'étude INTERHEART montre que le risque d'IDM attribuable au LDL-C ou à l'apoB diminue avec l'âge (figure 8) [15].

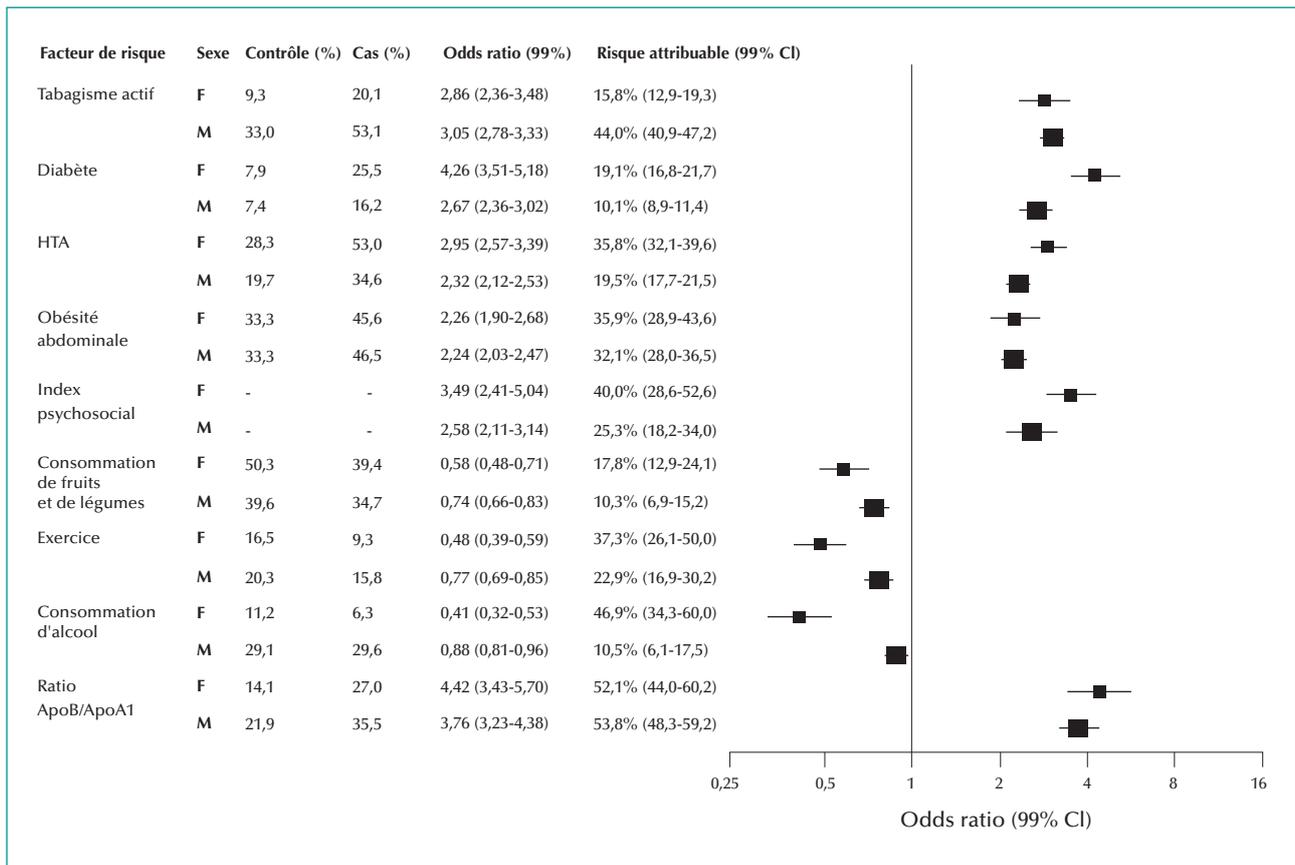


Figure 7. Facteurs de risque d'infarctus du myocarde identifiés par l'étude INTERHEART [12].

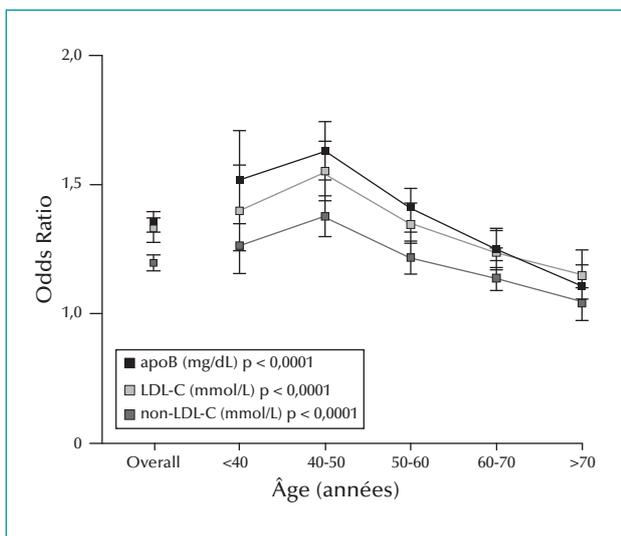


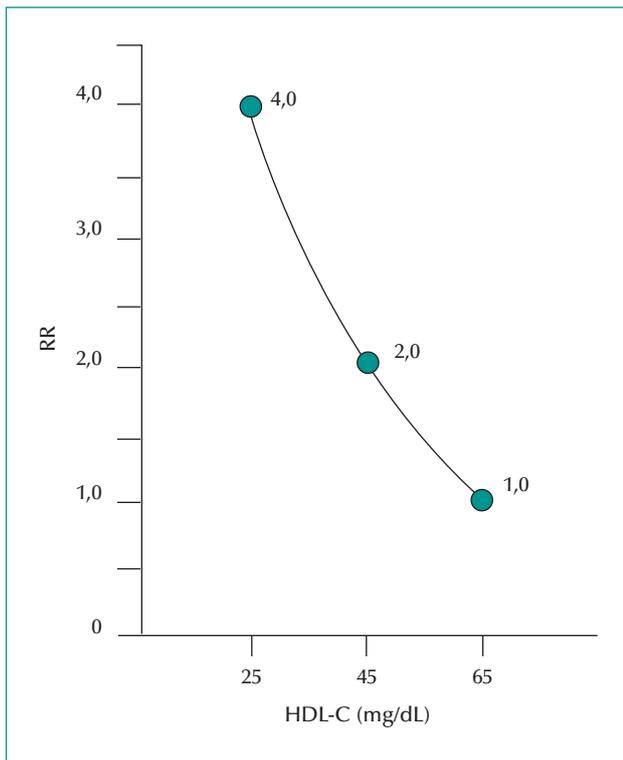
Figure 8. Diminution du risque attribuable du LDL-C en fonction de l'âge [15].

Une revue systématique d'études de cohorte conclut à l'absence d'association ou à une relation inverse entre le LDL-C et la mortalité totale chez les sujets âgés de

plus de 60 ans [16]. Enfin, une méta-analyse du *Lancet*, publiée en 2007, montre une relation positive entre mortalité d'origine coronaire et cholestérolémie chez près de 900 000 patients, en particulier avant 60 ans [17]. En revanche, comme pour l'étude MRFIT, il n'y a pas de relation entre taux de cholestérol et mortalité par AVC [17]. Malheureusement, cette méta-analyse ne fournit pas les données sur la mortalité totale (la mortalité toutes causes est généralement accessible dans une base de données lorsqu'une mortalité de cause spécifique est publiée) en raison de corrélations beaucoup plus complexes (réponse des auteurs). Jusqu'à présent, sur des bases statistiques fragiles, issues de Framingham (2 815 sujets, 142 événements), le HDL-C était considéré comme protecteur (figure 9) [18].

La relation entre mortalité totale, mortalité cardiovasculaire ou non cardiovasculaire et HDL-C suit en fait une courbe en U (figure 10) dans trois études récentes de grande ampleur : 1 764 986 sujets aux États-Unis, 631 762 dans l'Ontario et 116 508 au Danemark [19-21].

