

Jean-Pierre Vallée

Rédacteur en chef
de *Médecine***Mots clés :**

dyslipidémies ;

inhibiteurs de

l'hydroxyméthylgluta-
ryl-CoA réductase ;

prévention primaire

[*Hydroxymethylgluta-
ryl-CoA Reductase**Inhibitors;**Dyslipidemias;**Primary Prevention*]

Avis de tempête sur les statines ?

« En faisant la guerre au cholestérol, on se trompe de combat, on se fait la guerre à soi-même et surtout on se détourne des vrais problèmes que nous devons affronter pour vraiment nous protéger des maladies cardiovasculaires » [1].

Citer Michel de Lorgeril n'est pas une provocation de ma part, ni l'affirmation d'une quelconque « Vérité », mais une incitation à la réflexion sur la seule base des données factuelles dont nous disposons¹. La « doctrine » aujourd'hui largement dominante, celle de la nocivité du cholestérol, repose sur un trépied fondateur :

– Le cholestérol est l'un des principaux facteurs de risque « modifiables » du risque cardiovasculaire.

– Il est donc essentiel de le dépister « dès que raisonnable » (il y a discussion sur ce *quand*), pour le ramener au plus tôt dans les « normes » (deuxième point de discussion).

– Les statines sont la meilleure réponse actuelle au risque. L'objectif est d'abaisser au plus bas la fraction LDL du cholestérol, considérée comme dangereuse pour le système cardiovasculaire (« *The lower the better* »), le HDL-C jouant plutôt le rôle du « bon » dans cette histoire.

On entend peu les contradicteurs de ce trépied. Mais peut-on pour autant conclure ? D'une part, la tonitruante publication du livre de Philippe Even (« la vérité sur le cholestérol ») fait grand tapage, après celle du « guide des 4 000 médicaments utiles, inutiles, ou dangereux » ; d'autre part, l'équipe de la *Cochrane Collaboration*, qui avait publié en 2011 une méta-analyse incitant à la méfiance envers l'usage des statines en prévention primaire la met à jour en 2013² et conclut cette fois l'inverse : « *des réductions de la mortalité toutes causes, des événements vasculaires majeurs et du taux de revascularisations ont été*

observées sans excès d'effets adverses chez des patients a priori sans maladie cardiovasculaire, traités par statines » [2].

Risque cardiovasculaire et cholestérol

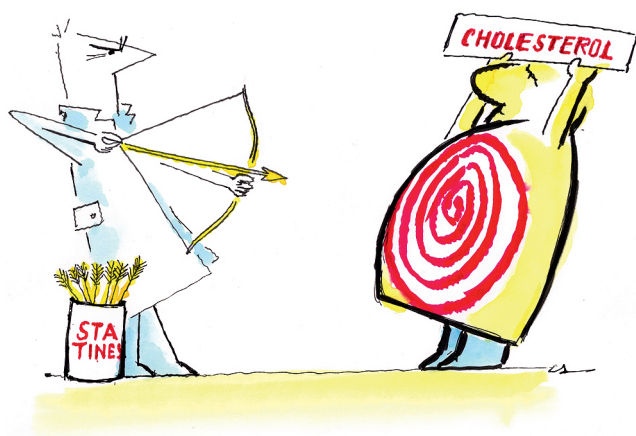
Le risque cardiovasculaire est indéniablement l'une des causes majeures de décès dans le monde entier. De nombreuses études d'observation ont constaté la relation entre ce risque et le taux de LDL-cholestérol. Tout aussi nombreuses sont celles qui ont montré l'intérêt d'une prise en charge – médicamenteuse ou non – même ou surtout avant toute manifestation clinique. Les recommandations internationales, françaises comprises³, fondées sur cet argument épidémiologique, déterminent des *seuils* d'intervention thérapeutique et des *cibles* à atteindre.

Et pourtant... Relation n'est pas cause. L'épidémiologie montre encore que les facteurs de risque cardiovasculaire considérés comme modifiables – tabagisme, HTA et dyslipidémies – n'interviennent qu'à la marge pour ce qui est du risque individuel, bien après les 80 % liés à l'âge et au sexe [4]. Sniderman et Furberg ne sont pas des irréductibles du non aux statines, comme le prouve la suite de leur publication, mais ont seulement repris des données connues : par exemple, chez les femmes de la cohorte de Framingham, le risque de décès dépend de l'âge et du sexe seuls pour les 3/4 (facteur 0,750) ; la pression artérielle systolique et le tabagisme augmentent un peu le risque (facteur 0,791), le LDL ne joue que sur la 3^e décimale (facteur 0,796)... Ainsi, en dehors de l'âge et du sexe, les facteurs

1. Il faut préciser d'emblée que de Lorgeril n'est pas un scientifique excentrique entêté isolé dans sa croyance « anti ». Sur le site THINCS (**T**he **I**nternational **N**etwork of **C**holesterol **S**keptics) est publiée la liste d'une centaine de scientifiques de diverses disciplines et pays convaincus comme lui que le cholestérol n'est pas nécessairement le « terroriste » qu'il faudrait éradiquer. Si excentricité il y a, elle est partagée.

