Jean-Pierre Boissel
Département de pharmacologie clinique, Faculté RTh Laennec, Lyon
jpb@upcl.univ-lyon1.fr

Ce ne sont plus des hypertendus ou des hypercholestéro-lémiques, ce sont des patients à risque cardiovasculaire

Il n'y a plus d'hypertendus ou d'hypercholestérolémiques, il y a des patients à risque cardiovasculaire. Pourquoi ce changement de perspective ou de paradigme, pour utiliser un terme utile quoiqu'à la mode ? Quatre observations d'origines diverses mais factuelles et complémentaires le justifient.

Le constat quotidien dans la *pratique* est qu'un patient dont on a trouvé la pression artérielle élevée au cabinet s'avère avoir un taux de cholestérol également élevé ainsi qu'une glycémie « limite » lorsque nous parviennent les résultats biologiques. Devons-nous le considérer comme un hypertendu, un hypercholestérolémique ou un possible diabétique ? Les études épidémiologiques ont montré que la relation entre risque et pression artérielle était continue et qu'un facteur de risque additionnel, qu'il s'agisse de la valeur de la cholestérolémie d'un antécédent d'accident coronarien ou d'un indice de pression systolique ne modifiait pas la nature mais accroissait la valeur du risque. La réduction du risque par un hypolipémiant ou un antihypertenseur ne s'explique pas uniquement par la baisse, respectivement, d'un des paramètres lipidiques sériques – cholestérol total ou LDLc – ou de la pression artérielle – systolique ou diastolique. Il existe certes une corrélation qui permet de prédire avec une plus ou moins bonne précision la réduction du risque pour une certaine baisse de PAS ou de LDLc. Mais il n'y a pas déterminisme. Ainsi les statines préviennent les AVC alors que le risque n'est pas lié aux concentrations de lipides sériques. Ou encore, la part de réduction de ce même risque expliquée par la baisse de la pression obtenue par un antihypertenseur n'est que de 49 % [1]. Enfin, et peut-être surtout, le bénéfice d'un traitement hypolipémiant ou d'un traitement antihypertenseur ou d'un traitement antidiabétique est (approximativement) proportionnel au risque cardiovasculaire et non aux chiffres de pression artérielle, de cholestérolémie ou de glycémie

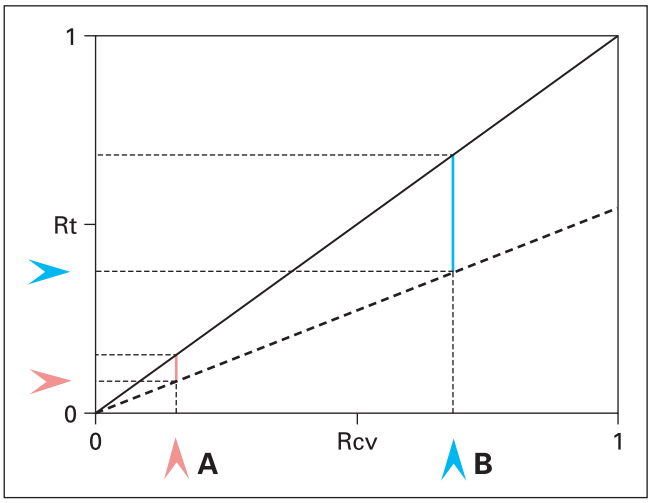
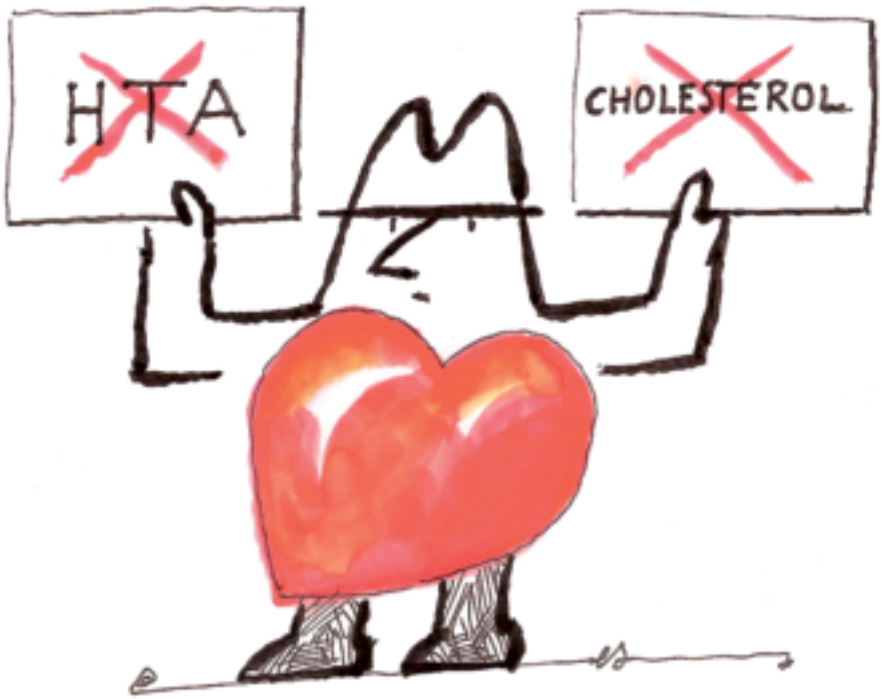


Figure. Le bénéfice absolu du traitement (qu'il soit antihypertenseur ou hypolipémiant, un diurétique ou une statine) est approximativement proportionnel au risque cardiovasculaire. Le patient B peut attendre une réduction absolue de son risque [trait vertical bleu] d'AVC ou d'infarctus triple (environ) de celle prédite pour le patient A [trait vertical rouge], que le traitement prescrit soit un diurétique ou une statine (mais les valeurs seront différentes selon le traitement). Il n'existe pas de seuil naturel au bénéfice. Faut-il alors traiter tout le monde puisqu'il n'existe pas non plus de seuil de risque ?



(voir la figure ci-dessus). C'est donc par référence au risque cardiovasculaire que se juge la balance bénéfice/risque et la balance bénéfice/coût de chacun de ces traitements, quels que soient sa nature et son mécanisme pharmacologique.

Les conséquences de ce changement de paradigme pour la pratique sont importantes :

- Plutôt que de chercher à identifier l'hypertension nous devons chercher à identifier les sujets à risque cardiovasculaire. Celui de nos patients qui entrera dans la démarche par sa pression artérielle ne sera pas qualifié d'hypertendu (où est la limite de PAS et/ou de PAD qui le qualifie ?) mais après la recherche de tous les autres facteurs de risque, il sera pris en charge à partir de la valeur de son risque cardiovasculaire.
- La décision thérapeutique sera fondée sur la valeur du risque et celle du bénéfice absolu prédit avec le traitement choisi.
- Le mécanisme d'action du traitement se dématérialise. Certes, si la pression est élevée nous envisagerons d'abord un traitement antihypertenseur, mais il ne serait pas contraire au paradigme de préférer une statine même si la cholestérolémie du patient est « normale ».
- Cette notion de cholestérolémie ou de pression artérielle « normales » qui était déjà largement obsolète devient désormais franchement à mettre au placard où se rangent les vieilles lunes.
- 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 (voir figure) à partir duquel il convient d'envisager 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...

Deux articles de ce numéro de *Médecine* [2, 3] illustrent ce changement de paradigme. Reste qu'il faut valoriser – donner une valeur – à ce risque. Ce sera l'objet d'un article à venir.

Les obstacles à la mise en pratique de cette évolution nécessaire sont cependant solides comme le montrent les deux articles de ce numéro cités plus haut :

- Résistance des esprits parfaitement illustrée par les recommandations et donc par les experts qui les construisent qui continuent à se fonder sur les concepts traditionnels.
- Absence d'outils standard pour faciliter la mise en pratique.
- L'enseignement qui reste peu factuel [4].

Combien de temps faudra-t-il pour que tous ces obstacles soient levés ?

Références :

1. Boissel JP, Gueyffier F, Boutitie F, Pocock S, Fagard R. Apparent effect on blood pressure is only partly responsible for the risk reduction due to antihypertensive treatments. Fundam Clin Pharmacol. 2005;19:579-84.
2. Gallois P, Vallée JP, Charpentier JM. Risque cardiovasculaire « global » : intérêts et limites pour la décision médicale. Médecine. 2006;3:112-7.
3. Gueyffier F. Prise en charge de l'hypertension artérielle en médecine générale (n° 1). Médecine. 2006;3:118-22.
4. Nony P, Cucherat M, Boissel JP. Implication of evidence-based medicine in prescription guidelines taught to french medical students: current status in the cardiovascular field. Clin Pharmacol Ther. 1999;66:173-84.

Pierre Gallois
Jean-Pierre Vallée
Jean-Marc Charpentier
Société française de documentation et de recherche en médecine générale
unadoc@wanodoo.fr

Mots clés : facteur de risque, risque cardio-vasculaire global, recommandation, décision médicale

Il ressort des différentes études d'observation, en particulier du long suivi de la cohorte américaine de Framingham, et maintenant de nombreuses études d'intervention, que l'évaluation globale du risque cardiovasculaire est l'un des éléments-clés de la prise de décision thérapeutique devant chacun des nombreux facteurs de ce risque. La récente recommandation de l'Afssaps, présentée dans un précédent numéro de *Médecine* [1] et commentée dans celui-ci [2] confirme après celles sur l'hypertension artérielle ou le diabète l'importance primordiale d'une telle évaluation. À l'approche « classique » par facteurs de risques devrait succéder progressivement une réflexion plus globale réunissant l'ensemble de ces facteurs, que ce soit en préventif ou en curatif, même si l'existence de différents modèles de calcul laisse supposer qu'aujourd'hui encore aucun n'est réellement satisfaisant. Mais cette nouvelle approche peut-elle réellement changer nos pratiques, et surtout qu'en font nos patients « à risque » ? Dans ce domaine qui concerne d'abord les comportements et modes de vie, le fossé entre recommandations et pratiques reste considérable. C'est ce que présente cette synthèse du Centre de documentation de l'Unaformec, effectuée en 2004 à partir de différents articles de la littérature médicale internationale.

Risque cardiovasculaire « global » : intérêts et limites pour la décision médicale

Ces dossiers issus de *Bibliomed* ne résultent pas d'une revue systématique de la littérature, mais d'une veille documentaire en continu des principales revues médicales publiant des études fondées sur les preuves, ou des recommandations en résultant. Ils ont pour ambition de fournir au médecin généraliste une actualisation des données sur les questions pertinentes pour leur pratique retenues par le comité de rédaction. Ils rassemblent des textes publiés chaque semaine depuis quelques années, actualisés si nécessaire en fonction de données plus récentes.

Prescription de médicaments antihypertenseurs ou hypolipémiants non conforme aux recommandations, parfois surprescription, observance imparfaite, plus encore lorsqu'il s'agit de règles hygiéno-diététiques, résultats insatisfaisants de ces prescriptions : tout ceci nous conduit à nous interroger sur les facteurs qui déterminent nos comportements et ceux de nos patients. Ils sont sans doute multiples : facteurs scientifiques, modalités d'informations à ce sujet, représentations des médecins et des patients face à ces données, difficultés de mise en œuvre de mesures au long cours, hygiéno-diététiques ou médicamenteuses... Dans l'exemple de la prise en charge des dyslipidémies en prévention primaire présentée dans le dossier précédent [3], il

est maintenant acquis que la baisse des chiffres du cholestérol ne résume pas les objectifs de la prise en charge, ni ne peut être considérée comme une fin en soi. La récente recommandation de la HAs sur l'HTA, présentée dans ce numéro, pose exactement les mêmes questions. Il est essentiel que chacune des facettes du problème se situe bien pour nous comme pour nos patients à sa juste place dans la prise en charge globale des facteurs de risque cardiovasculaire.

Les questions auxquelles répond ce dossier ont fait l'objet de trois publications de Bibliomed : 336 du 4 mars 2004, 346 du 13 mai 2004, 347 du 20 mai 2004.