Les données de ces cohortes contemporaines sur les relations entre LDL-C, CT et mortalité sont en cours d'analyse (réponse des auteurs de l'étude CANHEART [20]). Les essais thérapeutiques visant à augmenter

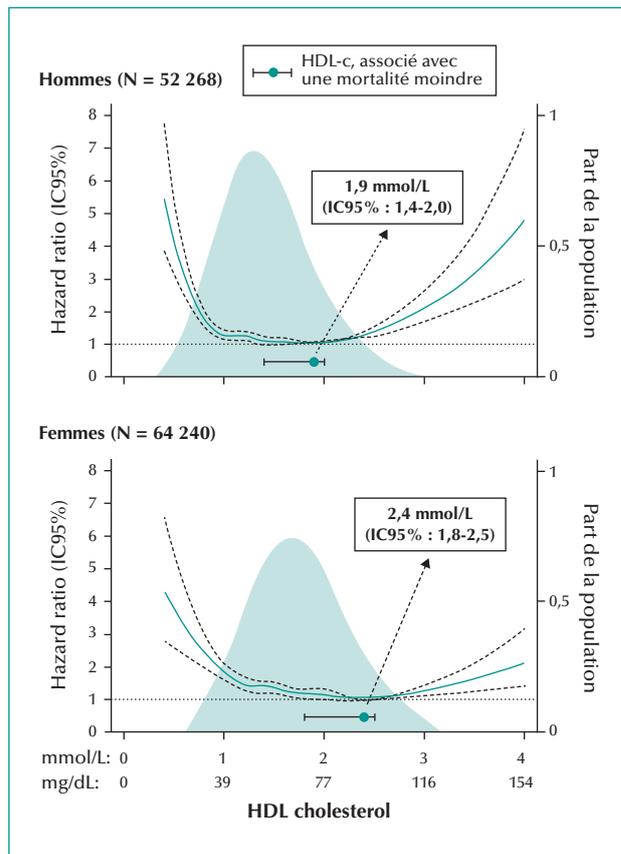


**Figure 9.** Relation inverse entre HDL-C et risque de maladie coronaire [18].

pharmacologiquement le HDL-C (inhibiteurs de la protéine de transfert des esters de cholestérol [CETP]) ont tous été décevants. En résumé, les données épidémiologiques ne semblent pas appuyer l'hypothèse *lower is better* (slogan illustrant le bénéfice pharmacologique détaillé plus loin) au-dessous d'un certain seuil. Un cholestérol total ou un LDL-C spontanément bas après 50-60 ans ne semble pas être associé à un meilleur pronostic, de même qu'un HDL-C bas ou trop élevé.

Le risque cardiovasculaire doit donc être évalué globalement en intégrant également des facteurs psychosociaux et des facteurs génétiques non modifiables (recommandations 2016 de l'European Society of Cardiology [ESC]).

Le score de Framingham surestime le risque cardiovasculaire dans les pays européens. De façon intéressante, en Norvège, l'échelle SCORE, élaborée sur les cohortes européennes, classe comme étant à haut risque d'événements cardiovasculaires fatals 22 % des femmes et 86 % des hommes de 40 ans, et 39 % des femmes et 89 % des hommes de 50 ans, alors que l'espérance de vie y est l'une des plus élevées au monde [22]. L'utilisation de scores de risque peut aussi générer des problèmes éthiques vis-à-vis des patients (anxiété induite par la médecine) et des dépenses de santé inutiles (imageries cardiaques systématiques sans amélioration du pronostic). Il est probablement plus pertinent d'identifier individuellement, avec le patient, les conditions à fort risque cardiovas-



**Figure 10.** Données issues de 52 268 hommes et 64 240 femmes suivis dans deux registres prospectifs danois : Copenhagen City Heart Study et Copenhagen General Population Study [21].

culaire – tabagisme, sédentarité, prise de poids, excès de sucre, diabète, insuffisance rénale, consommation excessive d'acides gras trans technologiques industriels ou domestiques, anxiodépression, migraine, maladies inflammatoires, traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien, antécédent d'hypertension gravidique ou de radiothérapie médiastinale, terrain familial, traitements athérogènes comme la corticothérapie, traitement hormonal œstroprogestatif prolongé, etc. – et d'essayer d'y remédier. Depuis le début des années 1970, la mortalité cardiovasculaire n'a cessé de décliner en Norvège, tout comme dans les autres pays occidentaux (figure 11) [23] grâce à l'amélioration de la prévention et de la prise en charge de la coronaropathie, avec notamment la reperfusion des syndromes coronaires aigus et la création d'unités de soins intensifs coronaires. La mortalité cardiovasculaire (pour une bonne part d'origine coronaire) reste toutefois la première cause de mortalité en Europe, l'âge étant un facteur de risque incompressible [24].

Cependant, ce gain d'espérance de vie pourrait être, dans un avenir proche, atténué par « l'épidémie » d'obésité et de diabète secondaire à laquelle nous assistons actuellement.

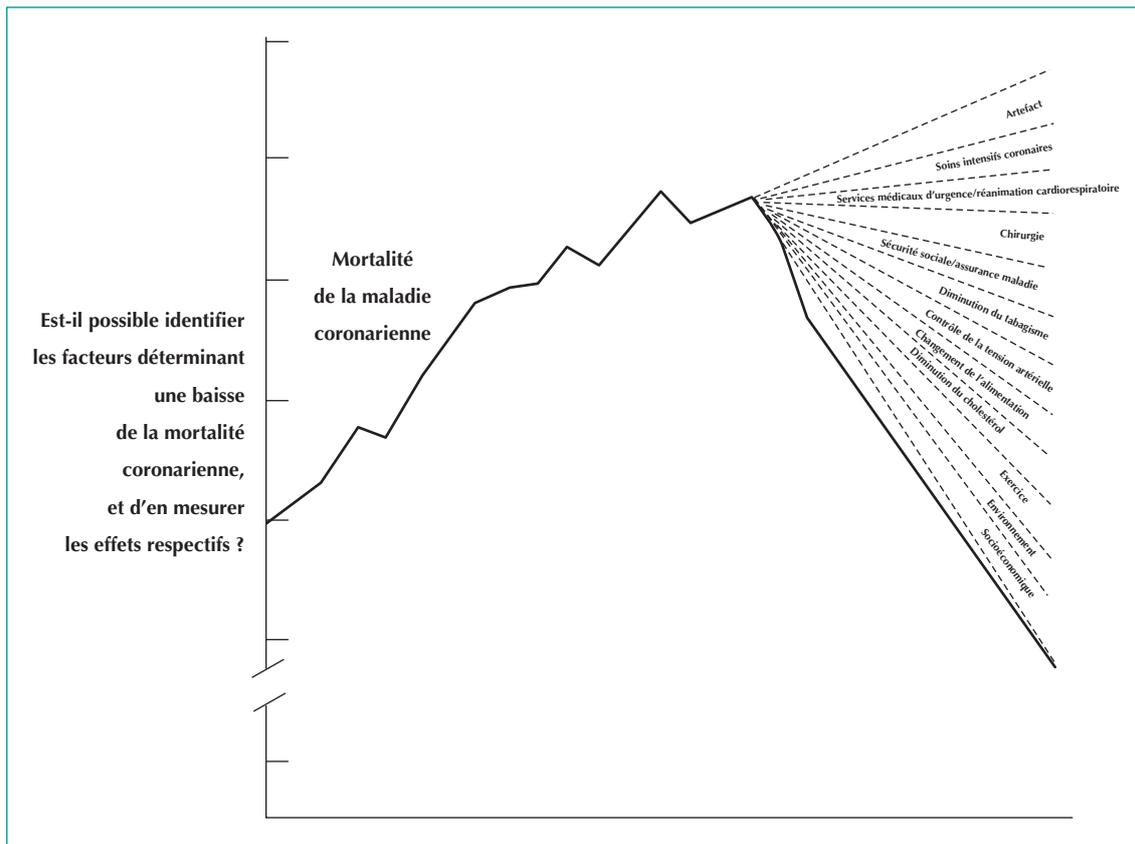


Figure 11. Illustration des multiples paramètres ayant permis une réduction de la mortalité coronaire.

## Prévention primaire et secondaire par une statine

Les recommandations des sociétés savantes issues des essais randomisés industriels donnent globalement une réponse univoque à un événement vasculaire clinique ou infraclinique : une statine. Cette médecine de type « prêt-à-porter » ou *one size fits all* sera très probablement obsolète dans quelques années, et aura été balayée par la médecine personnalisée, dite de précision. Que la thrombose coronaire soit provoquée par une hypercholestérolémie familiale, le vieillissement artériel, un diabète, une hypertension artérielle, une maladie inflammatoire, une coronarite postradique, une dissection coronaire chez une jeune femme, le surentraînement physique, etc., un traitement par statine forte dose est introduit, alors que la physiopathologie diffère dans chaque situation. En premier lieu, il faut éliminer les causes d'hypercholestérolémie secondaire, qui incluent un régime riche en sucre, en acides gras saturés et notamment en acide gras trans technologiques (domestiques ou nourriture transformée), une prise de poids rapide, une hypothyroïdie, un syndrome néphrotique, une cholestase hépatique, une grossesse (au cours de laquelle il ne faut pas introduire de statine), une cor-