2. Cette méta-analyse fera l'objet d'un prochain commentaire du mois dans la revue.

3. L'essentiel de ces recommandations est résumé dans un argumentaire récent de la HAS [3].



de risque cardiovasculaire modifiables classiques n'interviennent que très modestement. Toute tentative de prévention serait-elle vouée à l'échec ? Hypothèse pessimiste, heureusement infirmée par les études d'observation. La seule réponse logique à cette énigme est que le lien de causalité (dans une proportion qui reste à déterminer) dépend surtout du temps d'exposition : plus elle dure, du simple fait de l'avancée en âge (le tabagisme commence souvent avant 20 ans), plus important est le risque, à repérer tôt en population générale pour intervenir en conséquence.

Hypothèse largement vérifiée pour le tabac : chez les fumeurs, la mortalité est presque doublée par rapport aux non-fumeurs, principalement par cancer, maladie cardiovasculaire ou respiratoire ; l'arrêt du tabac réduit la mortalité et la morbidité globale de façon constante ; c'est d'autant plus vrai que le fumeur est jeune, mais le bénéfice persiste quel que soit l'âge [5].

Hypothèse largement vérifiée pour l'hypertension artérielle, mais la longévité n'est que modérément affectée par le traitement : réduction de mortalité totale autour de 10 % à 5 ans, réduction de mortalité cardiovasculaire autour de 15 % (niveau de preuve maximal). Mais avec deux réserves d'importance : d'une part, le bénéfice des antihypertenseurs a été établi sur une durée de 5 ans en moyenne, alors que l'espérance de vie des personnes traitées dépasse souvent de très loin cette échéance ; d'autre part, une baisse de la systolique au-delà de 10 ou au maximum 15 mmHg n'est pas associée à un bénéfice supplémentaire (niveau de preuve maximal) [6]. Aucune nouvelle étude n'a remis en cause ces deux constats depuis 2006.

L'hypothèse est-elle vérifiée pour le « risque cholestérol » ? Une étude de cohorte suisse (près de 18 000 sujets suivis plus de 30 ans) vient de jeter

un peu d'ombre sur le tableau ensoleillé de la « théorie du cholestérol »⁴ en lui substituant l'index de masse corporelle (IMC) dans le quintuplet traditionnel (âge/sexe/pression artérielle systolique/tabagisme/cholestérol) qui sert au modèle européen de calcul du risque cardiovasculaire SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Dans ce SCORE modifié, l'IMC différencie mieux que ne le fait le cholestérol dans le SCORE initial le risque élevé du risque faible, en meilleure synergie avec le tabac et la pression systolique. Dit autrement, le taux de cholestérol est moins contributif à l'explication de l'association entre facteurs de risque et mortalité que l'IMC [7]. Est-il donc *facteur* de risque, ou ne serait-il qu'un simple *marqueur*, le surpoids étant, lui, le véritable facteur de risque ?

Il est temps d'intégrer aux pratiques une conception plus globale du risque cardiovasculaire, où interviennent et se combinent de multiples « faits de vie ». « *Le risque cardiovasculaire est lui-même une variable continue, sans seuil qui autorise à dire qu'un sujet est "à risque" ou "non à risque". Le seuil de bénéfice du traitement envisagé à partir duquel il convient de traiter ne peut apparaître que si on oppose une contrainte externe, comme un effet indésirable ou un coût. En l'absence d'une telle contrainte il faudrait traiter tout le monde* » [8].

Statines ou révision complète du mode de vie ?

Avec quelque ironie, deux auteurs Italiens se sont interrogés sur l'extraordinaire « béatification » des statines. « *Les statines ont été décrites comme des médicaments miracles, mais cette "béatification" n'est pas justifiée. Les changements de mode de vie devraient être considérés comme la pierre angulaire dans la prévention cardio-vasculaire. En fait, les tendances de la mortalité par maladie coronarienne n'ont pas été modifiées depuis l'introduction des statines aux États-Unis, alors que l'obésité a augmenté de façon significative. Ces médicaments auraient-ils contribué à une détérioration du mode de vie de ceux qui ont cru qu'une pilule allait les protéger ?* » [9].