Risque cardiovasculaire : faut-il changer de paradigme ?

Les études épidémiologiques ont montré une relation croissante, continue et linéaire entre les chiffres de cholestérol ou de pression artérielle et la morbi-mortalité cardiovasculaire. Les études d'intervention centrées sur un des facteurs de risque ont montré le même parallélisme entre la réduction des chiffres et celle du risque cardiovasculaire (RCV). Notre « intuition » nous fait penser qu'il est raisonnable de traiter isolément chacune de ces facteurs de risque pour revenir en deçà de seuils recommandés. Mais le suivi sur 50 ans de la cohorte de Framingham a montré que le *RCV est multifactoriel*, avec, à côté de l'hypertension artérielle et de la dyslipidémie, un rôle majeur de l'âge, du tabagisme et du diabète de type 2. Ceci a conduit à une réflexion sur la *notion de RCV global* [4]. Faut-il la préférer à celle de risque rattaché à l'un ou l'autre des facteurs de risque ? Quelle est la justification de ce qui apparaît comme un changement de modèle conceptuel, un changement de paradigme ?

De quel risque s'agit-il et quels en sont les facteurs ?

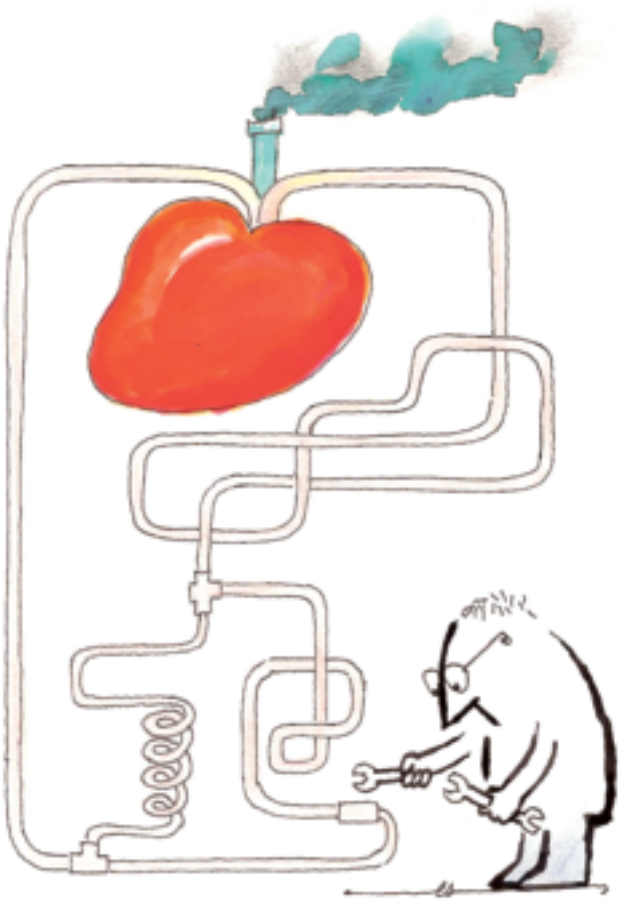
Par définition, le *RCV est composite*, il inclut la survenue d'événements coronariens (plus élevés entre 50 et 60 ans) et cérébrovasculaires (plus élevés après 60 ans), mais aussi les pathologies vasculaires périphériques et l'insuffisance cardiaque. Il est mesuré en général en nombre d'événements prédictibles sur 1, 5 ou 10 ans.

Certains facteurs de risque ne sont pas modifiables : âge, sexe, antécédents personnels et familiaux ; **d'autres le sont** : tabagisme, HTA, cholestérol, diabète, obésité et sédentarité (ces deux derniers étant des facteurs prédisposants).

Ils ont une dimension collective : les données du registre Monica [5] ont montré un gradient Nord-Sud, et ont souligné les variations annuelles des taux de morbi-mortalité cardiovasculaire selon les pays et la performance de leur système de santé (prévention et soins).

Ils ont une dimension individuelle : le RCV dépend de nombreux facteurs personnels modifiables ou non, et de leur association. Un même abaissement d'un de ces indicateurs n'a pas la même signification si le facteur de risque est isolé ou associé, si l'on est en prévention secondaire ou en prévention primaire : ainsi, dans ce dernier cas, la réduction du risque absolu est beaucoup plus importante en prévention secondaire.

Ce n'est qu'en intégrant toutes ces dimensions que l'on peut définir le risque global d'un patient.



Pourquoi préférer la notion de RCV « global » ?

L'augmentation du RCV en fonction des chiffres de cholestérol ou de PA observé dans les études épidémiologiques, et sa réduction dans les études d'intervention, sont similaires en pourcentage dans les diverses études. Mais il s'agit d'un pourcentage relatif, alors que *le chiffre absolu de réduction varie selon le RCV de la population étudiée* [4]. Ce chiffre absolu augmentera avec le nombre de facteurs de risque du sujet. Il sera plus grand en prévention secondaire, par définition à plus haut RCV, qu'en prévention primaire. Il sera plus grand pour les populations du nord de l'Europe, à plus haut RCV, ce qui explique que les études de prévention y soient plus souvent pratiquées, car la réduction du risque absolu plus importante y sera plus facile à mettre en évidence.

La notion du RCV global nous conduit à inverser notre approche sur le RCV, à raisonner en termes de bénéfices plutôt qu'en termes de risques.

En pratique, cette différence d'efficacité selon le risque global est bien illustrée par le calcul du nombre de sujets nécessaires à traiter (NNT). Dans l'étude Care, chez des sujets avec cholestérol normal, le NNT pendant 5 ans avec une statine pour éviter un événement coronarien annuel augmente progressivement quand le risque global diminue : il était de 20 sujets pour un risque global à 5 ans de 30 %, de 133 sujets s'il est de 5 %, de 1 332 sujets s'il est de 0,5 % [4].

Qu'implique ce nouveau modèle conceptuel ?

Pour la décision médicale, la conséquence la plus immédiate est de mieux personnaliser les conseils en fonction du risque global évalué. Par définition, les sujets ayant déjà eu un événement cardiovasculaire, donc en prévention secondaire, sont à classer d'emblée parmi les sujets à haut risque.

Pour la recherche clinique, une stratégie fondée sur l'ensemble des FDR a été utilisée dans plusieurs essais contrôlés publiés depuis 2001 (HOPE, PROGRESS, ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA, HPS...). Ces essais ont évalué l'intérêt d'un traitement antihypertenseur et/ou d'une statine chez des patients à haut RCV normo- ou hypertendus et à cholestérolémie normale ou augmentée, donc indépendamment d'un risque individualisé [6].

Que conclure pour notre pratique ?

L'approche actuelle de la prévention cardiovasculaire n'est pas satisfaisante. La prise en charge actuelle (chaque risque étant considéré isolément) conduit sans doute à *sur-traiter certains patients et à en sous-traiter d'autres*. Ce n'est ni satisfaisant, ni opérationnel [1, 6], notamment parce qu'il est difficile de cibler les populations réellement à risque par une approche risque par risque. Les enjeux économiques sont considérables : plus de 5 % des médicaments remboursés en 2000 par l'Assurance-maladie étaient des statines (presque 1 milliard d'euros, plus de 5 millions de français traités [7]).

Le concept de RCV global permettrait de personnaliser les stratégies thérapeutiques en fonction de l'ensemble de facteurs de risque, et donc du risque individuel, selon un calcul fiable et reproductible, si toutefois sont résolus auparavant les difficiles problèmes de faisabilité et valeur prédictive des différents modes de ce calcul.

Le calcul du risque cardiovasculaire peut-il en améliorer la prise en charge ?

La prise en compte du RCV global permet une meilleure prise en charge. Ce changement de paradigme nous conduit à raisonner en termes de *bénéfice potentiel* pour notre patient plutôt qu'en *facteurs de risque à corriger*. Cela peut nous aider à expliquer plus facilement son RCV à un patient pour qui ce risque ne s'est traduit encore par aucun « événement » cardiovasculaire (coronaire, cérébrovasculaire ou périphérique). Cela peut nous aider à promouvoir aussi bien les changements de mode de vie que les traitements médicamenteux.

Mais comment estimer ce risque global ? Diverses méthodes nous sont proposées pour quantifier ce risque. Quelle est leur valeur et leur faisabilité ? Et si l'on définit de nouveaux « seuils », non plus pour chaque risque pris isolément, mais pour l'ensemble, quel qu'en soit le mode de calcul, quelles en seront les conséquences à la fois sur l'efficacité des stratégies thérapeutiques et leurs coûts ?

Comment estimer le RCV « global » ?

La notion de malade à « haut risque » ou à « faible risque », couramment utilisée, est très subjective, variable d'un observateur à l'autre, ou d'un moment à l'autre... Elle conduit habituellement à surestimer le risque réel chez certains patients et le sous-estimer chez d'autres.

L'approche classique par facteurs de risque (FDR) cible l'intervention éventuelle sur un (ou des) FDR pour tenter de les ramener en dessous des « seuils » définis comme normes (pression artérielle, cholestérol, etc.). Cette approche est fondée sur les résultats des essais contrôlés randomisés et des méta-analyses qui ont démontré le bénéfice d'un traitement risque par risque. Mais elle conduit à sur- ou sous-traiter certains patients (voir ci-dessus).

L'approche semi-quantitative (par sommation des FDR) des récentes recommandations est déjà plus opérationnelle puisqu'elle prend en compte pour la décision thérapeutique une estimation plus globale. Mais elle est inhomogène : la recommandation sur les dyslipidémies parle de RCV élevé en présence de 2 FDR (âge + un autre) ; celle sur l'HTA en exige 3. Elle est réductrice et source de perte d'information en ne prenant en compte que la présence ou l'absence du facteur de risque.

Les différents calculs du RCV issus du suivi sur 50 ans de la cohorte de Framingham, avec ses données de morbi-mortalité, donnent une estimation qui semble plus objective. La prise en compte n'est plus seulement binaire (oui/non), mais fonction des chiffres réels. Les scores de prédiction sont validés. Ils doivent seulement être adaptés aux prévalences européennes du RCV plus faibles qu'en population nord-américaine (une division par un facteur 1,5 à 2 semble suffisante, mais cette approche relève plus de l'observation des pratiques que de la réalité des faits) [2, 5, 8].

Le projet européen SCORE [6] est un peu différent : le RCV identifié est celui de la survenue en 10 ans d'un événement CV mortel. Il est coloré différemment selon le taux de risque prévisible, de moins de 1 % à 15 % et plus. Il propose deux

Photo : Comstock.com

Quels sont les avantages reconnus ?

- **Une meilleure personnalisation** de la prise en charge en prévention primaire, une prise en compte plus naturelle des modifications du style de vie.
- **Un outil de communication utile** à la relation médecin/patient. Une revue Cochrane [10] a évalué l'impact du type de communication sur la participation à différents programmes de dépistage, dont celui des dyslipidémies. La communication personnalisée (écrite, visuelle ou parlée) à propos d'un risque améliore la participation, peut-être un peu mieux si le médecin précise le niveau de risque faible, modéré ou élevé que s'il utilise un calcul. Mais cela ne permet pas de conclure qu'un changement de modèle de communication sur le RCV peut être efficace.

échelles selon le RCV probabiliste de la population concernée (forte prévalence au nord, faible au sud de l'Europe). Le modèle publié étant récent (2003), aucune validation prospective n'a encore été réalisée. Les résultats sont sensiblement superposables à ceux des équations de Framingham. Des critiques s'élèvent aujourd'hui sur ce « modèle » largement diffusé avant une quelconque évaluation, et qui se révèle caricatural dans des populations où le risque de base est élevé [9].

Quelles sont les limites des modèles mathématiques ?

On connaît encore mal le bénéfice à attendre de la prise en charge thérapeutique de la maladie que l'on veut prévenir à long terme (5 ans, 10 ans, vie entière) selon le RCV initial. Le poids important de l'âge pour le calcul dans les modèles risque de privilégier la prévention chez les sujets les plus âgés, au détriment des plus jeunes. Faudrait-il donc choisir un seuil plus bas chez les jeunes ? Des études sont nécessaires pour connaître les conséquences médico-économiques du choix des divers seuils de risque.