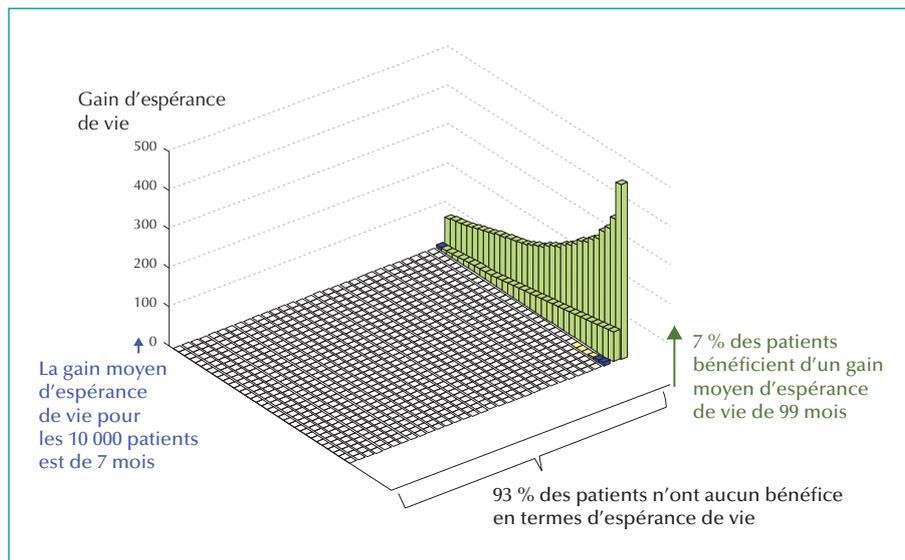
ticothérapie ou un traitement immunosuppresseur par ciclosporine.

En prévention primaire, il faut d'abord favoriser au maximum les règles hygiéno-diététiques (lutter contre le tabagisme, la sédentarité, l'insulinorésistance, réduire les apports en sucre et en acides gras trans technologiques permet de réduire les particules de LDL petites et denses de type B en faveur des particules de type A) avant de prescrire à long terme une thérapeutique pharmacologique, potentiellement associée à des effets indésirables et qui, cela est établi, sera suivie de façon aléatoire (problème général de l'observance thérapeutique). Les hypercholestérolémies familiales sévères nécessitent une prise en charge spécialisée (statines, ézétimibe, colestyramine, LDL aphèreses et, depuis peu, anticorps anti-proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 [PCSK9]). Les statines sont recommandées par les sociétés savantes, en prévention primaire, en fonction des échelles de risque cardiovasculaire, qui sont variables selon les pays : *systematic coronary risk estimation* (SCORE), Framingham, American College of Cardiology/American Heart Association *atherosclerotic cardiovascular disease* (ACC/AHA ASCVD), *prospective cardiovascular Muenster* (PRO-CAM), Q-RISK2, Joint British Societies (JBS3), etc.. Le premier essai publié de prévention primaire (tableau 1)

Tableau 1. Principales études randomisées de prévention primaire.

Études de prévention primaire	Molécules testées Durée moyenne de l'étude	Population, LDL-C moyen (g/L) à l'enrôlement	Critère de jugement principal	Résultat du critère de jugement principal	Gain médian d'espérance de vie en jours	NNT/10 ans mortalité totale	NNT/10 ans IDM
WOSCOPS	Pravastatine 40 mg vs placebo 4,9 ans	6 595 hommes, 1,92	Décès d'origine coronaire ou IDM non fatal	5,5 % vs 7,9 %, RRA -2,4 %, RRR -30 %	9	55	22
CARDS	Atorvastatine 10 mg vs placebo 3,9 ans	2 838 1,17	Événements coronariens, revascularisation coronaire et AVC	5,8 % vs 9 %, RRA -3,2 %, RRR -37 %	18	25	21
ASCOT-LLA	Atorvastatine 10 mg vs placebo 3,3 ans	10 305 1,31	IDM non fatal et maladie coronaire fatale	1,9 % vs 3 %, RRA -1,1 %, RRR -37 %	2	60	23
AFCAPS/ TexCAPS	Lovastatine 20-40 mg vs placebo 5,2 ans	6 605 1,50	IDM fatal et non fatal, angor instable, mort subite	6,8 % vs 10,9 %, RRA -4,1 %, RRR -38 %		-586	45
ALLHAT-LLT	Pravastatine 40 mg vs placebo 4,8 ans	10 355	Mortalité toute cause	14,9 % vs 15,3 %, RRA -0,4 % (NS), RRR -3 %		305	62
JUPTER	Rosuvastatine 20 mg vs placebo 1,9 an	17 802 1,08	IDM non fatal, AVC non fatal, angor instable, revascularisation artérielle, décès cardiovasculaire	2,8 % vs 1,6 %, RRA -1,2 %, RRR -43 %	7	35	45
HOPE-3	Rosuvastatine 10 mg vs placebo 5,6 ans	12 705 1,28	Décès cardiovasculaire, IDM non fatal, AVC non fatal	3,7 % vs 4,8 %, RRA -1,1 %, RRR -24 %		149	147

Les deux dernières colonnes montrent le nombre moyen de sujets à traiter durant dix ans pour éviter un décès ou un infarctus du myocarde ; un signe négatif (-) signifie que le traitement est délétère (NNH : *number needed to be harmed*) sans que ce soit statistiquement significatif dans les études citées. IDM : infarctus du myocarde, AVC : accident vasculaire cérébral, RRA : réduction du risque absolu, RRR : réduction relative du risque.



**Figure 12.** Distribution du gain d'espérance de vie pour des hommes initiant à l'âge de 50 ans une thérapeutique de prévention cardiovasculaire avec une réduction relative du risque de 30 % [27].

est l'essai WOSCOPS mené chez 6 595 hommes de la région de Glasgow (population à risque cardiovasculaire élevé avec un LDL-C moyen de 1,9 g/L). L'étude CARDS a testé, prospectivement, le bénéfice d'un traitement par statine chez les patients avec un diabète de type 2 (LDL-C < 1,6 g/L et au moins un autre facteur de risque : albuminurie, rétinopathie, hypertension artérielle ou tabagisme). L'étude est interrompue prématurément alors qu'en fin d'étude, les courbes de survie ont tendance à se rejoindre pour tous les critères de jugement. L'essai ASCOT-LLA a testé prospectivement le bénéfice de l'atorvastatine chez des patients hypertendus avec au moins trois autres facteurs de risque cardiovasculaire et un CT  $\leq$  2,5 g/L. La négativité de l'essai ALLHAT-LLT (risque relatif [RR] : 0,99 ; 95%IC : 0,89-1,11 ; P = 0,88) mené chez plus de 10 000 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus, a été expliquée par un faible différentiel entre les deux groupes comparatifs en termes de LDL-C moyen (2,7 mmol/L dans le groupe pravastatine contre 3,3 mmol/L dans le groupe placebo). L'essai de prévention primaire JUPITER a randomisé des patients sans antécédents cardiovasculaires (hommes âgés de plus de 50 ans et femmes de plus de 60 ans, âge moyen 66 ans, LDL-C  $\leq$  1,30 g/L et protéine C réactive [CRP] ultrasensible  $\geq$  2 mg/L). L'étude la plus récente en prévention primaire HOPE-3 a randomisé des patients à risque intermédiaire. La probabilité de ne pas faire d'événements est de 100 - 4,8 = 95,2 % sous placebo et de 100 - 3,7 = 96,3 % sous rosuvastatine, après un suivi de plus de cinq ans. Ces résultats, traduits en termes de gain d'espérance de vie (décalage dans le temps du décès correspondant à l'aire comprise entre les deux courbes de survie) au terme des études, sont par exemple de neuf jours, en moyenne, pour l'étude WOSCOPS, de dix-huit

