

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 résolutive 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*

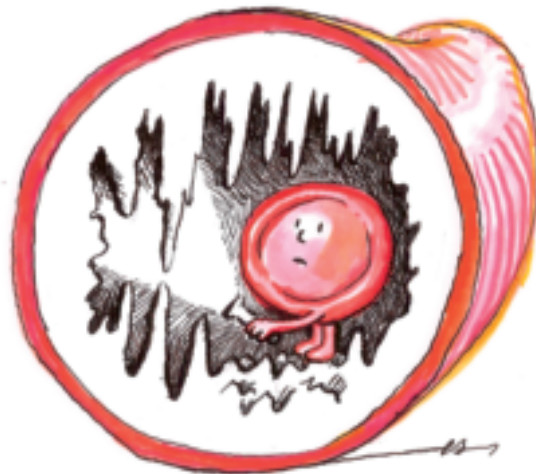
*localisations différentes selon l'essai et les résultats des études pharmaco-épidémiologiques plaident plutôt en faveur d'une absence d'augmentation de l'incidence des cancers sous statine. Par ailleurs, les essais ont démontré un rapport bénéfique/risque favorable sur au moins cinq ans. Un recul plus 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 méta-régressions ont été présentées comme preuves de la véracité de l'hypothèse de départ. Dans ces méta-régressions, 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 méta-régressions [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, Zaubler 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 health-care 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, Schoenhagen 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, Kuvit 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	<b>Satisfaisantes</b>
2. À quel niveau apprécier l'efficacité ?	Minime	Modeste	<b>Efficace</b>
3. Quelles sont les preuves de la tolérance ?	Insuffisantes	<b>Acceptables</b>	Satisfaisantes
4. À quel niveau apprécier la tolérance ?	Mauvaise	Moyenne	<b>Bonne</b>
5. Quel est le rapport bénéfice/risque ?	Passable	Moyen	<b>Bon</b>
6. Dans quelle fraction de la population définie par l'AMM le médicament peut-il être utilisé avec la plus grande efficacité ?	Minoritaire	<b>Majoritaire</b>	Totale
7. Transposabilité des données des essais à la pratique	Vraisemblablement non	Incertaine	<b>Vraisemblablement oui</b>
8. Progrès thérapeutique	Inexistant	Mineur	<b>Majeur</b>

### 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 plaquetaires.

### 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**