Que conclure pour notre pratique ?

Mieux définir le RCV global de notre patient, au-delà de la méthode choisie, est souhaitable. Les modèles de risque (équations ou scores dérivés) proposés semblent plus facilement *utilisables et reproductibles* que la plupart des arbres de décision clinique. Ils pourraient être un indicateur utile à la *personnalisation de la prise en charge*.

Le concept de RCV global semble incontournable pour les études à venir, pour obtenir les indispensables « données manquantes » : redéfinition plus précise des *niveaux de risque* et donc des interventions les plus efficaces et les mieux adaptées, *impact de l'utilisation de tels modèles* sur la morbi-mortalité cardiovasculaire, conséquences en termes de *communication, d'observance et de coûts*.

Le concept est à manipuler « avec prudence » : par le *décideur* qui aura la charge redoutable de donner son accord pour des seuils d'intervention thérapeutique où entreront en compte les données économiques du moment ; par le *médecin*, comme outil de communication avec son patient et d'aide à la décision.

On ne peut donc actuellement conclure sans nuances : il reste beaucoup à faire pour que ce concept intellectuellement satisfaisant devienne un outil fiable au service des patients et de leurs médecins.

Regards croisés médecins/patients sur la prévention du risque cardiovasculaire

Les recommandations pour la prévention du RCV soulignent l'importance d'une prise en compte de l'ensemble des facteurs de risque « modifiables » (tabagisme, l'HTA, diabète, dyslipidémies) et non modifiables (âge, sexe, antécédents) pour évaluer *un profil de risque cardiovasculaire global*. Une meilleure connaissance des opinions et représentations des patients et des médecins peut-elle nous aider à améliorer la mise en œuvre de ce changement conceptuel radical ?

Patients français et prévention cardiovasculaire

Une enquête dans le cadre du projet Monica entre 1995 et 1997 a concerné 3 600 personnes de 35 à 64 ans, tirées au sort dans trois régions françaises [11]. 89 % savaient qu'il existait des mesures de prévention des maladies cardiovasculaires ; quatre précautions étaient souvent citées : manger moins de lipides (65 %), diminuer la consommation d'alcool (56 %), faire de l'exercice physique (57 %), ne pas fumer (57 %). Éviter le stress venait ensuite (28 %). L'HTA et l'hyperglycémie n'étaient pas citées parmi les facteurs de RCV. Les connaissances concernant le cholestérol passaient de 46 % à 75 % selon la région. Parmi les personnes persuadées qu'il existait une prévention possible, seules 3 sur 4 pensaient qu'elle pouvait être efficace, moins de 2 sur 3

appliquaient les recommandations à ce sujet, moins encore chez les obèses ou les fumeurs, mais davantage dans les catégories sociales favorisées.

Médecins et prévention cardiovasculaire

L'étude REACT [12] a concerné 750 médecins généralistes de 5 pays européens (150 Français) sélectionnés par tirage au sort. Ils ont été interrogés téléphoniquement, par interview de type semi-structuré :

- Respect des recommandations : 89 % étaient d'accord avec elles, partiellement seulement pour 60 %. Les barrières à leur utilisation étaient le manque de temps (38 %, 9 % en France), les coûts de prescription (30 %, 17 % en France), l'observance des patients (17 %, 34 % en France), une connaissance insuffisante de ces recommandations (10 %).
- Le temps passé avec un patient pour parler des facteurs de RCV est en moyenne de 16,5 mn par patient : 10 ou moins pour 38 % des médecins, de 11 à 20 pour 44 % (58 % des Français), 21 à 30 pour 13 % (19 % des Français). Cette durée est influencée par la disponibilité du médecin et par le sentiment que les malades écoutent ou comprennent mal.
- Les critères utilisés pour évaluer les facteurs de RCV sont le bilan lipidique (78 %, 84 % en France), la pression artérielle (69 %, 41 % en France), la glycémie (63 %, 70 % en France), le mode de vie – tabac, exercice, régime – (56 %, 43 % en France), les antécédents familiaux (46 %, 22 % en France), le poids (33 %, 19 % en France). Une table pour calculer le RCV global était utilisée par 56 % des médecins (45 % des Français).

Représentations croisées

Une étude qualitative faite en juin et juillet 2000 à Paris, Bordeaux et Lille [13] a confronté les représentations de 27 patients (64 ans en moyenne) traités pour hypercholestérolémie et de 21 médecins (généralistes, cardiologues et endocrinologues). Six thèmes ont émergé de ces interviews :

– **L'hypercholestérolémie** est une « maladie virtuelle » pour les patients, « spéciale », « bénigne » du fait de l'absence de symptômes. La position des médecins (dont les auteurs) oscille entre facteur de risque et maladie.

– **Le concept de « risque cardiovasculaire »** est abstrait et flou pour les patients, révélé seulement au moment de la prise de sang... L'explication des médecins manque de précision et de détails.

– **Les conseils nutritionnels** sont considérés comme contraignants et restrictifs par les patients. Certains médecins en sous-estiment la difficulté, d'autres ne sont pas convaincus de l'importance de ces mesures.

– **Le traitement médicamenteux** est pour certains patients plus simple à suivre que les mesures hygiéno-diététiques ; d'autres aimeraient être mieux informés des effets secondaires, des risques d'une mauvaise observance. Des médecins soulignent la difficulté d'accepter des effets secondaires, même mineurs, dans un traitement préventif au très long cours.

– **Le langage médical** est source de confusion. Les patients comprennent mal les explications du médecin, notamment lorsqu'il parle de « bon » ou « mauvais » cholestérol, ou d'aliments « permis » ou « interdits ».

– **Les attentes des patients évoluent** avec le temps. Ils posent peu de questions disent les médecins, ceux-ci ne leur consacrent pas assez de temps rétorquent les patients qui vont chercher des réponses ailleurs.

Que conclure pour notre pratique ?

Il y a toujours loin de la recommandation à son application pratique. Dans une action préventive au long cours, cette « implémentation », cette mise en œuvre passe autant par les patients que par les médecins. L'efficacité de la campagne télévisée sur les antibiotiques en est un exemple récent.

Il est toujours plus facile de prendre un médicament que de modifier des habitudes, à plus forte raison si le prescripteur n'est pas lui-même convaincu. Le régime, l'activité physique et l'arrêt du tabac ont fait la preuve de leur efficacité, mais sont difficiles à obtenir.

La dyslipidémie est un facteur de risque parmi d'autres. Pourquoi les études analysées prennent-elles moins en compte l'hypertension que la dyslipidémie ? Faut-il y voir des représentations différentes ou une pression marketing plus forte ? Les études ne permettent pas de répondre.

Dans une action au long cours, la décision partagée est un élément essentiel de l'efficacité. Les deux « partenaires » doivent partager les informations, fixer ensemble les objectifs, assumer insuffisances et échecs. Cela va bien au-delà de l'interprétation de données biologiques et de la prescription médicamenteuse.

Références :

1. La rédaction de Médecine. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Les trois points clés de la recommandation de l'Afssaps (2005). Médecine. 2006;1:27-31.
2. Simon A. Dyslipidémies : seuils et cibles. Qu'implique pour le prescripteur la nouvelle recommandation sur la prise en charge du patient dyslipidémique ? Médecine. 2006;3:???.
3. Gallois P, Vallée JP, Charpentier JM. dépistage des dyslipidémies en prévention primaire. Pourquoi, pour qui, comment ? Médecine. 2006;2:67-71.
4. Philippe F. Les statines en prévention primaire. STV. 2004;1:24-35.
5. D'Agostino RB, et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores. JAMA. 2001;286:180-7.
6. De Backer, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2003;1601-10.
7. Saba G, et al. Instauration des traitements hypolipémiants en France en 2002. Rev Ass Maladie. 2003;4:221-31.
8. Voir pour ce calcul par exemple sur le site www.hbroussais.fr
9. Junod AF. La malédiction des norvégiens. Rev Med Suisse. 2005;1:21.
10. Edwards A, et al. Personalised risk communication for informed decision making about entering screening programs (Cochrane review). In : The Cochrane library, issue 3. Oxford: Update Software; 2003.
11. Lang T, et al. Connaissances, croyances et pratiques déclarées des français en matière de prévention cardiovasculaire. Rev Epidemiol Santé Publique. 2001;49:239-48.
12. Hobbs FDR, Erhard L. Acceptance of guideline recommandations and perceived implementation of coronary heart disease prevention among primary care physicians in five Europeans countries. Fam Pract. 2002;19:596-604.
13. Durack-Bown I, et al. Patients' and physicians' perceptions and experience of hypercholesterolemia: a qualitative study. Br J Gen Pract. 2003;53:851-7.

En résumé : risque cardiovasculaire « global » et décision médicale

- L'approche actuelle de la prévention cardiovasculaire, chaque risque étant considéré isolément, conduit sans doute à *surtraiter certains patients et à en sous-traiter d'autres*. Ce n'est ni satisfaisant, ni opérationnel.
- *Le concept de RCV global permettrait de personnaliser* les stratégies thérapeutiques en fonction de l'ensemble de facteurs de risque.
- Ce changement de « paradigme » nous conduit à raisonner plutôt en termes de *bénéfice potentiel* pour notre patient qu'en *facteurs de risque à corriger*.
- On ne peut cependant encore actuellement conclure sans nuances : il reste beaucoup à faire pour que ce concept intellectuellement satisfaisant devienne un outil réellement fiable et adapté aux pratiques.
- *Il y a toujours loin de la recommandation à son application pratique*. La mise en œuvre passe autant par les patients que par les médecins. *Il est toujours plus facile de prendre un médicament que de modifier des habitudes*. Cela conduit trop à négliger les approches non médicamenteuses.
- *Dans une action au long cours, la décision partagée est un élément essentiel de l'efficacité*. Les deux « partenaires » doivent partager les informations, fixer ensemble les objectifs, assumer insuffisances et échecs. Cela va bien au-delà de l'interprétation de données biologiques et de la prescription médicamenteuse.

Michel Lièvre
Michel Cucherat
EA 3736, Service de pharmacologie clinique, Faculté de médecine Laënnec, Lyon

Mots clés : statine, dyslipidémie, données factuelles, médicament

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ou *statines* représentent probablement le plus grand succès thérapeutique des 25 dernières années. C'est aussi un énorme succès commercial. Ce n'est pas un hasard si la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) s'est penchée sur la question en 2005 : les statines ont représenté en 2004 la première classe thérapeutique remboursée, pour plus de 1,1 milliard d'Euros [1]. La réduction des remboursements de statines constitue d'ailleurs un des objectifs des engagements de maîtrise médicalisée des dépenses de santé liant la CNAM et les médecins libéraux. Il est donc légitime de s'interroger sur ces médicaments dans une démarche de « médecine factuelle » afin d'aider les prescripteurs dans leur décision thérapeutique à distance des pressions contraires de l'industrie pharmaceutique et de la CNAM. Dans cette première partie de l'article, nous analyserons les similitudes et les différences entre les molécules commercialisées et leur efficacité clinique. Dans la seconde partie de l'article, dans le prochain numéro de *Médecine*, nous reviendrons sur les problèmes de sécurité liés à l'utilisation des statines, ainsi que les questions en suspens concernant ces médicaments qui représentent à coup sûr un progrès thérapeutique majeur.

Les **statines** : données factuelles 2005 Première partie

Les statines : similitudes et différences

Molécules disponibles

Sur les six molécules actuellement commercialisées dans le monde, cinq sont disponibles en France *(tableau 1)*.