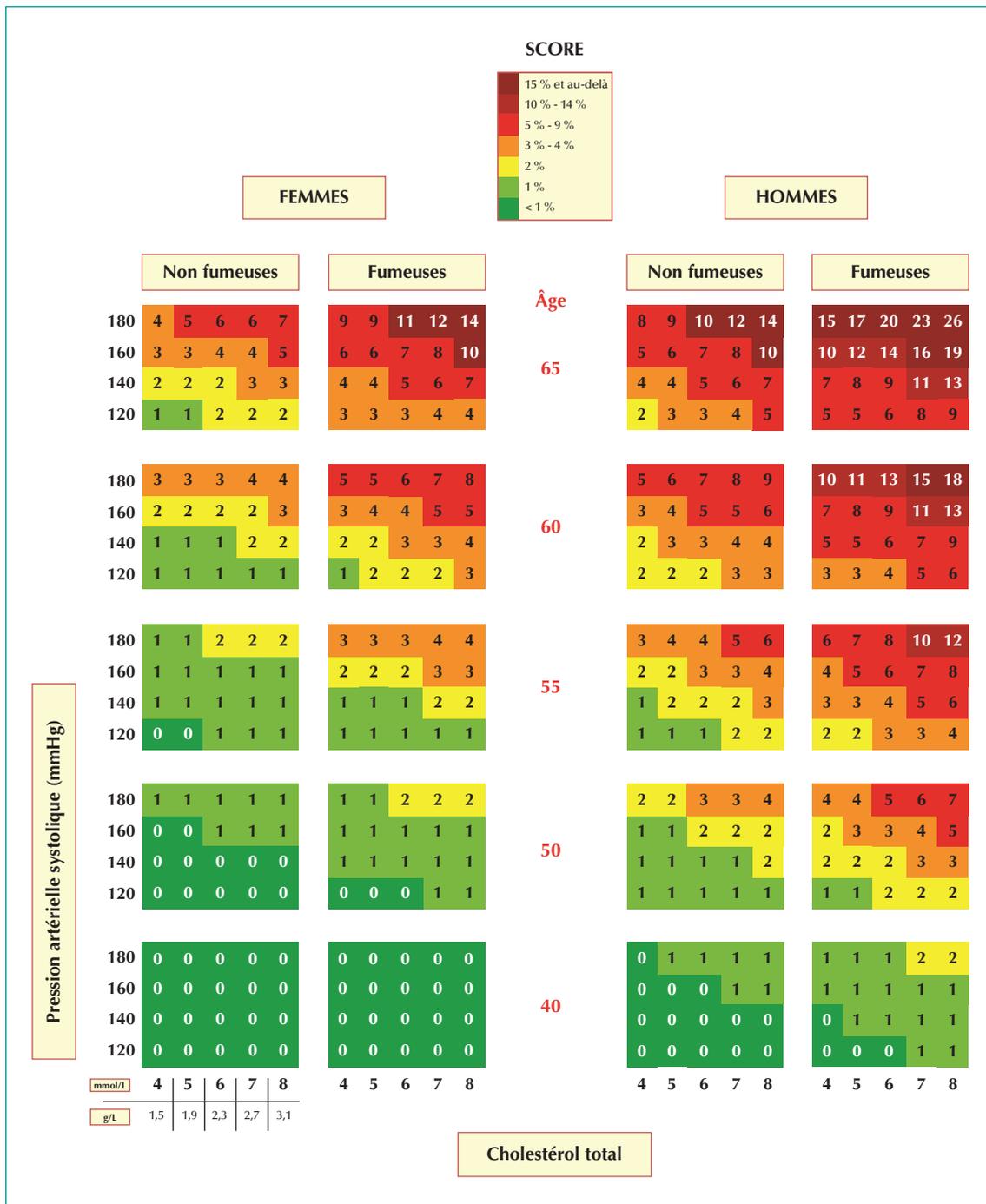
pour l'étude CARDS, de sept pour l'étude JUPITER et de deux pour l'étude ASCOT-LLA [25]. Le calcul du gain en termes d'événements non fatals, qui permettrait d'évaluer le bénéfice du traitement quant à la morbidité, n'est actuellement pas disponible. Même si toutes ces études vont dans le sens d'une réduction des événements cliniques avec un traitement par statines, leur bénéfice en prévention primaire apparaît modeste au niveau individuel. Ainsi est-il nécessaire de traiter des cohortes de grandes tailles pour éviter quelques événements (nombre de sujets à traiter [NNT, pour *number needed to treat*] important), reflétant une approche populationnelle opposée à une approche personnalisée. Il est important de souligner que toutes les études de prévention primaire ont utilisé des critères de jugement combinés, où des critères cliniquement « faibles » (revascularisation artérielle) étaient parfois considérés à équivalence, dans l'analyse, avec des critères « durs » (décès de cause cardiovasculaire) comme dans les études CARDS ou JUPITER. D'autre part, les études CARDS, ASCOT-LLA et JUPITER ont été interrompues prématurément avec moins de 500 événements, et ont par conséquent surestimé d'au moins 25 % le bénéfice du traitement par statine [26].

Des calculs mathématiques (*figure 12*) montrent que le gain d'espérance de vie procuré par un traitement préventif par statine n'est pas uniforme dans la population considérée à risque : plus de 90 % des patients n'en auraient aucun, et moins de 10 % en bénéficieraient donc [27]. Le traitement de populations à plus haut risque ne se traduit pas par une augmentation substantielle du gain moyen d'espérance de vie, mais par une augmentation de la proportion de patients qui en bénéficient (variant entre 2,9 et 9,9 %).

Tableau 2. Principales études randomisées de prévention secondaire.

Études de prévention secondaire	Molécules testées Durée moyenne de l'étude	Population LDL-C moyen (g/L) à l'enrôlement	Critère de jugement principal	Résultat principal	NNT/10 ans mortalité totale	NNT/10 ans IDM
4S	Simvastatine 20-40 mg vs placebo 5,4 ans	4 444 1,88	Mortalité totale	8 % vs 12 %, RRA -4 %, RRR -33 %	16	8
LIPID	Pravastatine 40 mg vs placebo 6,1 ans	9 014 1,50	Mortalité coronaire	6,4 % vs 8,3 %, RRA -1,9 %, RRR -24 %	20	21
CARE	Pravastatine 40 mg vs placebo 5 ans	4 159 1,39	IDM non fatal ou décès coronaire	10,2 % vs 13,2 %, RRA -3 %, RRR -24 %	62	21
MRC/BHF HPS	Simvastatine 40 mg vs placebo 5 ans	20 536 1,31	Mortalité totale	12,9 % vs 14,7 %, RRA -1,8 %, RRR -12 %	29	16
PROVE IT TIMI 22	Atorvastatine 80 mg vs pravastatine 40 mg 2 ans	4 162 1,06	Décès, IDM, AVC, angor instable, revascularisation coronaire	22,4 % vs 26,3 %, RRA -3,9 %, RRR -15 %	20	25
TNT	Atorvastatine 80 mg vs 10 mg 4,9 ans	10 001 0,98	Décès coronaire, IDM non fatal, arrêt cardiaque récupéré, AVC non fatal et fatal	3,7 % vs 4,8 %, RRA -1,1 %, RRR -24 %	-934	29
IDEAL	Atorvastatine 80 mg vs simvastatine 20 mg 4,8 ans	8 888 1,22	Décès coronaire, IDM non fatal, arrêt cardiaque récupéré	9,3 % vs 10,4 %, RRA -1,1 %, RRR -11 %	298	418
A to Z	simvastatine 80 mg Vs 20 mg 2 ans	4 497 1,11	Décès cardiovasculaire, IDM non fatal, syndrome coronaire aigu, AVC	14,4 % vs 16,7 %, RRA -2,3 %, RRR -14 % (NS)	161	67
IMPROVE-IT	Simvastatine 40 mg + ézétimibe 10 mg vs simvastatine 40 mg 6 ans	18 144 0,94	Décès cardiovasculaire, IDM non fatal, angor instable, revascularisation coronaire, AVC non fatal	32,7 % vs 34,7 %, RRA -2 %, RRR -6 %	-314	39

Les deux dernières colonnes indiquent le nombre moyen de sujets à traiter durant dix ans pour éviter un décès ou un infarctus du myocarde ; un signe négatif (-) signifie que le traitement est délétère (NNH : *number needed to be harmed*) sans que ce soit statistiquement significatif dans les études citées. IDM : infarctus du myocarde, AVC : accident vasculaire cérébral, RRA : réduction du risque absolu, RRR : réduction relative du risque, NS : non significatif