4. Voir dans la revue de presse de ce numéro.

Aucun essai n'a comparé directement l'effet des statines à des modifications réelles et durables du mode de vie. Il est vrai que les essais interventionnels, nécessairement de durée limitée, qui ont tenté une approche exclusivement « mode de vie » n'ont pas réussi à démontrer son efficacité, sauf chez les patients à risque élevé (diabétiques et/ou hypertendus) [10]. Le plus vraisemblable, que confirment de nombreuses études épidémiologique, est qu'une alimentation équilibrée (de type méditerranéen pour schématiser) et une activité physique régulière habituelles sont les meilleurs protecteurs contre le risque cardiovasculaire. La lutte contre le surpoids et la sédentarité ne peut être un effort fait de temps à autre. S'ils sont bien les vrais « ennemis », c'est au quotidien qu'ils doivent être traqués.

Quant à l'idée souvent avancée d'ajuster dose (de statine) et cible (de LDL), pour obtenir le LDL le plus bas possible, elle relève d'une hypothèse qui n'est fondée sur aucun des grands essais d'intervention : tous utilisaient une dose fixe de statines, éventuellement avec des ajustements modestes ; et la sécurité de « traiter à la cible » est loin d'être démontrée, comme le rappelaient récemment encore deux cardiologues Américains de l'Université de Yale, eux aussi peu suspects d'être des « anti » systématiques [11].

En dehors des « familles à risque » de l'hypercholestérolémie familiale qui posent un problème très spécifique, faut-il dépister (et à quel âge) pour

traiter, ou au contraire cultiver précieusement le « paradoxe » (plus méditerranéen que français) d'un moindre risque lié à un mode de vie et un environnement peut-être difficiles à explorer, mais indiscutablement protecteurs, si l'on regarde le gradient de risque de différentes populations ? La réponse est aujourd'hui largement « sous influence » (et les conflits d'intérêts ne sont pas que financiers...). Il y a consensus sur la nécessité, en soins primaires, de repérer tôt les patients à risque cardiovasculaire élevé et travailler avec eux, au très long terme, sur leurs facteurs de risque. Peut-on insérer dans ce parcours une prescription médicamenteuse dont on sait qu'elle n'a de sens qu'avec une parfaite « observance » pendant des décennies ? Qui peut aujourd'hui estimer, sur une si longue durée, le risque d'effets adverses ? « Jouer » avec le cholestérol, molécule de vie s'il en est, ressemble un peu trop à un jeu d'apprenti-sorcier. Ce « pari » a un coût considérable qui pèse aujourd'hui lourdement sur les dépenses de santé. La réponse à un questionnaire aussi complexe et incertain ne peut relever de croyances ou d'influences de lobbies divers. Chaque prescription, sans parler du choix entre les différentes molécules disponibles, doit être réfléchi à la lumière de ces interrogations. Comme souvent en médecine, il y a plus d'incertitudes et de doutes que de réponses...

Liens d'intérêts : aucun.

Références :

1. De Lorgeril M. Dites à votre médecin que le cholestérol est innocent. Il vous soignera sans médicament. *Vergèze* : Thierry Soucard ; 2007.
2. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1.
3. HAS. Efficacité et efficacité des hypolipémiants : Une analyse centrée sur les statines. Septembre 2010.
4. Sniderman AD, Furberg CD. Age as a modifiable risk factor for cardio-vascular disease. *Lancet*. 2008;371:1547-9.
5. Gallois P, Vallée JP, Le Noc Y. Sevrage tabagique : comprendre la dépendance pour agir. *Médecine*. 2007;3(6):267-72.
6. Gueyffier F. Prise en charge de l'hypertension artérielle en médecine générale. *Médecine*. 2006;2(4):163-7.
7. Faeh D, Braun J, Bopp M. Body Mass Index vs Cholesterol in Cardiovascular Disease Risk Prediction Models. *Arch Intern Med*. 2012;172:1766-8.
8. Boissel JP. Ce ne sont plus des hypertendus ou des hypercholestérolémiques, ce sont des patients à risque cardiovasculaire. *Médecine*. 2006;2(3):100-1.
9. Mascitelli L, Pezzetta F. Questioning the "beatification" of statins. *Int J Cardiol*. 2008;123:197-8.
10. Ebrahim S, Taylor F, Ward K, Beswick A, Burke M, Davey Smith G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1.
11. Hayward RA, Krumholz HM. Three Reasons to Abandon Low-Density Lipoprotein Targets: An Open Letter to the Adult Treatment Panel IV of the National Institutes of Health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:2-5.