Mécanisme d'action

Toutes les statines partagent un unique mécanisme d'action : l'inhibition sélective et compétitive de l'HMG Co-A réductase, enzyme responsable de la biotransformation de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutarylcoenzyme A en mévalonate, précurseur des stérols et en particulier du cholestérol. Cette inhibition se traduit par une diminution de la synthèse du cholestérol porté par les lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et d'une expression accrue du récepteur aux lipoprotéines de basse densité (LDL), ce qui permet un captage et un métabolisme accrus du LDL-cholestérol (LDL-C), dont la concentration plasmatique diminue. Aucune statine ne possède un mécanisme d'action additionnel ou particulier.

Pharmacocinétique

Seules seront évoquées ici les caractéristiques cinétiques intéressantes pour la prescription.

Métabolisme

On distingue deux groupes :
– les statines dont le métabolisme dépend en grande partie du cytochrome P450 3A4 (CYP-3A4), dont la concentration plasmatique est augmentée en cas de coprescription par un inhibiteur du CYP-3A4 (ex. : itraconazole, kétoconazole, antiprotéases) : atorvastatine, simvastatine ;
– les statines dont le métabolisme ne dépend pas du CYP-3A4, utilisables en présence d'inhibiteurs de ce dernier : fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine.

Tableau 1. Les cinq statines commercialisées en France

Dénomination commune internationale (DCI)	Nom commercial	Dosages
Atorvastatine	Tahor®	10, 20, 40, 80 mg
Fluvastatine	Fractal®, Lescol®	20, 40, 80 mg
Pravastatine	Elisor®, Vasten®	20, 40 mg
Rosuvastatine	Crestor®	10, 20 mg
Simvastatine	Lodalès®, Zocor®, 11 génériques	5, 20, 40 mg

Élimination

L'excrétion rénale est constamment inférieure à 30 %, ce qui fait que l'insuffisance rénale n'a pas de retentissement cliniquement significatif sur les concentrations plasmatiques.

L'excrétion biliaire prédominante a pour conséquence des augmentations considérables de l'exposition au produit en cas d'insuffisance hépatique (contre-indication ou précaution d'emploi selon la gravité).

Les demi-vies d'élimination varient de 1 h (fluvastatine) à 20 h environ (atorvastatine), sans conséquence cependant sur le rythme d'administration, qui est d'une prise par jour (la durée de l'effet biologique surpasse celle de la présence du médicament).

Puissance pharmacologique (niveau de preuve : fort)

Les différentes statines ont des puissances pharmacologiques très variables. Pour une même dose, l'inhibition de l'HMG-CoA réductase, donc la baisse du LDL-C, est donc très variable. Par ordre croissant de puissance, on trouve : fluvastatine < pravastatine < simvastatine < atorvastatine < rosuvastatine [2, 3]. La puissance ne présume pas forcément de l'efficacité maximale, qui dépend de la posologie maximale recommandée : on atteint la même efficacité avec la fluvastatine et la pravastatine à dose maximale (respectivement 80 et 40 mg/j). Schématiquement, l'abaissement du LDL-C s'accroît de 4 à 6 % en valeur absolue chaque fois que l'on double la dose *(tableau 2)*.

Niveau de preuve et indication

Au moment de leur mise sur le marché, toutes les statines ont reçu une indication fondée sur un critère intermédiaire : *« Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément du régime, lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple : exercice physique, perte de poids) s'avère insuffisante »*. Par la suite, la pravastatine, la simvastatine, l'atorvastatine et la fluvastatine ont reçu une indication correspondant à l'objectif thérapeutique : *« Prévention cardiovasculaire »*. Cette dernière indication repose sur les résultats d'essais thérapeutiques de grande taille démontrant un bénéfice sur des critères cliniques (infarctus du myocarde [IDM], accident vasculaire cérébral [AVC], décès) dans des populations plus ou moins larges selon les essais réalisés et donc la statine considérée. À l'heure actuelle, seule la rosuvastatine n'a pas encore démontré d'effet sur les événements cliniques.

Les niveaux de preuve d'efficacité clinique des statines qui peuvent en revendiquer sont différents. En effet, les premières statines ont été comparées à un placebo dans les populations pouvant en tirer le bénéfice le plus probable : patients avec antécédents d'infarctus du myocarde et hypercholestérolémie, patients sans antécédent de coronaropathie mais avec une forte hypercholestérolémie et recrutés dans des pays à haut risque cardiovasculaire. L'efficacité ayant été démontrée, il n'était plus éthiquement possible de comparer les nouvelles statines au placebo dans les mêmes populations. Les études se sont adressées alors à des populations plus restreintes et moins susceptibles de bénéficier *a priori* du traitement, comme les patients avec un LDL-C considéré comme normal, ceux venant de subir une angioplastie, ou les diabétiques. Enfin, le gisement d'indications nouvelles potentielles étant pratiquement épuisé, les essais ont comparé des doses plus fortes aux doses précédemment utilisées dans des indications établies.

Efficacité clinique

Populations concernées

Il est classique d'opposer la prévention primaire à la prévention secondaire en thérapeutique. Cette distinction correspond à l'attitude adoptée dans la conception des premiers essais réalisés. Cette dichotomie est cependant arbitraire et doit faire place à une attitude considérant la survenue d'un événement comme un facteur de risque cardiovasculaire particulièrement puissant, sans lui attribuer une valeur qualitative propre à déterminer l'effet d'un traitement.

Tableau 2. Réduction du LDL-C par rapport à la valeur initiale après 6 semaines de traitement (d'après [2, 3] pour la fluvastatine)

Statine	20 mg/j	40 mg/j	80 mg/j
Fluvastatine	– 20 %	– 28 %	– 31 %
Pravastatine	– 24 %	– 30 %	ND
Simvastatine	– 35 %	– 39 %	– 46 %
Atorvastatine	– 43 %	– 48 %	– 51 %
Rosuvastatine	– 52 %	– 55 %	ND

ND = non disponible.

Prévention secondaire

Un bénéfice clinique a été démontré chez les patients atteints d'une coronaropathie (essentiellement définie par des antécédents d'IDM) avec des degrés divers d'hypercholestérolémie *(tableau 3)*.

Prévention primaire

La population classique est constituée des patients atteints d'hypercholestérolémie et n'ayant pas d'antécédent d'accident cardiovasculaire. Quelques différences existent cependant entre les critères d'inclusion des deux études de prévention primaire *(tableau 4)*.

Risque cardiovasculaire élevé

La notion de prévention primaire ou secondaire a été bousculée par les essais réalisés plus récemment, qui ont sélectionné les patients sur la présence de facteurs de risque cardiovasculaire non restreints à la présence d'une hypercholestérolémie ou d'une pathologie coronaire : hypertension, diabète, AVC, artériopathie périphérique *(tableau 5)*. Les bénéfices cliniques démontrés dans ces populations permettent de considérer les statines, non pas comme un traitement de l'hypercholestérolémie mais bien comme un traitement du risque cardiovasculaire élevé, comme les antiagrégants plaquettaires.

Tableau 3. Principaux critères d'inclusion des études de prévention secondaire de statines

Étude	Critères cliniques	Critères biologiques
4S [4] (simvastatine)	Antécédent d'IDM ou angor	TC 5,5-8,0 mmol/L TG ≤ 2,5 mmol/L
CARE [5] (pravastatine)	IDM datant de 3 à 20 mois	LDL-C 3,0-4,5 mmol/L
LIPID [6] (pravastatine)	IDM ou hospitalisation pour angor instable datant de 3 à 36 mois	TC 4,0 à 7,0 mmol/L
LIPS [7] (fluvastatine)	Angioplastie coronaire	TC 3,5-7,0 mmol/L TG < 4,5 mmol/L

TC = cholestérol total, LDL-C = cholestérol LDL, TG = triglycérides. IDM = infarctus du myocarde.

Tableau 4. Principaux critères d'inclusion des études de prévention primaire de statines

Étude	Critères cliniques	Critères biologiques
WOSCOPS [8] (pravastaine)	Pas d'antécédent d'IDM, d'arythmie, de pathologie grave, d'hospitalisation pour angor stable datant de moins de 12 mois	LDL-C ≥ 4,0 mmol/L
AFCAPS/ TEXCAPS [9] (lovastatine)	Pas d'antécédent d'IDM, d'angor, de claudication, d'AVC, d'AIT	TC 4,65-6,82 mmol/L LDL-C 3,36-4,91 mmol/L HDL-C ≤ 1,16 mmol/L (hommes) ou ≤ 1,22 mmol/L (femmes) TG ≤ 4,52 mmol/L

TC = cholestérol total, LDL-C = cholestérol LDL, HDL-C = cholestérol HDL, TG = triglycérides. IDM = infarctus du myocarde. AIT = accident ischémique transitoire.

Tableau 5. Principaux critères d'inclusion des études de statines chez les patients à risque cardiovasculaire élevé

Étude	Critères cliniques	Critères biologiques
ALLHAT-LLT [10] (pravastatine)	Âge ≥ 55 ans, hypertension + ≥ 1 facteur de risque coronarien	LDL-C 3,1-4,9 mmol/L (sans coronaropathie) ou 2,6-3,3 mmol/L (avec coronaropathie)
ASCOT-LLA [11] (atorvastatine)	Âge 40-79 ans, hypertension + ≥ 3 facteurs de risque cardiovasculaire[1]	TC ≤ 6,5 mmol/L
CARDS [12] (atorvastatine)	Âge 40-70 ans, diabète de type 2 + > 1 facteur de risque cardiovasculaire[2]	LDL-C ≤ 4,14 mmol/L TG ≤ 6,78 mmol/L
HPS [13] (simvastatine)	Âge 40-80 ans, coronaropathie ou maladie occlusive d'artères autres que coronaires ou diabète ou hypertension traitée	TC ≥ 3,5 mmol/L
PROSPER [14] (pravastatine)	Âge 70-82 ans + maladie vasculaire (coronaire, cérébrale ou périphérique) ou tabagisme, hypertension ou diabète	TC 4,0-9,0 mmol/L TG < 6,0 mmol/L

TC = cholestérol total, LDL-C = cholestérol LDL, HDL-C = cholestérol HDL, TG = triglycérides.
[1] Hypertrophie ventriculaire gauche, anomalies de l'ECG, diabète de type 2, artériopathie périphérique, antécédent d'AVC ou AIT, sexe masculin, âge ≥ 55 ans, microalbuminurie ou protéinurie, tabagisme, rapport TC/HDL-C ≥ 6, antécédents familiaux coronariens.
[2] Hypertension, rétinopathie, microalbuminurie ou protéinurie, tabagisme.

Les statines représentent un progrès thérapeutique majeur, comme nous l'avons vu dans la première partie de cet article, dans le numéro précédent de *Médecine*. Elles sont dans l'ensemble bien tolérées. Leur rapport bénéfice/risque est globalement favorable. Il faut bien connaître les problèmes de sécurité liés à leur utilisation au niveau du muscle et du foie, mais aussi en ce qui concerne un éventuel risque carcinogène. Des questions restent en suspens quant à l'explication du bénéfice clinique constaté, mais aussi les doses, le choix des molécules, et surtout les indications préférentielles du traitement.

Michel Lièvre
Michel Cucherat
EA 3736, Service de pharmacologie clinique, Faculté de médecine Laënnec, Lyon

Mots clés : statine, dyslipidémie, données factuelles, médicament, effet secondaire, bénéfice/risque

Les statines : données factuelles 2005 (n° 2)

Sécurité d'emploi

Muscle (niveau de preuve : modéré)

Les statines peuvent induire des effets indésirables musculaires allant de la diminution de la force musculaire à la rhabdomyolyse en passant par les douleurs, les crampes, accompagnées ou non d'élévation de la concentration de CPK sérique.

Les formes les plus graves sont heureusement très rares. La fréquence des rhabdomyolyses semble inférieure à 5/100 000 patients-années et moins de 10 % des cas sont fatals [1, 2]. Ces accidents dépendent de la dose : dans l'étude A to Z [3], il y a eu trois rhabdomyolyses dans le groupe simvastatine 80 mg et aucune dans le groupe recevant 20 mg. Ils dépendent aussi de la statine : ils ont été plus de 10 fois plus fréquents avec la cérivastatine (retirée du marché pour cette raison) et aucun décès n'a été observé avec la fluvastatine (qui est également la moins puissante des statines disponibles). Le risque est considérablement augmenté lors d'association à un fibrate (les fibrates pouvant eux-mêmes induire des rhabdomyolyses) et en cas d'interaction avec un médicament diminuant le métabolisme de la statine considérée.