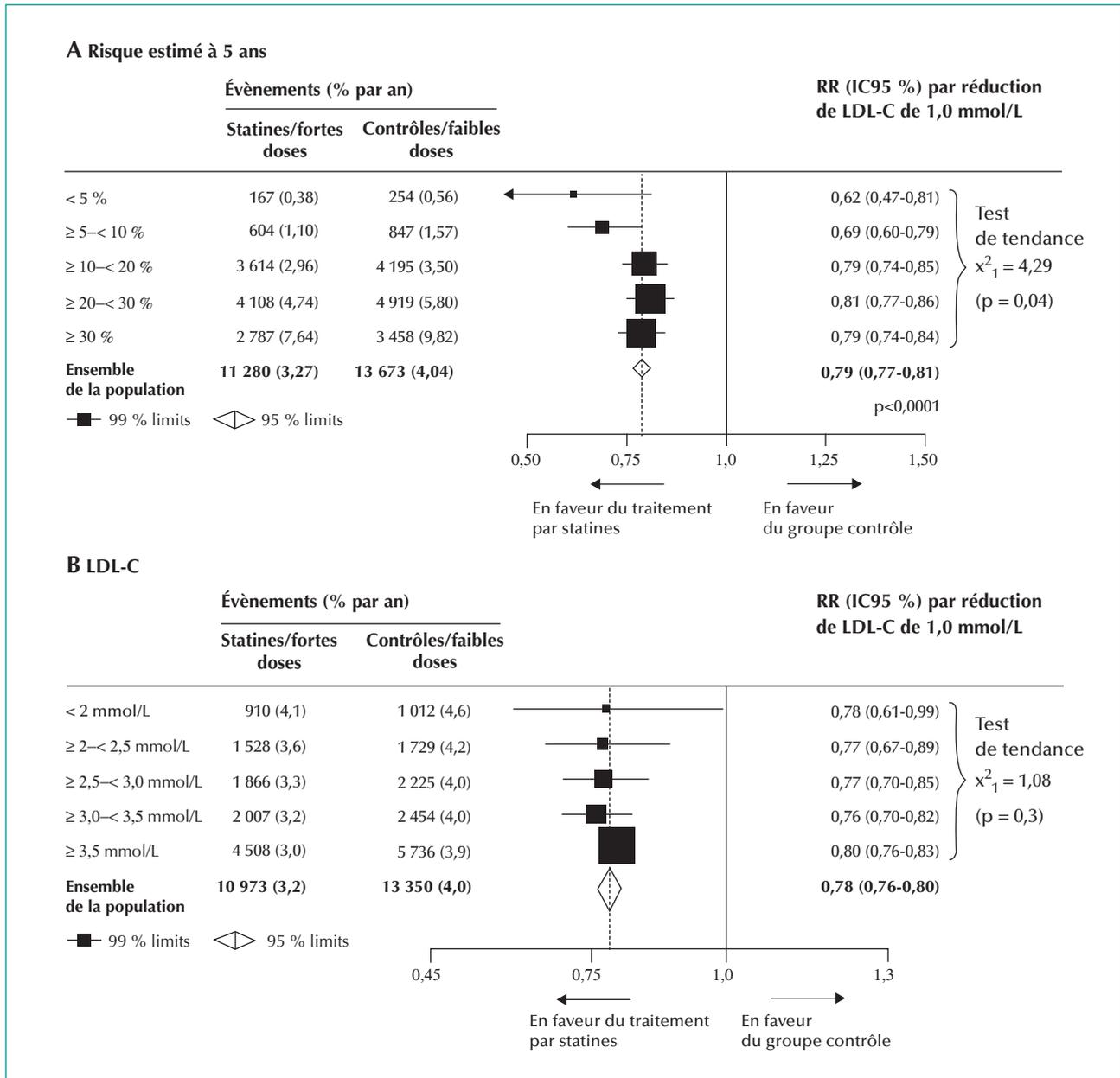


**Figure 13.** Table de SCORE : risque à dix ans de décès cardiovasculaire en fonction du sexe, de l'âge (40 à 65 ans), du statut tabagique, de la pression artérielle systolique et des concentrations de cholestérol total.

La Mayo Clinic a conçu un calculateur permettant de réellement partager la décision de traiter ou non avec le patient (non diabétique), en lui permettant de visualiser le bénéfice d'une statine<sup>2</sup>. À l'aube de la médecine

personnalisée, des études complémentaires et un accès aux données brutes des essais de l'industrie sont donc nécessaires pour affiner les résultats des essais randomisés (*industry driven data*) et identifier les patients qui bénéficient des statines en prévention primaire avec un risque d'effets indésirables acceptable (*cf. infra*). Par ailleurs, en

<sup>2</sup> <https://statindecisionaid.mayoclinic.org/index.php/statin/>



**Figure 14.** Graphes illustrant la méta-analyse d'essais de prévention primaire et secondaire en fonction du risque d'évènements cardiovasculaires et du taux de LDL-C [31].

examinant la fiche SCORE (recommandations 2016 de l'ESC et celles de la Haute Autorité de santé [HAS] de 2017), il est probablement beaucoup plus intéressant, sur un plan individuel et économique, d'inciter à interrompre une intoxication tabagique, de contrôler la pression artérielle et d'intensifier les règles hygiénodietétiques – ce qui permet, chez un homme âgé de 60 ans, fumeur, avec un CT de 1,9 g/L et une pression artérielle systolique > 140 mmHg (risque 5 %) de réduire son risque à 3 % (réduction relative du risque de 40 %) – que d'introduire

une statine (permettant de rassurer à tort le patient et le docteur avec une diminution relative du risque de 0 %) et dont le bénéfice net n'a pas été prospectivement évalué dans une population de fumeurs actifs [28, 29].

En prévention secondaire (tableau 2), le bénéfice des statines a quant à lui été démontré dès 1994, avec les résultats (toujours indisponibles malgré les propositions du *British Medical Journal*) de l'étude 4S chez des patients scandinaves coronariens à haut risque (près de 75 % de patients fumeurs ou ex-fumeurs avec un LDL-C moyen de

1,9 g/L) puis, en 1998, avec l'étude LIPID. Il est intéressant de noter que dans l'étude 4S, débutée à la fin des années 1980, seuls 37 % des patients recevaient un traitement par aspirine et 8 % avaient bénéficié d'une revascularisation myocardique ; la reproductibilité de cette étude peut donc être remise en question. La traduction de ces résultats en termes de gain d'espérance de vie au terme des études (cinq à six ans de suivi moyen) est de vingt-sept jours en moyenne pour l'étude 4S et vingt-deux jours pour l'étude LIPID [25]. Les fortes doses d'atorvastatine après un IDM (*lower is better*) sont justifiées par les résultats de l'étude PROVE IT TIMI 22 publiée en 2004 (réduction relative du risque de 15 % pour le critère de jugement combiné) ; il faut néanmoins souligner l'absence de bénéfice dans le sous-groupe des patients dont le LDL-C est inférieur à 1,25 g/L (valeur de P significative pour l'interaction). Les études TNT, IDEAL et A-to-Z ont comparé les fortes doses et les faibles doses de statines et montré des effets modestes (réduction du risque absolu de l'ordre de 1 %) ou non significatif (A-to-Z). Il est intéressant de souligner que l'analyse en sous-groupes de l'étude Medical Research Council/British Heart Foundation *heart protection study* (MRC/BHF HPS) ne met pas en évidence de différence d'efficacité entre les patients avec une baisse importante du LDL durant la période de *run in* et ceux avec une baisse modeste ou intermédiaire plaçant pour des effets potentiellement pléiotropes des statines et non pour le *lower is better*. L'intensification du traitement par statines par l'adjonction d'ézetimibe est justifiée par une réduction relative du risque du critère combiné de 6 % statistiquement significative (mais cliniquement peu pertinente) de l'étude IMPROVE-IT. Le registre israélien de Leibowitz *et al.* [30] n'a pas montré de bénéfice de la réduction du LDL-C  $\leq 70$  mg/dL (hazard ratio [HR] : 1,02 ; 95%CI : 0,97-1,07), mais un gain entre les cibles 70,1-100 mg/dL *versus* 100,1-130 mg/dL (HR : 0,89 ; 95%CI, 0,84-0,94 ;  $P < 0,001$ ).

La *figure 13* illustre la méta-analyse des essais de prévention primaire et secondaire [31] démontrant un bénéfice constant en faveur d'un traitement par statine ; néanmoins celui-ci doit être interprété en fonction du risque de base :

- pour un risque d'événements cardiovasculaires combinant événements coronariens fatals et non fatals, AVC, revascularisation coronaire  $< 5$  % à cinq ans, on obtient une réduction de 38 % (RR : 0,62) et un NNT de  $100/(0,56-0,38) = 555/\text{an}$ ,

- pour un risque d'événements  $> 30$  %, on obtient une réduction de 21 % (RR : 0,79) et un NNT de  $100/(9,82-7,64) = 46/\text{an}$  (*figure 14*).

Le même raisonnement s'applique pour le taux de LDL-C avec un NNT de 200/an ( $100/(4,6-4,1)$ ) et une réduction du risque de 22 % pour un LDL-C  $< 2$  mmol/L (ou 0,77 g/L) *versus* un NNT de 111/an ( $100/(3,9-3)$ ) et une réduction du risque de 20 % pour un LDL-C  $> 3,5$  mmol/L

(1,35 g/L) [31]. Cette méta-analyse illustre à nouveau l'intérêt clinique du NNT, plus pertinent que la réduction du RR, laquelle est d'autant plus importante – et donc impressionnante pour le clinicien qui reçoit l'information marketing – que le risque absolu est faible et que donc le bénéfice individuel d'une prescription de statine devient aléatoire.