Les formes mineures sont beaucoup plus courantes mais l'incidence des problèmes musculaires réellement imputables au traitement est difficile à établir. Dans les essais contrôlés réalisés en double insu, la fréquence des douleurs musculaires était peu différente sous statine et sous placebo [1, 4].

Le mécanisme des effets musculaires des statines est inconnu. *Le contrôle de la concentration de CPK sérique est inutile au cours du traitement, mais impératif en cas de symptômes musculaires inexpliqués. La mesure avant d'initier le traitement n'a d'intérêt que dans les populations à risque, pour disposer d'une valeur de base* (âge > 70 ans, insuffisance rénale, hypothyroïdie non contrôlée, antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire héréditaire, antécédents de toxicité musculaire avec une statine ou un fibrate, abus d'alcool).

Foie (niveau de preuve : modéré)

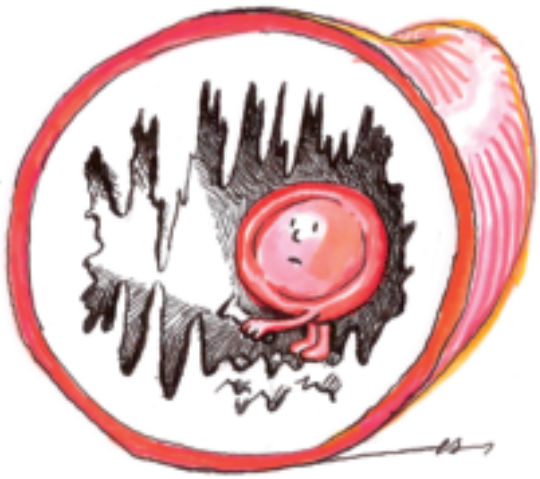
Une surveillance régulière des transaminases hépatiques est préconisée pour toutes les statines, qui provoquent une augmentation dose dépendante de ASAT et surtout de ALAT [5]. Cependant, les hépatites cytolytiques ou cholestatiques sont très rares sous statine. D'autre part, les élévations asymptomatiques de transaminases sont souvent spontanément résolutives et cèdent à l'arrêt du traitement ou à la diminution de posologie. En fait, dans les essais, la fréquence des anomalies de ALAT est pratiquement identique dans le groupe statine et le groupe placebo et il en est de même des événements indésirables graves hépatiques [5, 6]. Une valeur de base d'ALAT entre 1 et 3 fois la limite supérieure normale ne paraît pas non plus prédire une augmentation ultérieure plus forte

sous statine que sous placebo [5]. *Il est donc probablement inutile de procéder fréquemment à des contrôles des transaminases en cours de traitement.*

Autres (niveau de preuve : faible)

Il est inutile de revenir ici sur les effets indésirables courants des statines dont la liste est présente dans les résumés des caractéristiques des produits. Seule la question du risque de cancer mérite quelque développement.

Les statines ont induit des tumeurs chez les rongeurs pour des niveaux d'exposition qui ne sont pas très différents de ceux que l'on peut atteindre chez l'homme [7]. Une augmentation de l'incidence des cancers du sein a été constatée dans le groupe pravastatine de CARE, mais n'a pas été retrouvée dans LIPID, qui pourtant avait une puissance supérieure et s'adressait globalement aux mêmes patients. Dans HPS, l'incidence des cancers cutanés autres que les mélanomes était augmentée dans le groupe simvastatine. Dans AFCAPS-TexCAPS, c'est l'incidence des mélanomes qui était plus élevée dans le groupe lovastatine. Enfin, dans PROSPER, l'incidence des cancers de tout type était significativement plus élevée dans le groupe pravastatine que dans le groupe placebo (RR = 1,25 [1,04 ; 1,51]). Une méta-analyse d'essais contre placebo ayant rassemblé plus de 30 000 patients n'a cependant pas montré d'augmentation du risque de cancer ni de mortalité par cancer [8]. Ces études avaient des durées cependant courtes (autour de 5 ans) au regard des délais habituels d'induction de tumeurs. Un suivi de 10 ans des patients inclus dans l'étude 4S [9] n'a pas non plus mis en évidence d'excès de risque de décès par cancer (RR = 0,80 [0,60 ; 1,08]) ni de nouveau cancer (RR = 0,88 [0,73 ; 1,05]).



De nombreuses études pharmaco-épidémiologiques ont investigué un éventuel effet des statines sur l'incidence des cancers. Malheureusement, la durée d'exposition aux statines était dans la plupart de ces études du même ordre que dans les essais contrôlés. Ces études étaient également, à une exception près [10], très mal ajustées sur les facteurs de risque de cancer. Sur six études cas-contrôle [10-14], une seule a suggéré un excès de risque de cancer du sein sous statine [11], trois ont eu un résultat neutre, une a suggéré un moindre risque de cancer de la prostate [14] et un moindre risque de cancer colorectal [15]. Sur trois études de cohorte, une a suggéré un moindre risque de cancer de toute localisation [16], une a eu un résultat neutre pour le cancer du sein [17] et une autre a suggéré un risque moindre de cancer du sein sous statine [18].

Il est donc difficile de conclure sur un éventuel effet carcinogène des statines. L'existence de signaux affectant des localisations différentes selon l'essai et les résultats des études pharmaco-épidémiologiques plaident plutôt en faveur d'une absence d'augmentation de l'incidence des cancers sous statine. Par ailleurs, les essais ont démontré un rapport bénéfice/risque favorable sur au moins cinq ans. Un recul plus considérable serait souhaitable pour évaluer le risque dans des études pharmaco-épidémiologiques bien ajustées.

Questions en suspens

Le bénéfice clinique est-il seulement secondaire à l'abaissement du LDL-C ?

L'abaissement du LDL-C comme seule explication du bénéfice clinique (niveau de preuve : faible)

L'introduction des statines dans l'arsenal thérapeutique s'est faite sous l'hypothèse d'un bénéfice clinique consécutif à la baisse du LDL-C. Lorsqu'on a disposé d'un grand nombre d'essais de statines contre placebo, plusieurs métarégressions ont été présentées comme preuves de la véracité de l'hypothèse de départ. Dans ces métarégressions, le bénéfice clinique obtenu dans chaque essai est présenté en fonction de l'abaissement du LDL-C constaté. Les essais de tous les hypolipémiants sont concernés. On aboutit ainsi à une droite de régression de l'effet clinique sur l'effet hypolipémiant de pente significativement différente de zéro. On en déduit que le bénéfice clinique est proportionnel à l'abaissement de la cholestérolémie. Ces métarégressions [19, 20] sont cependant sujettes à des biais qui doivent rendre prudente leur interprétation. De plus, la plage des valeurs d'abaissement du LDL-C obtenues dans les différents essais est étroite, ce qui revient à vouloir faire passer une droite par un gros point flou. Les résultats obtenus varient en fonction du choix des études, du critère de jugement, de la façon de mesurer l'abaissement de LDL (en absolu ou en pourcentage), du temps de mesure, etc. [21]. De plus, les modèles publiés ont été sélectionnés en fonction des résultats qu'ils produisaient. La relation entre la taille du bénéfice clinique et l'intensité de la baisse du LDL a été étudiée une seule fois de façon méthodologiquement correcte, dans l'étude HPS. L'intensité de la réponse biologique des patients a été mesurée avant randomisation. Il a été ensuite possible de comparer le bénéfice clinique apporté par la simvastatine entre trois groupes de patients chez lesquels la simvastatine a entraîné une baisse plus ou moins importante du LDL. Aucune relation n'a été mise en évidence. La réduction des

événements cardiovasculaires est la même (24 %) que la baisse du LDL soit de moins de 38 %, de plus de 48 % ou entre les deux.

L'hypothèse selon laquelle les statines ne doivent leur efficacité clinique qu'à leur effet hypocholestérolémiant est à l'origine des recommandations actuelles qui fixent des cibles de LDL-C de plus en plus basses et justifie l'utilisation de fortes doses ou d'associations à d'autres hypolipémiants qui n'ont pas prouvé encore une efficacité supérieure à celle d'une statine seule. Il n'est donc pas étonnant que cette hypothèse soit celle promue par les industriels commercialisant les statines les plus puissantes.

D'autres effets que l'abaissement du LDL-C expliqueraient le bénéfice clinique (niveau de preuve : faible)

La démonstration d'une réduction de la mortalité totale dans 4S et dans WOSCOPS a été à l'origine d'une remise en cause de l'hypothèse de départ. En effet, aucun des hypolipémiants évalués précédemment (fibrates, résines, niacine) n'avait permis de diminuer la mortalité toutes causes. Les industriels commercialisant les statines n'ont alors pas été les derniers à soutenir l'hypothèse d'un autre mécanisme d'action, qualifié de « pléiotrope » à défaut d'être identifié. La démonstration ultérieure d'un abaissement du risque d'AVC sous statine alors que la méta-analyse des études épidémiologiques ne démontre pas de lien entre hypercholestérolémie et risque d'AVC [22] a relancé la polémique. L'abaissement sous statine de la protéine C réactive (CRP), puissant facteur de risque pour l'IDM et l'AVC [23], a donné récemment plus de consistance au concept d'effets « pléiotropes » des statines. Les statines diminuent la CRP et il a été montré que la baisse de CRP au cours du traitement était corrélée à la diminution de l'incidence des événements cardiovasculaires indépendamment de l'abaissement du LDL-C et de façon additive par rapport à ce dernier [24]. Des résultats semblables ont été obtenus vis-à-vis de la progression de l'athérosclérose coronaire [25]. Le mécanisme de l'effet des statines sur la CRP reste cependant inconnu à ce jour.

Seule la comparaison des effets d'une statine utilisée seule à ceux d'une statine associée à un médicament permettant d'en augmenter l'effet sur le LDL-C par un mécanisme d'action entièrement différent (l'ézétimibe par exemple) permettra un progrès sensible dans la connaissance de la relation entre abaissement du LDL-C et effet thérapeutique.

Quelle dose de statine ? (niveau de preuve : modéré)

Plusieurs essais thérapeutiques ont démontré un effet préventif des événements cardiovasculaires meilleur à forte dose qu'à faible dose de statine, en tenant compte de la puissance pharmacologique (voir plus haut). La méta-analyse des quatre essais réalisés en double insu (Reversal, A to Z, Prove it, TNT) montre un avantage significatif de la forte dose (80 mg d'atorvastatine ou de simvastatine) sur la faible dose (10 mg d'atorvastatine, 40 mg de pravastatine ou 20 mg de simvastatine) en ce qui concerne les événements coronariens (RR = 0,85 [0,76 ; 0,94], $p < 0,001$) et les AVC (RR = 0,79 [0,64 ; 0,96], $p = 0,02$), avec une tendance favorable non significative pour la mortalité toute cause (RR = 0,91 [0,80 ; 1,03], $p = 0,13$).

Il est probable que d'autres essais de ce type seront réalisés car ils profitent particulièrement aux statines le plus récemment mises sur le marché. Ces résultats peuvent être interprétés différemment : pour les tenants de la théorie de l'abaissement du LDL-C, il s'agit d'une confirmation. Pour ceux qui pensent que d'autres mécanismes d'action sont en jeu, il en est de même. Le meilleur effet thérapeutique des fortes doses de statine par rapport aux faibles doses n'est donc pas une raison suffisante pour ajuster la dose de statine en fonction de l'atteinte d'une cible de LDL-C. Force est en effet de constater que seul un essai de puissance insuffisante a testé une telle stratégie, comparable à celle évaluée dans plusieurs essais dans le traitement de l'hypertension artérielle [26]. Il est donc très difficile de choisir la dose adéquate de statine. On peut, de façon la plus factuelle que possible, considérer que :

- il ne faut pas utiliser une statine à une dose inférieure à celle prouvée efficace en prévention des événements cardiovasculaires (de telles posologies n'ont pas été évaluées et peuvent entraîner une perte de chance pour les patients) ;
- la posologie la plus recommandable est celle qui a démontré un effet sur les événements cardiovasculaires dans la population à laquelle appartient le patient ;
- le bénéfice supplémentaire apporté par les doses les plus fortes doit être mis en balance avec l'augmentation du risque d'effets indésirables (notamment musculaires) et du coût du traitement. Le bénéfice absolu en termes d'événements cardiovasculaires évités étant d'autant plus faible que le risque d'événement dans la population est faible, alors que le nombre d'effets indésirables musculaires augmente directement avec la taille de la population traitée, il est prudent de réserver les plus fortes doses aux patients dont le risque cardiovasculaire est le plus élevé ;
- le bénéfice à attendre de l'association d'une statine à un autre hypolipémiant reste hypothétique. De ce fait, associer une faible dose de statine à un autre hypolipémiant peut constituer une perte de chance par rapport à l'utilisation de la même statine à dose prouvée efficace sur les événements cliniques.

Quelle statine ? (niveau de preuve : modéré)

En considérant la réduction du risque d'événements cliniques obtenue avec l'atorvastatine, la fluvastatine, la lovastatine, la pravastatine et la simvastatine, il est tentant de considérer qu'il existe un effet de classe et que le choix de la statine importe peu. C'est peut-être vrai sur le plan de l'efficacité, si l'on tient compte de la dose et de la puissance du produit : il suffit d'utiliser une statine à la posologie pour laquelle un bénéfice a été démontré sur les événements cliniques. Il est cependant nécessaire de tenir compte de la sécurité dans le choix d'un tel traitement. L'affaire de la cérivastatine a démontré que toutes les statines n'étaient pas égales sur le plan du risque d'atteinte musculaire, sans que l'on sache pourquoi ; la rosuvastatine a des effets indésirables rénaux non décrits avec les autres statines [27]. En l'absence de comparaison directe de statines utilisées à des posologies équivalentes pour l'abaissement du cholestérol, il reste à choisir le produit pour lequel un rapport bénéfice/risque favorable a été obtenu avec le niveau de preuve le

plus élevé dans la population à laquelle appartient le patient (voir le paragraphe sur la taille de l'effet). Globalement, les trois statines pour lesquelles on dispose des plus hauts niveaux de preuve d'efficacité sur les événements cardiovasculaires sont l'atorvastatine, la pravastatine et la simvastatine.

Qui traiter ?

Compte tenu des résultats des essais thérapeutiques et des méta-analyses, les patients candidats à un traitement par statine devraient être choisis en fonction de leur risque cardiovasculaire absolu.

Cette méthode n'est malheureusement pas encore suffisamment comprise et diffusée en France. La question du seuil de risque cardiovasculaire absolu au-dessus duquel le traitement est préconisé n'est par ailleurs pas résolue. Ce seuil dépend non seulement des résultats des essais mais aussi de la part du budget de santé publique consacrée à la prévention cardiovasculaire et de l'efficacité de modes de prévention concurrents (mesure hygiéno-diététiques par exemple). En attendant :

- *Le traitement des personnes ayant des antécédents d'IDM, d'angor instable, d'atteinte coronarienne documentée, d'artériopathie des membres inférieurs ne se discute pas*, quelle que soit la cholestérolémie (niveau de preuve : fort).
- *Le traitement des personnes cumulant plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire comme le diabète de type 2, l'hypertension associés au tabagisme, à une hypercholestérolémie, des antécédents familiaux cardiovasculaires, est justifié également* d'après les résultats des études HPS, ASCOT-LLA et CARDS, quelle que soit la cholestérolémie (niveau de preuve : fort).
- Les situations de véritable prévention primaire sont plus à discuter. Le bénéfice absolu (nombre d'événements évités pour 1 000 patients traités) est faible dans les populations dont le risque cardiovasculaire est bas. Les preuves d'un bénéfice manquent chez les patients les plus âgés, alors que le risque d'effet indésirable a tendance à s'accroître. *On peut admettre que seule une hypercholestérolémie sévère justifie vraiment le traitement compte tenu de la faiblesse du risque cardiovasculaire de la population française par rapport aux populations des essais de prévention primaire.* Un seuil de LDL-C > 5,7 mmol/L pour les patients sans autre facteur de risque cardiovasculaire a été préconisé par l'Afssaps en s'appuyant sur un consensus professionnel [28] (niveau de preuve : faible).

Conclusion

Les statines sont, avec l'aspirine, les médicaments pour lesquels on dispose probablement du niveau de preuve le plus élevé d'un bénéfice cardiovasculaire. Les pouvoirs publics français ne s'y sont d'ailleurs pas trompés, puisque la Cnam, après avoir mis sur la sellette la classe entière, a recentré son attention sur la rosuvastatine, pour laquelle on a mis en évidence une prescription à une population beaucoup plus large que celle précisée par l'indication [29]. L'apparition sur le marché des premiers génériques de statines n'est peut-être pas étrangère à cette attitude. Elle n'est peut-être pas étrangère non plus à la promotion d'associations de statines à d'autres hypolipémiants. Il sera nécessaire d'attendre des preuves d'efficacité clinique de ces associations avant de les préférer aux produits dont on est sûr du bénéfice qu'ils apportent.

Références :

1. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. JAMA. 2003;289:1681-90.
2. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. JAMA. 2004;292:2582-90.
3. A to Z De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes. Phase Z of the A to Z trial. JAMA. 2004;292:1307-16.
4. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364:685-96.
5. Sniderman AD. Is there value in liver function test and creatine phosphokinase monitoring with statin use? Am J Cardiol. 2004;94(suppl):30F-34F.
6. Spinler DS, Peterson MK. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. Pharmacotherapy. 2004;24:584-91.
7. Newman TB, Hulley SB. Carcinogenicity of lipid-lowering drugs. JAMA. 1996;275:55-60.
8. Bjerre LM, LeLorier J. Do statins cause cancer? A meta-analysis of large randomized clinical trials. Am J Med. 2001;110:716-23.
9. Strandberg TS, Pyörälä K, Cook TJ, et al. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 2004;364:771-7.
10. Boudreau DM, Gardner JS, Malone KE, Heckbert SR, Blough DK, Daling JR. The association between 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A inhibitor use and breast carcinoma risk among postmenopausal women. Cancer. 2004;100:2308-16.
11. Coogan PF, Rosenberg L, Palmer JR, Strom BL, Zauber AG, Shapiro S. Statin use and the risk of breast and prostate cancer. Epidemiology. 2002;13:262-7.
12. Kaye JA, Meier CR, Walker AM, Jick H. Statin use, hyperlipidaemia, and the risk of breast cancer. Br J Cancer. 2002;86:1436-9.
13. Graaf MR, Beiderbeck AB, Egberts ACG, Richel DJ, Guchelaar HJ. The risk of cancer in users of statins. J Clin Oncol. 2004;22:2388-94.
14. Shannon J, Tewoderos S, Garzotto M, et al. Statins and prostate cancer risk: a case-control study. Am J Epidemiol. 2005;162:318-25.
15. Poynter JN, Gruber SB, Higgins PDR, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med. 2005;352:2184-92.
16. Friis S, Poulsen AH, Johnsen SP, et al. Cancer risk among statin users: a population-based cohort study. Int J Cancer. 2005;114:643-7.
17. Beck P, Kysowski DK, Downey W, Butler-Jones D. Statin use and the risk of breast cancer. J Clin Epidemiol. 2003;56:280-5.
18. Cauley JA, Zmuda JM, Lui LY, et al. Lipid-lowering drug use and breast cancer in older women: a prospective study. J Womens Health. 2003;12:749-56.
19. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19:187-95.
20. Holme I. Relationship between total mortality and cholesterol reduction as found by meta-regression analysis of randomized cholesterol-lowering trials. Control Clin Trials. 1996;17:13-22.
21. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. Arch Intern Med. 2005;165:725-30.
22. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13 000 strokes in 450 000 people in 45 prospective cohorts. Lancet. 1995;346:1647-53.
23. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Center for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation. 2003;107:499-511.
24. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. N Engl J Med. 2005;352:20-8.
25. Nissen SE, Tuzcu EM, Scloenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005;352:29-38.
26. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. N Engl J Med. 1997;336:153-62.
27. Alsheikh-Ali AA, Ambrose MS, Kuvin JT, Karas RH. The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice: a postmarketing analysis. Circulation. 2005;111:3051-7.
28. http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/rbp/dysreco.pdf. Consulté le 03/10/05.
29. http://www.ameli.fr/pdf/1951.pdf. Consulté le 23/08/05.

Les statines

En résumé :

1. Quelles sont les preuves de l'efficacité clinique ?	Insuffisantes	Acceptables	**Satisfaisantes**
2. À quel niveau apprécier l'efficacité ?	Minime	Modeste	**Efficace**
3. Quelles sont les preuves de la tolérance ?	Insuffisantes	**Acceptables**	Satisfaisantes
4. À quel niveau apprécier la tolérance ?	Mauvaise	Moyenne	**Bonne**
5. Quel est le rapport bénéfice/risque ?	Passable	Moyen	**Bon**
6. Dans quelle fraction de la population définie par l'AMM le médicament peut-il être utilisé avec la plus grande efficacité ?	Minoritaire	**Majoritaire**	Totale
7. Transposabilité des données des essais à la pratique	Vraisemblablement non	Incertaine	**Vraisemblablement oui**
8. Progrès thérapeutique	Inexistant	Mineur	**Majeur**

Les « plus » :

- Les bénéfices cliniques démontrés permettent de considérer les statines non comme un traitement de l'hypercholestérolémie mais bien comme un *traitement du risque cardiovasculaire élevé*, comme les antiagrégants plaquettaires.

Les « moins » :

- Mécanisme des effets secondaires musculaires inconnu ;
- Manque de recul en ce qui concerne le risque carcinogène.

En pratique :

- Le traitement des personnes ayant des antécédents d'IDM, d'angor instable, d'atteinte coronarienne documentée, d'artériopathie des membres inférieurs, ou cumulant plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire ne se discute pas (niveau de preuve : fort).
- En véritable prévention primaire, on peut admettre que seule une hypercholestérolémie sévère justifie vraiment le traitement.

À ne pas utiliser	Attendre de nouvelles données	À réserver à certains cas	**Intéressant**

Available online at www.sciencedirect.com
SCIENCE DIRECT®
La revue de médecine interne 26 (2005) 1–4
la revue de médecine interne
http://france.elsevier.com/direct/REVMED/

Éditorial

Faut-il mettre une statine dans le biberon des nourrissons ?

Should we add a statin to baby's bottle?

L. Capron

UFR médicale de l'université Paris-5, René-Descartes, département de médecine interne, hôpital européen Georges-Pompidou, 75908 Paris cedex 15, France

Reçu le 1 septembre 2004 ; accepté le 3 septembre 2004

Disponible sur internet le 14 octobre 2004

Mots clés : Maladies cardiovasculaires ; Prévention primaire ; Cholestérol ; Statines

Keywords: Cardiovascular diseases; Primary prevention; Cholesterol; Statins

Les statines sont originellement des antibiotiques ratés. Leur molécule mère est la mévastatine (compactine ou déméthylmévilonine), métabolite fongique isolé de *Penicillium citrinum* puis *P. brevicompactum* par Akira Endo en 1975–1976, qui a découvert sa puissante action inhibitrice sur l'enzyme clé de la synthèse du cholestérol, l'hydroxy-méthyl-glutaryl coenzyme A (HMGCoA) réductase. L'effet pharmacologique le plus visible des statines est d'abaisser d'au moins 25 % la concentration plasmatique du cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL), fraction principale du cholestérol total, en augmentant le nombre des récepteurs hépatiques des LDL.