## Bénéfice des statines dans des populations spécifiques

Le bénéfice de l'atorvastatine dans la prévention des AVC ischémiques a été évalué dans l'étude SPARCL. Après un suivi moyen de près de cinq ans, 265 patients (11,2 %) sous atorvastatine 80 mg/j et 311 (13,1 %) sous placebo ont présenté un AVC fatal ou non fatal (réduction absolue de 2,2 % ou relative de 17 % ;  $P = 0,03$  ; NNT : vingt-cinq sur dix ans). La méta-analyse Cochrane conclut à un bénéfice marginal du traitement par statine dans la prévention secondaire des accidents ischémiques cérébraux (OR : 0,88, 95%IC : 0,77-1,0) [32]. Le bénéfice des statines n'est pas établi chez les patients hémodialysés chroniques (résultats négatifs des essais 4D et AURORA), insuffisants cardiaques (résultats négatifs des études CORONA et GISSI HF) ni chez ceux porteurs d'une sténose aortique – qui, par définition, ont une forte prévalence de maladie coronaire (résultats négatifs tant sur les événements valvulaires que coronaires des études SALTIRE (pour *Scottish aortic stenosis and lipid lowering trial, impact on regression*), SEAS (pour *simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis*), ASTRONOMER (pour *aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin*)). Les données les plus robustes concernant l'important contingent de patients porteurs d'une artérite des membres inférieurs proviennent de l'analyse de sous-groupe (6 748 patients) de l'étude MRC/BHF-HPS qui suggère à la fois une réduction des événements cardiovasculaires combinés (IDM, décès coronaire, AVC, revascularisation) avec une réduction relative du risque de 22 % (26,4 *versus* 32,7 %, NNT = 16) avec la simvastatine 40 mg sur une durée moyenne de suivi de cinq ans et une réduction des événements vasculaires périphériques (amputations, revascularisation non coronaire, chirurgie d'anévrisme ou décès d'origine vasculaire périphérique) de 16 % (4,7 *versus* 5,5 %, NNT = 125) ; les données sur la mortalité totale (critère primaire de l'étude princeps) et vasculaire ne sont pas détaillées [33]. Les personnes âgées ( $> 75$  ans) ont été très peu évaluées et, par conséquent, les preuves d'efficacité sont faibles dans cette population, avec une seule étude spécifique (PROSPER : 5 804 patients âgés entre 70 et 82 ans dont près de la moitié en prévention secondaire randomisés pravastatine 40 mg *versus* placebo avec un suivi moyen de 3,3 ans : NNT de 163 pour la mortalité totale et de 18 pour la survenue d'un



**Figure 15.** Bilan biologique à l'admission d'un patient coronarien âgé de 75 ans présentant une troisième récurrence de syndrome coronaire aigu mais aussi une insuffisance rénale chronique (DFG 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)



**Figure 16.** Figure illustrant le concept de maladies de civilisation. [« La sédentarité est un nouveau tabagisme. – À l'inverse des médicaments, les règles hygiéno-diététiques ne procurent que du bénéfice sans effet secondaire »].

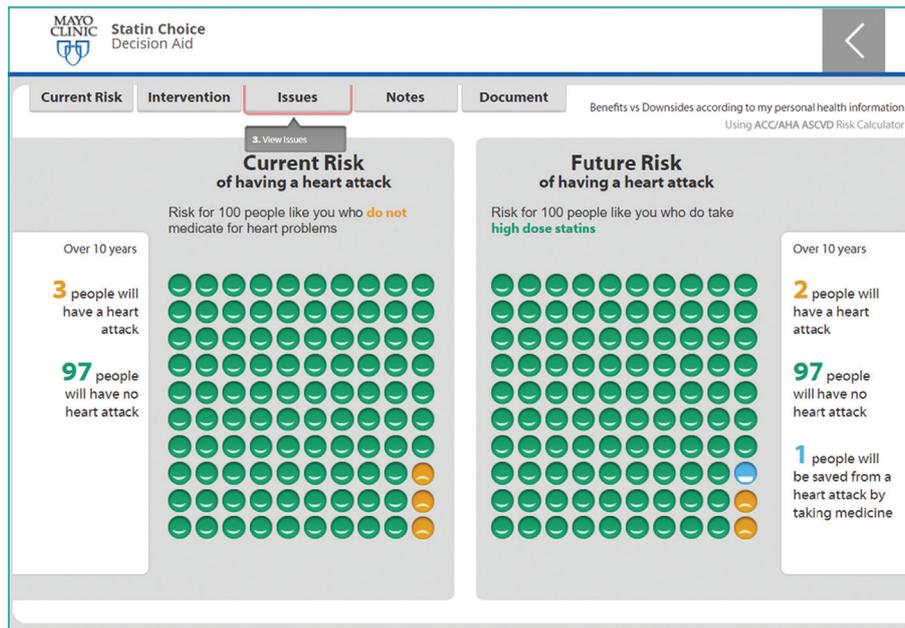
IDM sur dix ans). De plus, ces patients se présentent souvent dans la vie réelle avec de multiples comorbidités et une polymédication avec un risque accru d'interactions médicamenteuses. Une analyse post-hoc de ALLHAT-LLT suggère une tendance vers une augmentation de la mortalité chez les patients âgés de plus de 75 ans avec un HR de 1,34 (95%IC, 0,98-1,84 ; P = 0,07) [34]. L'ACC/AHA recommande de ne pas utiliser de fortes doses de statines chez les sujets de plus de 75 ans [35]. Que ce soit en prévention primaire ou secondaire, l'approche quantité de vie *versus* qualité de vie doit être prise en compte dans la décision thérapeutique lorsqu'un traitement par statine visant à réduire un risque de quelques pour cent à cinq ans est initié chez les sujets octogénaires ou cancéreux (risque accru d'interactions médicamenteuses). L'étude australienne en cours STAREE (pour *a clinical trial of statin therapy for reducing events in the elderly*, ClinicalTrials.gov NCT02099123) randomisant 18 000 sujets sains âgés de plus de 70 ans atorvastatine 40 mg *versus* placebo devrait répondre à de nombreuses questions. En cas de tabagisme, l'arrêt du tabac permet de réduire le risque de décès de plus de 40 % alors que le bénéfice des statines chez les patients fumeurs actifs n'a pas été éva-

lué de façon prospective [28, 29]. Il est intéressant, d'un point de vue médico-économique, de souligner l'absence de relation statistique entre l'augmentation de l'utilisation des statines dans divers pays européens (comprise entre + 121 % en Belgique et + 1 263 % au Danemark) entre 2000 et 2012 et la réduction de la mortalité coronaire (variant entre -25,9 % en Italie et -57,9 % au Danemark) [36].

## Effets indésirables

La survenue d'effets indésirables sous statines doit faire diminuer la dose administrée, voire interrompre le traitement, et bien sûr intensifier les règles hygiéno-diététiques. Comme pour tout médicament, il est important d'être vigilant aux interactions médicamenteuses<sup>3</sup>. Des troubles musculaires sous statine (dont la fréquence, de 10 à 20 %, sont actuellement débattue, car probablement sous-estimée dans les essais thérapeutiques et surestimée

<sup>3</sup> <https://pharmacomedicale.org/medicaments/specialites/item/statines>



**Figure 17.** Prédiction du risque sans et avec statine à forte dose à l'aide du logiciel d'aide à la décision de la Mayo Clinic (<https://statindecisionaid.mayoclinic.org/>).

dans les registres ouverts du fait de l'effet nocebo) conduisant à un arrêt de l'exercice physique sont délétères sur la qualité de vie et, potentiellement, sur la quantité de vie. La survenue d'une myosite nécrosante auto-immune excessivement invalidante est fort heureusement très rare. Une augmentation de l'incidence de diabète (environ un cas pour 100 patients traités durant cinq ans) a pu être documentée surtout avec les fortes doses de statines<sup>4</sup>. La prescription de statines à des patients porteurs d'une hépatopathie doit être prudente. Chez les patients alcooliques, il semble préférable de traiter d'abord l'alcoolisme avant de discuter un traitement par statines en raison de l'hépatotoxicité médicamenteuse potentielle. Plusieurs études suggèrent que, paradoxalement, les statines favorisent les calcifications coronaires [37-39]. De même, les données de la cohorte MESA suggèrent que l'usage d'hypolipémiants est associé à la progression des calcifications de l'aorte thoracique, tout comme le tabagisme actif ou le diabète [40]. Le processus de calcification vasculaire est un phénomène actif lié à l'inflammation. Les calcifications coronaires détectées par imagerie (score calcique d'Agatston > 400 unités Hounsfield) sont, d'un point de vue épidémiologique, corrélées avec la mortalité et les événements coronaires [41]. La progression des calcifications (> 15%) semble être un indicateur d'événements cardiovasculaires [42]. Cette progression apparaît plus importante chez les patients diabétiques que chez des

sujets non diabétiques et corrélée à la mortalité toute cause [43]. L'hypothèse avancée concernant l'effet promoteur des calcifications par les statines serait un effet stabilisant sur la plaque d'athérome dans laquelle les microcalcifications confluent en macrocalcifications. D'autres études sont nécessaires pour élucider ce paradoxe [37-40]. Une étude rétrospective (43 438 patients traités en prévention primaire avec analyse complémentaire par score de propension) suggère une augmentation du risque de dysfonction rénale aiguë (+ 30 %) et chronique (+ 36 %) sur un suivi de plus de huit ans [44] ; des études complémentaires randomisées avec un suivi à long terme sont donc nécessaires pour élucider ce signal de pharmacovigilance. Enfin, une étude de cohorte (60 455 patients, âge moyen 47 ans) avec analyse de propension (6 728 avec statine *versus* 6 728 sans statine) suggère qu'un traitement par statine pendant une durée moyenne de 3,7 années est associé à des pathologies rachidiennes (spondylosis, maladies du disque intervertébral...) avec un odds ratio de 1,27 (IC95% 1,19-1,36 ; NNTH 17) [45].