La mévastatine a engendré nombre de filles : lovastatine (non commercialisée en France), simvastatine (Lodalès, Zocor, autorisation française de mise sur le marché en 1988), Pravastatine (Élisor, Vasten, 1989), fluvastatine (Fractal, Lescol, 1995), atorvastatine (Tahor, 1997), rosuvastatine (Crestor, 2004). La cérivastatine (Cholstat, Staltor, 1998) a été retirée du marché en 2001.

Le succès des statines a été fulgurant. En Europe, entre 1997 et 2002, la croissance annuelle moyenne des prescriptions a été estimée à 31 %, mais avec des différences majeures de consommation entre les pays. En 2000, le nombre des prescriptions par millier d'individus bénéficiaires de l'assurance maladie allait de 14,74 pour l'Italie à 59,28 pour la Norvège, qui dépassait d'une courte tête la France : 55,82 pour 1000, soit près de 847 millions de doses quotidiennes délivrées en une année [1]. Le coût moyen journalier d'un traitement par statine se situant entre 0,5 et 1,8 € (*Vidal* 2004), il convient de s'interroger sur l'impact économique de cette classe médicamenteuse : tant de dépenses pour quel bénéfice ?

Comprenons en outre que les prescriptions présentes de statines ne sont fondées que sur leurs bénéfices avérés dans la prévention des maladies ischémiques cardiaques et artérielles, nous y reviendrons, et que nous n'assistons peut-être qu'au début d'une affaire de plus grande envergure encore. Inhibant compétitivement l'enzyme qui réduit l'HMGCoA en mévalonate, les statines altèrent une voie métabolique dont la production, outre le cholestérol, inclut le farnésyl-pyroposphate (farnésyl-protéines) [2] et l'isopentényl-pyrophosphate (sélénoprotéines) [3] qui interviennent dans de multiples chaînes physiologiques. Cela étend leur potentiel pharmacodynamique à d'autres grandes fonctions telles que la prolifération cellulaire, l'immunité ou l'inflammation. Il en résulte des actions autres que l'abaissement du LDL-cholestérol, qu'on a jugées suffisamment singulières pour les gratifier du qualificatif un peu pompeux de *pléiotropes*. En découlent certains effets indésirables des statines (principalement musculaires et hépatiques), et surtout leurs vertus potentielles dans des affections aussi diverses que le rejet de greffe, la maladie d'Alzheimer ou la sclérose en plaques et plus généralement le vaste groupe des maladies immuno-inflammatoires. En somme, d'antibiotiques avortés qu'elles étaient au départ, les statines prennent, au regard d'enthousiastes rêveurs, les allures d'une panacée moderne.

Adresse e-mail : loic.capron@hop.egp.ap-hop-paris.fr (L. Capron).

0248-8663/$ - see front matter © 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.
doi:10.1016/j.revmed.2004.09.002

En ce sens, et de manière hyperbolique, se pose la question volontairement provocante que la rédaction de *La Revue de Médecine Interne* me soumet : *Faut-il mettre une statine dans le biberon des nourrissons ?* Il n'est pas tout à fait absurde de se le demander si l'on s'en réfère à l'autorité des deux lauréats du prix Nobel 1986 de physiologie ou médecine, Michael Brown et Joseph Goldstein : les récepteurs cellulaires des LDL, dont ils ont découvert l'existence et décrit la régulation extrêmement fine, paraissent chez l'humain être conçus pour ne disposer de manière optimale que d'une concentration de LDL-cholestérol aux alentours de 0,25 g (0,65 mmol)/l, alors qu'elle dépasse très communément 1 g (2,60 mmol)/l chez les adultes [4]. Telle serait la malédiction de l'homme occidental qui le condamnerait sans appel à un risque élevé d'athérosclérose si rien n'est fait pour abaisser sa cholestérolémie vers des concentrations moins excessives pour les récepteurs dont le créateur l'a chichement pourvu. Les statines de plus en plus puissantes sur la cholestérolémie dont nous disposons permettent, au seul prix de doses assez fortes mais encore bien tolérées, d'abaisser le LDL-cholestérol autour de 0,6 g (1,6 mmol)/l [5]. Nous voici donc en mesure de satisfaire en partie l'objectif fixé par Brown et Goldstein et, tant qu'à faire, pourquoi ne pas s'y mettre le plus tôt possible, c'est-à-dire dès le premier âge, en administrant une statine aux bébés ?

La réponse des pédiatres est horrifiée et sans ambiguïté : non, absolument non. La voie métabolique du mévalonate est trop stratégique pour être impunément bloquée par un médicament au cours de l'enfance : la crainte d'une perturbation profonde de la croissance somatique et du développement sexuel est trop grande et trop légitime. Le groupe d'experts réunis par le *National cholesterol education program* a recommandé que la prescription d'un médicament abaissant la cholestérolémie ne soit envisagée qu'à partir de l'âge de dix ans chez des enfants atteints d'hypercholestérolémie sérieuse (en pratique une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, HFH, qui frappe un individu sur 500), quand les modifications du mode de vie (principalement le régime alimentaire) se sont avérées inopérantes [6]. L'essai clinique pédiatrique le plus audacieux publié à ce jour a évalué contre placebo un traitement par pravastatine (20 à 40 mg/jour) sur une durée de deux ans chez des enfants âgés de 8 à 18 ans (moyenne, 13 ans) atteints d'HFH : la concentration du LDL-cholestérol a baissé en moyenne de 24 % et aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé ; dans le groupe traité, l'épaisseur de l'intima-média carotide, mesurée par ultrasons, a été en moyenne de 14 µm plus faible que dans le groupe placebo [7] ; mais nul ne peut en déduire que cela s'assortira sûrement d'une moindre incidence de la maladie coronaire plus tard dans l'existence.

Laissons donc les bébés boire sereinement leur lolo sans statine, pour en venir à une question plus proche des préoccupations internistes : chez quels adultes convient-il d'envisager la prescription d'une statine dans un objectif de prévention de l'athérosclérose, c'est-à-dire des maladies ischémiques cardio-artérielles ?

Le succès des statines n'est pas usurpé : ce sont la classe de médicaments qui a été soumise au plus important effort d'évaluation rigoureuse dans des essais cliniques randomisés contre placebo, menés en double insu ; il en a été publié dix entre 1994 et 2004, totalisant plus de 350 000 patients-années d'observation expérimentale [8–17]. Tous ont pris comme critère primaire de jugement l'incidence des accidents coronaires. Cinq essais [9,11,15–17] concernaient surtout la prévention primaire, c'est-à-dire des sujets indemnes de maladie coronaire décelable, et les cinq autres [8,10,12–14] la prévention secondaire, c'est-à-dire des patients qui avaient déjà survécu à un accident coronaire. Le Tableau 1 et la Fig. 1

Tableau 1
Caractéristiques et résultats des dix essais thérapeutiques publiés ayant comparé en double insu une statine (St) à un placebo (Pl) dans la prévention primaire (prim.) ou secondaire (sec.) de la maladie coronaire Les essais sont classés par niveau croissant de risque coronaire dans la population étudiée : colonne IdM 1 an (incidence annuelle des infarctus du myocarde, mortels et non mortels) dans le groupe placebo. LDLc : concentration plasmatique moyenne du cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL) chez les patients recrutés dans l'essai (diviser par 2,6 pour convertir en g/L). Variation de risque : relative (VRR) = [1 – (IdM 1 an St / Idm 1 an Pl)] × 100 ; absolue (VAR) = IdM 1 an Pl – Idm 1 an St. NàT 1 an : nombre de sujets à traiter pendant 1 an avec la statine pour éviter un infarctus du myocarde (mortel ou non mortel), égal à 100 / VAR

Essai	Statine [a]	N patients (Pl et St)	Type de prévention [b]	Sexe H/F (%)	Âge moyen	LDLc mmol/l	Durée années	IdM 1 an (%) Pl	IdM 1 an (%) St	Variation de risque relative	Variation de risque absolue	NàT 1 an
AFCAPS [11]	lova	3301 et 3304	prim. 100 %	85/15	58	4,0	5,2	0,56	0,33	41,4 %	0,23 %	433
ASCOT [15]	atorva	5137 et 5168	prim. 100 %	81/19	63	3,4	3,3	0,82	0,52	37,0 %	0,30 %	330
CARDS [17] [c]	atorva	1410 et 1428	prim 100 %	68/32	62	3,0	3,9	1,18	0,77	34,7 %	0,46 %	217
WOSCOPS [9]	prava	3293 et 3302	prim. 95 %	100/0	55	5,0	5,0	1,58	1,10	30,4 %	0,48 %	208
ALERT [16] [c]	fluva	1050 et 1052	prim. 90 %	66/34	50	4,1	5,1	1,94	1,31	32,3 %	0,63 %	159
HPS [13]	simva	10088 et 10107	prim. 35 %	75/25	40–80 [d]	3,4	5,0	2,36	1,74	26,3 %	0,62 %	161
LIPID [12]	prava	4502 et 4512	sec. 100 %	83/17	62	3,9	6,1	2,61	2,02	22,6 %	0,59 %	169
CARE [10]	prava	2078 et 2081	sec. 100 %	86/14	59	3,6	5,0	2,64	2,04	22,7 %	0,60 %	167
PROSPER [14]	prava	2913 et 2891	prim. 60 %	48/52	75	3,8	3,2	3,81	3,16	17,2 %	0,66 %	152
4S [8]	simva	2223 et 2221	sec. 100 %	81/19	60	4,9	5,4	4,06	2,61	35,6 %	1,44 %	69

[a] lova, lovastatine (molécule proche de la simvastatine, non commercialisée en France) ; atorva, atorvastatine (Tahor) ; prava, pravastatine (Élisor, Vasten) ; fluva, fluvastatine (Fractal, Lescol) ; simva, simvastatine (Lodalès, Zocor).

[b] Le pourcentage fournit la part de prévention dans l'essai qui est du type indiqué (prim. ou sec.).

[c] Les patients de CARDS étaient tous diabétiques de type 2, et ceux d'ALERT tous transplantés rénaux.

[d] Fourchette d'âge à l'inclusion (moyenne non fournie).

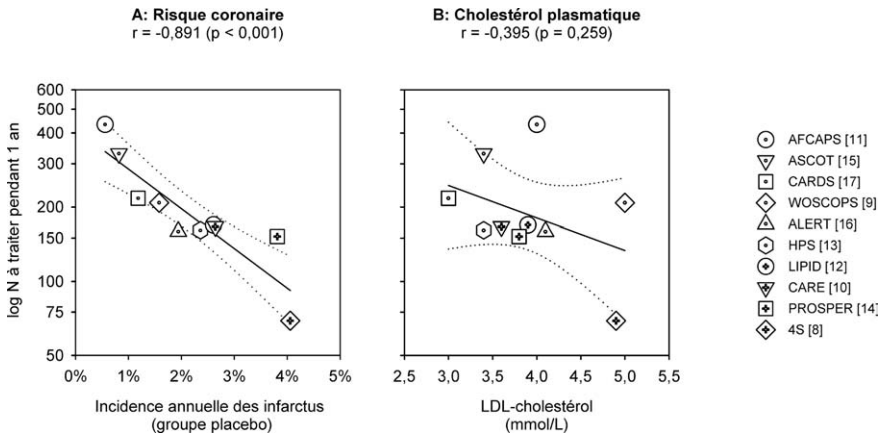


Fig. 1. Variables influençant l'efficacité des statines dans la prévention de l'infarctus du myocarde : synthèse des dix essais thérapeutiques publiés.
L'ordonnée (échelle logarithmique) de chacun des deux graphes est l'efficacité du traitement résumée par le nombre de sujets à traiter pendant un an avec la statine étudiée (NàT 1 an, *v*. tableau) pour éviter un infarctus du myocarde mortel ou non mortel ; ce nombre est d'autant plus faible que la prévention est bénéfique. Dans le graphe A (*Risque coronaire*), l'abscisse est le risque coronaire effectif dans la population de l'essai, c'est-à-dire l'incidence annuelle moyenne des infarctus du myocarde mortels et non mortels dans le groupe placebo de l'étude. Dans le graphe B (*Cholestérol plasmatique*), l'abscisse est la concentration moyenne du cholestérol lié aux LDL lors de l'inclusion dans l'étude (avant traitement par statine ou par placebo). Chacune des dix études résumées dans le Tableau 1 est figurée dans chaque graphe par un symbole dont la clé est fournie par la légende. Sur le graphe de gauche le symbole LIPID est presque entièrement masqué par le symbole de CARE. Pour chaque distribution des dix points, on a :
– calculé le coefficient de corrélation *r* (méthode de Pearson), avec sa signification statistique (p), entre la variable dépendante (à expliquer, axe *y*, log NàT 1 an) et la variable indépendante (explicative, axe *x*, incidence annuelle des infarctus, ou LDL-cholestérol) ;
– et tracé la droite de régression linéaire simple ($y = ax + b$, en trait plein) avec ses intervalles de confiance à 95 % (courbes pointillées).

proposent une synthèse de ces dix essais montrant que l'efficacité de la prévention est proportionnelle au risque (graphe A de la figure), et n'est pas liée à la concentration du LDL-cholestérol (graphe B). La décision de prescrire une prévention de la maladie coronaire par statine doit donc se fonder sur le risque estimé, dont la concentration du LDL-cholestérol n'est qu'un ingrédient parmi d'autres. Dans un contexte de prévention secondaire, le risque de nouvel accident est si élevé qu'une statine paraît justifiée quelle que soit la cholestérolémie. Dans un contexte de prévention primaire, qui s'adresse à un beaucoup plus grand nombre d'individus, le médecin doit évaluer le risque pour prendre sa décision. La concentration des lipides plasmatiques n'y suffit pas. La question revient donc à choisir le moyen le plus fiable pour dépister le haut risque, et elle n'est pas encore résolue. S'ajoute en France une incidence nettement plus faible de la maladie coronaire que dans la plupart des pays industriels (« paradoxe français »), ce qui interdit d'y importer sans précautions les recommandations qui viennent des grandes nations productrices de données épidémiologiques (États-Unis, Grande-Bretagne, Scandinavie).

La prévention primaire de l'athérosclérose par les statines reste donc une question délicate avec de lourds enjeux sanitaires et économiques. Une chose y est absolument certaine : il n'y a pas lieu de mettre une statine dans le biberon de bébé.

Références

[1] Walley T, Folino-Gallo P, Schwabe U, Van Ganse, on behalf of the EuroMedStat group. Variations and increase in use of statins across Europe: data from administrative databases. BMJ 2004;328:385–6.

[2] Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. Nature 1990;343:425–30.

[3] Moosmann B, Behl C. Selenoprotein synthesis and side effects of statins. Lancet 2004;363:892–4.

[4] Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science 1986;232:34–47.

[5] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004;350: 1495–504.

[6] National Cholesterol Education Program. Report of the expert panel on blood cholesterol levles in children and adolescents. Pediatrics 1992;89:525–84.

[7] Weigman A, Hutten BA, De Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Büller HD, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. A randomized controlled trial. JAMA 2004;292:331–7.

[8] Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344: 1383–9.

[9] Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995;333:1301–7.

[10] Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996;335:1001–9.

[11] Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro D, Beere P, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA 1998;279:1615–22.

[12] The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischæmic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998;339: 1349–57.

[13] Heart Protection Study Collaborative group. MRC/BHF Heart protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360:7–22.

[14] Shepherd J, Blauw G, Murphy M, Bollen E, Buckley B, Cobbe S, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet 2002;360:1623–30.

[15] Sever PS, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003;361:1149–58.

[16] Holdaas H, Fellström B, Jardine A, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2003;361:2024–31.

[17] Colhoun HM, Betteridge D, Durrington P, Hitman G, Neil A, Livingstone S, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:685–96.

PRINCIPAUX MESSAGES

- Le dépistage d'une dyslipidémie repose sur l'EAL (exploration d'une anomalie lipidique), qui détermine les concentrations de cholestérol total, triglycérides, HDL-cholestérol et LDL-cholestérol. Tous les adultes doivent être dépistés mais il n'est pas justifié de répéter ce bilan, lorsqu'il est normal.

- Cinq niveaux « cibles » de LDL-cholestérol définissent l'intervention thérapeutique. Ces objectifs ont été déterminés en fonction de l'état vasculaire du patient et du nombre des facteurs de risque cardiovasculaire associés.

- La prescription d'hypolipémiants n'est pas justifiée chez de nombreux patients ayant un risque cardiovasculaire faible. Le traitement diététique est la base de la prise en charge de ces patients.

- Quand une thérapeutique médicamenteuse est indiquée, il s'agit le plus souvent d'une statine, sauf dans les 3 circonstances suivantes :
  - intolérance aux statines ;
  - LDL-cholestérol < 1 g/l associé à des triglycérides élevés et un HDL-cholestérol bas ;
  - hypertriglycéridémie sévère isolée (TG > 4 g/l).

- Le traitement hypolipémiant débute habituellement par les posologies les plus faibles. En l'absence d'évaluation suffisante, l'utilisation de fortes doses, voire de combinaisons thérapeutiques, est à discuter au cas par cas. Elle ne doit pas se faire au détriment d'une bonne tolérance et d'une bonne observance du traitement.

- La surveillance de l'efficacité et de la tolérance commence entre 1 et 3 mois après le début du traitement.

- La prise en charge d'une dyslipidémie doit être associée à celle des autres facteurs de risque cardiovasculaires.

Tableau 1 : Facteurs de risque cardiovasculaire devant être pris en compte pour le choix de l'objectif thérapeutique selon les valeurs de LDL-cholestérol.

Facteurs de risque

- **Age** - homme de 50 ans ou plus
  - femme de 60 ans ou plus
- **Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce**
  - infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin ;
  - infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin.
- **Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans**
- **Hypertension artérielle permanente traitée ou non** (*se reporter aux recommandations spécifiques*)
- **Diabète de type 2 traité ou non** (*se reporter aux recommandations spécifiques*)
- **HDL-cholestérol < 0, 40 g/l (1,0 mmol/l) quel que soit le sexe**

Facteur protecteur

- **HDL-cholestérol ≥ 0,60 g/l** (1,5 mmol/l) : soustraire alors "un risque" au score de niveau de risque

***Exemple** : une femme de 60 ans ayant une concentration de HDL-cholestérol égale à 0,70 g/l (1,8 mmol/l), est considérée comme sans facteur de risque.*

Tableau 2 : Les trois catégories de patients à haut risque cardiovasculaire pour lesquels le LDL-cholestérol doit être inférieur à 1 g/l.

1/ Les patients ayant des antécédents :

- de maladie coronaire avérée (angor stable et instable, revascularisation, IDM, IDM silencieux documenté),
- de maladie vasculaire avérée (accident vasculaire cérébral ischémique, artériopathie périphérique à partir du stade II).

2/ Les patients ayant un diabète de type 2, sans antécédent vasculaire mais ayant un haut risque cardiovasculaire défini par :

- une atteinte rénale*,
- ou au moins deux des facteurs de risque suivants :
  - âge - homme de 50 ans ou plus
    - femme de 60 ans ou plus
  - antécédents familiaux de maladie coronaire précoce
    - infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin ;
    - infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin
  - tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
  - hypertension artérielle permanente traitée ou non (*se reporter aux recommandations spécifiques*)
  - HDL-cholestérol < 0,40 g/l (1,0 mmol/l) quel que soit le sexe
  - microalbuminurie (> 30 mg/24 heures).

3/ Les patients ayant un risque >20% de faire un événement coronarien dans les 10 ans (risque calculé à partir d'une équation de risque)**

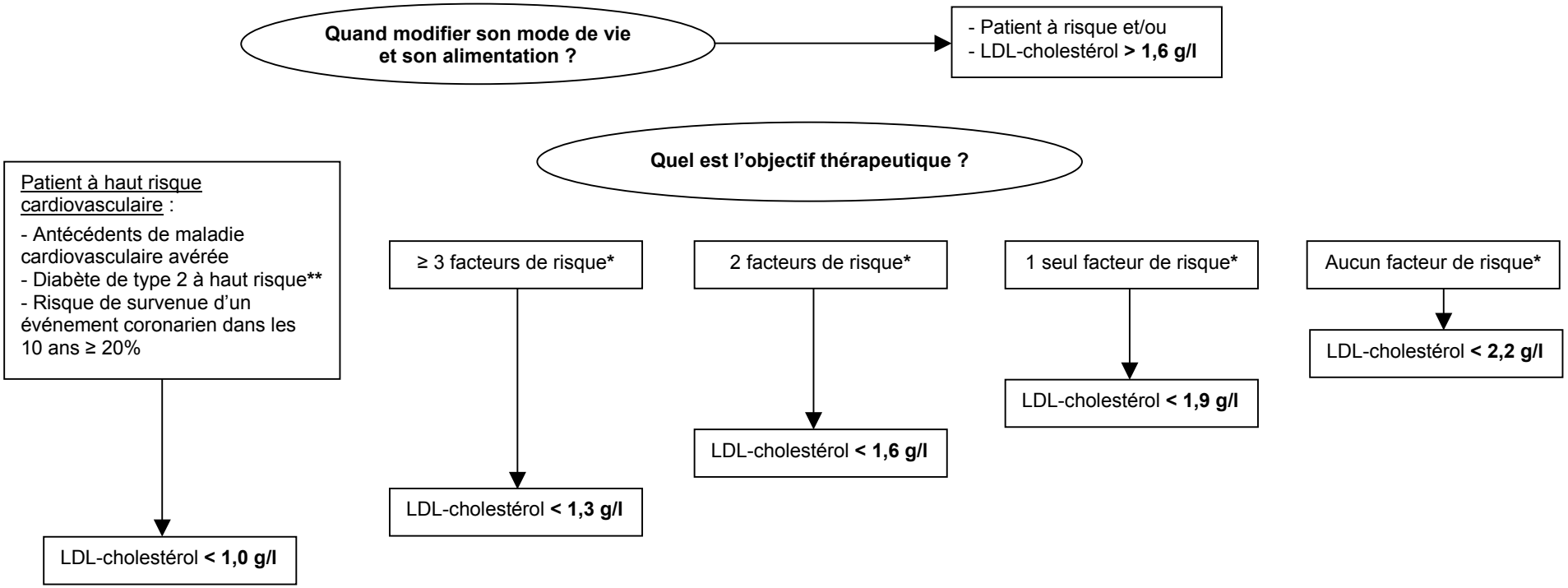
*Protéinurie > 300 mg/24 h ou clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft-Gault < 60 ml/min.

Formule de Cockroft-Gault : Clairance de la créatinine = $\frac{(140 - \text{âge ans}) \times \text{poids (kg)} \times K}{\text{créatininémie en µmol/l}}$ en ml/min/1,73 m^2

K = 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme

**Cf. ANAES : Recommandations sur les Méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire global.

PRISE EN CHARGE DU PATIENT DYSLIPIDEMIQUE



* **Facteurs de risque cardiovasculaire associés à une dyslipidémie**

- **Age** - homme de 50 ans ou plus
  - femme de 60 ans ou plus
- **Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce**
  - infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin ;
  - infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin.
- **Tabagisme actuel** ou arrêté depuis moins de 3 ans
- **Hypertension artérielle permanente traitée ou non traitée** (*se reporter aux recommandations spécifiques*)
- **Diabète de type 2 traité ou non traité** (*se reporter aux recommandations spécifiques*)
- **HDL-cholestérol < 0, 40 g**/l **(1,0 mmol/l)** quel que soit le sexe

Facteur protecteur

- **HDL-cholestérol ≥ 0,60 g/l (1,5 mmol/l)** : soustraire alors "un risque" au score de niveau de risque

** **Diabète de type 2 à haut risque**

- atteinte rénale,
- ou au moins deux des facteurs de risque suivants : âge, antécédents familiaux de maladie coronaire précoce, tabagisme, hypertension artérielle, HDL-cholestérol < 0,40 g/l, microalbuminurie (> 30 mg/24 h).