### Quel est l'impact d'un arrêt prématuré d'un traitement par statine ?

L'impact pronostique de l'interruption prématurée (à six mois) des statines, liée à leur médiatisation négative, a été évalué au Danemark par Børge Grønne Nordestgaard [46]. L'évaluation a utilisé un score de propension intégrant un nombre limité de facteurs comme l'âge, le sexe,

<sup>4</sup> <http://www.thennt.com/nnt/statins-for-heart-disease-prevention-without-prior-heart-disease/>

le diabète ou les antécédents de maladie cardiovasculaire, mais non d'autres facteurs de risque comme le tabagisme ou l'hypertension artérielle [46]. À dix ans, un surrisque de mortalité cardiovasculaire de 1,1 % (10,6-9,5 % ou +18 % en RR ou NNH 910/an) et d'IDM de 1,9 % (9,9-8 % ou +26 % ou NNH 530/an) était observé. En d'autres termes, la probabilité de ne pas faire un IDM est de 90,1 % après arrêt des statines *versus* 92 % en cas de poursuite du traitement par statine, et celle de ne pas décéder de cause cardiovasculaire de 89,4 % en cas d'arrêt prématuré, *versus* 90,5 % [46]. Il est regrettable que l'impact sur la mortalité totale (disponible dans la base de données puisque la mortalité spécifiquement vasculaire était détaillée) n'ait pas été publié par ces auteurs, ni l'impact d'un arrêt concomitant d'un traitement par antiagrégant plaquettaire, ni la différenciation prévention primaire *versus* prévention secondaire.

### Conclusion

En conclusion, et contrairement à ce qui a été avancé par certains leaders d'opinions [1], les antibiotiques, en permettant la guérison des pneumonies à pneumocoques, des septicémies à *Escherichia coli* ou des méningites à méningocoques, ont davantage augmenté l'espérance de vie que l'introduction des statines dans le traitement des maladies cardiovasculaires [25]. La relation LDL-C maladie coronaire est loin d'être univoque (figure 15).

Idéalement, une activité physique régulière, une nutrition équilibrée (réduction des apports en sucres, suppression des acides gras trans technologiques, augmentation des apports en fibres, réduction des apports en sel) et l'absence de tabagisme permettraient d'éviter 83 % des maladies coronaires, 91 % des diabètes de type 2 et 71 % des cancers coliques [47]. La prise en charge quasi exclusivement pharmacologique des facteurs de risque cardiovasculaire contribuant au déficit abyssal des systèmes de santé occidentaux, cherche à pallier de façon largement imparfaite des troubles du comportement au prix d'effets indésirables (iatrogénie) eux-mêmes sources de morbidité (figure 16). La prescription d'une statine en prévention primaire peut même provoquer des effets inverses de ceux escomptés, en démotivant les patients à suivre les règles hygiéno-diététiques, et en les conduisant ainsi vers l'obésité et la sédentarité [48], voire à poursuivre leur intoxication tabagique. Les pouvoirs publics commencent seulement, et « timidement », à prendre en compte l'importance des mesures non médicamenteuses ; activité physique et sport peuvent désormais figurer sur l'ordonnance des malades chroniques (diabète, hypertension artérielle, obésité, etc.) grâce à un amendement de la loi santé avec des modalités à préciser.

Les médecins pourraient, collectivement, exiger l'ouverture des bases de données brutes aux chercheurs

indépendants (Cochrane, *British Medical Journal*<sup>5</sup>, etc.) afin d'identifier les groupes de patients qui bénéficieraient le plus des thérapeutiques hypolipémiantes, afin d'évoluer d'un traitement « statistique » vers une médecine personnalisée, dite de précision [49, 50]. Les données appartiennent surtout aux patients qui, bénévolement, en encourageant des risques, se sont portés volontaires pour être randomisés et ainsi contribuer aux progrès scientifiques visant à améliorer les traitements des patients de l'avenir et pas seulement pour le bénéfice des actionnaires des compagnies pharmaceutiques. Récemment, Pfizer publiait un communiqué concernant un anticorps anti-PCSK9, où l'on pouvait lire : « *les données cliniques montrent qu'il est peu probable que ce nouveau médicament apporte une valeur ajoutée aux patients, aux médecins ou aux actionnaires* ».

### Épilogue

Après avoir longuement discuté sur les facteurs de risque cardiovasculaire et les bénéfices attendus des traitements hypolipémiantes à l'aide du logiciel de la Mayo Clinic (figure 17) permettant de visualiser une baisse de 1 % (2 % *versus* 3 %) des événements cardiovasculaires à dix ans avec une dose journalière de 80 mg d'atorvastatine (ou *a contrario* un risque de 98 % ne pas faire un événement avec une statine *versus* un risque 97 % en l'absence de statine), la patiente décide de poursuivre les règles hygiéno-diététiques seules.

**Liens d'intérêts :** Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

### Références

1. Roberts WC. The underused miracle drugs: the statin drugs are to atherosclerosis what penicillin was to infectious disease. *Am J Cardiol* 1996 ; 78(3) : 377-8.
2. Anitschkow N. Über die veränderungen der kaninchen aorta bei experimenteller Cholesterinsteatose. *Beitr Pathol Anat* 1913 ; 56 : 379-404.
3. Kern Jr. F. Normal plasma cholesterol in an 88-year-old man who eats 25 eggs a day. Mechanisms of adaptation. *N Engl J Med* 1991 ; 324(13) : 896-9.
4. Alexander DD, Miller PE, Vargas AJ, Weed DL, Cohen SS. Meta-analysis of egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke. *J Am Coll Nutr* 2016 ; 35(8) : 704-16.
5. de Souza RJ, Mente A, Cozma AI, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2015 ; 351 : h3978.

<sup>5</sup> <http://www.bmj.com/campaign/statins-open-data>

6. Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, *et al.* Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. *JAMA Intern Med* 2014 ; 174 : 516-24.
7. Keys A. Atherosclerosis: a problem in newer public health. *J Mt Sinai Hosp N Y* 1953 ; 20 : 118-39.
8. Yerushalmy J, Hilleboe HE. Fat in the diet and mortality from heart disease; a methodologic note. *N Y State J Med* 1957 ; 57 : 2343-54.
9. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med* 1979 ; 90 : 85-91.
10. Dehghan M, Mente A, Zhang X, *et al.* Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2017 ; 390(10107):2050-62. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32252-3.
11. Martin MJ, Browner WS, Hulley SB, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1986 ; 2 : 933-6.
12. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, *et al.* Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 2008 ; 372 : 224-33.
13. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1987 ; 257 : 2176-80.
14. Bathum L, Depont Christensen R, Engers Pedersen L, Lyngsie Pedersen P, Larsen J, Nexøe J. Association of lipoprotein levels with mortality in subjects aged 50+ without previous diabetes or cardiovascular disease: a population-based register study. *Scand J Prim Health Care* 2013 ; 31 : 172-80.
15. Sniderman AD, Islam S, McQueen M, *et al.* Age and cardiovascular risk attributable to apolipoprotein B, low-density lipoprotein cholesterol or non-high-density lipoprotein cholesterol. *J Am Heart Assoc* 2016 ; 5(10) : e003665.
16. Ravnskov U, Diamond DM, Hama R, *et al.* Lack of an association or an inverse association between low-density lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. *BMJ Open* 2016 ; 6 : e010401.
17. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007 ; 370 : 1829-39.
18. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High-density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Med* 1977 ; 62(5) : 707-14.
19. Bowe B, Xie Y, Xian H, Balasubramanian S, A Zayed M, Al-Aly Z. High-density lipoprotein cholesterol and the risk of all-cause mortality among U.S. veterans. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 ; 11 : 1784-93.
20. Ko DT, Alter DA, Guo H, *et al.* High-density lipoprotein cholesterol and cause-specific mortality in individuals without previous cardiovascular conditions: the CANHEART study. *J Am Coll Cardiol* 2016 ; 68(19) : 2073-83.
21. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J* 2017 ; 38(32) : 2478-86.
22. Getz L, Sigurdsson JA, Hetlevik I, Kirkengen AL, Romundstad S, Holmen J. Estimating the high risk group for cardiovascular disease in the Norwegian HUNT 2 population according to the 2003 European guidelines: modelling study. *BMJ* 2005 ; 331 : 551.
23. Jones DS, Greene JA. The decline and rise of coronary heart disease: understanding public health catastrophism. *Am J Public Health* 2013 ; 103(7) : 1207-18.
24. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2015: epidemiological update. *Eur Heart J* 2015 ; 36 : 2673-4.
25. Kristensen ML, Christensen PM, Hallas J. The effect of statins on average survival in randomised trials, an analysis of end point postponement. *BMJ Open* 2015 ; 5(9) : e007118.
26. Bassler D, Briel M, Montori VM, *et al.* Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA* 2010 ; 303 : 1180-7.
27. Finegold JA, Shun-Shin MJ, Cole GD, *et al.* Distribution of lifespan gain from primary prevention intervention. *Open Heart* 2016 ; 3 : e000343. doi: 10.1136/openhrt-2015-000343.
28. Guerbaai RA, Ennezat PV. Benefits of statin therapy in current smokers: need for stronger evidence. *Arch Cardiovasc Dis* 2016 ; 109(5) : 370-1.
29. Ennezat PV, Guerbaai RA. Real clinical significance of statin cessation after adjustment for smoking persistence and antiplatelet treatment discontinuation. *J Am Coll Cardiol* 2017 ; 70(5) : 684-5.
30. Leibowitz M, Karpati T, Cohen-Stavi CJ, *et al.* Association between achieved low-density lipoprotein levels and major adverse cardiac events in patients with stable ischemic heart disease taking statin treatment. *JAMA Intern Med* 2016 ; 176(8) : 1105-13.
31. Ridker PM. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. *Lancet* 2014 ; 384 : 607-17.
32. Manktelow BN, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 ; (3) : CD002091.
33. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007 ; 45(4) : 645-54.
34. Han BH, Sutin D, Williamson JD, *et al.* Effect of statin treatment vs usual care on primary cardiovascular prevention among older adults. The ALLHAT-LLT randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017 ; 177(7) : 955-65.
35. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, *et al.* 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014 ; 129(25 Suppl. 2) : S1-45.
36. Vancheri F, Backlund L, Strender L-E, Godman B, Wettermark B. Time trends in statin utilisation and coronary mortality in Western European countries. *BMJ Open* 2016 ; 6(3) : e010500.
37. Henein M, Granåsen G, Wiklund U, *et al.* High dose and long-term statin therapy accelerate coronary artery calcification. *Int J Cardiol* 2015 ; 184 : 581-6.

38. Nakazato R, Gransar H, Berman DS, *et al.* Statins use and coronary artery plaque composition: results from the International Multicenter CONFIRM Registry. *Atherosclerosis* 2012 ; 225 : 148-53.
39. Puri R, Nicholls SJ, Shao M, *et al.* Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression. *J Am Coll Cardiol* 2015 ; 65(13) : 1273-82.
40. Youssef G, Guo M, McClelland RL, *et al.* Risk factors for the development and progression of thoracic aorta calcification: the multiethnic study of atherosclerosis. *Acad Radiol* 2015 ; 22 : 536-45.
41. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004 ; 291(2) : 210-5.
42. Raggi P, Callister TQ, Shaw LJ. Progression of coronary artery calcium and risk of first myocardial infarction in patients receiving cholesterol-lowering therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 ; 24 : 1272-7.
43. Kiramijyan S, Ahmadi N, Isma'eel H, *et al.* Impact of coronary artery calcium progression and statin therapy on clinical outcome in subjects with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2013 ; 111(3) : 356-61.
44. Acharya T, Huang J, Tringali S, Frei CR, Mortensen EM, Mansi IA. Statin use and the risk of kidney disease with long-term follow-up (8.4-year study). *Am J Cardiol* 2016 ; 117(4) : 647-55.
45. Makris UE, Alvarez CA, Wei W, Mortensen EM, Mansi IA. Association of statin use with risk of back disorder diagnoses. *JAMA Intern Med* 2017 ; 177 : 1044-6.
46. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J* 2016 ; 37 : 908-16.
47. Rimm EB, Stampfer MJ. Diet, lifestyle, and longevity – the next steps? *JAMA* 2004 ; 292 : 1490-2.
48. Sugiyama T, Tsugawa Y, Tseng CH, Kobayashi Y, Shapiro MF. Different time trends of caloric and fat intake between statin users and nonusers among US adults: gluttony in the time of statins? *JAMA Intern Med* 2014 ; 174 : 1038-45.
49. Redberg RF, Katz MH. Statins for primary prevention: the debate is intense, but the data are weak. *JAMA* 2016 ; 316 : 1979-81.
50. Ennezat PV, Cosgrove S, Bouvaist H, *et al.* From evidence-based medicine to personalized medicine, with particular emphasis on drug-safety monitoring. *Arch Cardiovasc Dis* 2017 ; 110(6-7) : 413-9.

## Take-home messages

- La maladie athéromateuse est complexe et encore largement incomprise : le cholestérol est l'un des acteurs de cette maladie parmi de nombreux autres. La quantité de LDL-C ne détermine pas à elle seule le risque, et d'autres paramètres comme le ratio apoB/apoA1, la qualité des particules de LDL-C (type B *versus* type A), le niveau d'inflammation artérielle ou le taux de Lp(a) qui permettent de l'affiner.

- Sur les données épidémiologiques, un taux sérique de cholestérol spontanément bas ne témoigne pas forcément d'un bon pronostic en termes de mortalité toutes causes.

- En prévention primaire, la décision d'introduire un traitement journalier doit être prise en concertation avec le patient (*shared decision*) ; les autres facteurs de risque cardiovasculaire doivent être identifiés et corrigés lorsqu'ils sont modifiables. Une information sur les symptômes de la maladie coronaire et en particulier sur ceux de l'IDM devrait être régulièrement délivrée au niveau de la population.

- Les statines sont indiquées en prévention secondaire en raison d'un effet bénéfique (statistiquement significatif avec une réduction constante du risque relatif dans les diverses méta-analyses quel que soit le taux de cholestérol, mais avec cependant une diminution du risque absolu lorsque le LDL-C de base diminue), sur la morbidité dans la mesure où la survenue d'effets indésirables n'altère pas la qualité de vie et, bien sûr, sans oublier les autres éléments de la prise en charge comme l'arrêt du tabac qui joue un rôle majeur sur l'amélioration du pronostic des patients (réduction de près de 50 % des événements cardiovasculaires) ou la prise en charge active d'une dépression ou d'un syndrome métabolique. L'adhérence aux autres traitements incluant antiagrégants plaquettaires, bêtabloquant et inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone en cas de dysfonction ventriculaire gauche et/ou hypertension artérielle doit être bien contrôlée ; le bénéfice des centres de réadaptation cardiovasculaire doit être souligné.

- Normaliser le cholestérol chez un patient atteint d'une hypercholestérolémie sévère est crucial et parfois vital ; réduire le cholestérol chez la plupart d'entre nous permet de retarder les événements cardiovasculaires de quelques semaines en moyenne.

- Les gains modestes en termes d'espérance de vie médiane ou de NNT obtenus avec un traitement par statines devraient susciter des études complémentaires afin d'identifier et de traiter les patients qui ont le plus de chance de tirer bénéfice des statines et, à l'inverse, d'identifier les patients qui ne bénéficieraient pas de cette thérapeutique et/ou des fortes doses de statines.

- Prescrire une statine à un sujet âgé de plus de 80 ans, un patient hémodialysé, insuffisant cardiaque, fumeur actif, porteur d'une hépatopathie ou d'une sténose aortique dégénérative n'est fondé sur aucune preuve d'efficacité. Comme pour toute molécule, il est important d'étudier les interactions médicamenteuses potentielles et particulièrement en cas de polymédication.

- Des essais à long terme, malheureusement non disponibles (comme pour de nombreuses molécules), seraient importants pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de cette classe thérapeutique.

- Vingt-quatre ans après la publication de 4S, les données de l'essai randomisé ne sont toujours pas disponibles pour une réanalyse indépendante ; de façon surprenante, la majorité des industriels n'ont pas répondu ou ont décliné la proposition de *data sharing* du *British Medical Journal*. Pour exemple, une analyse de l'efficacité d'un traitement par statine chez les patients fumeurs actifs serait essentielle pour les patients, les cliniciens et les États. Une évolution vers une charte de partenariat entre industriels, associations de patients et médecins paraît nécessaire en ouvrant leurs bases de données et en finançant en priorité la recherche pour les patients par rapport aux actionnaires.

## Pour en savoir plus

Agence nationale de sécurité sanitaire, alimentation, environnement, travail (Anses). *Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras*. Maisons-Alfort : Anses, 2011.

Afssa. *Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa). Afssa sur l'estimation des apports en acides gras trans de la population française*. Maisons-Alfort : Afssa, 2009.