



Cercle Cœur et Métabolismes

Société Française de Cardiologie



Société
Française de
Cardiologie

STATINES ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES : DE LA FIN DE LA CONTROVERSE SCIENTIFIQUE À LA FIN DE LA POLÉMIQUE ?!

Texte élaboré par le Cercle Cœur et Métabolismes de la Société Française de Cardiologie

Il existe aujourd'hui un consensus scientifique concernant l'apport des statines à la prise en charge des personnes à risque d'infarctus du myocarde :

- **Le bénéfice clinique des statines est incontestable** après la synthèse de multiples essais thérapeutiques contrôlés. Ils ont enrôlé plus de 300 000 personnes et montré une diminution du risque d'événements cardiovasculaires majeurs d'origine athéromateuse (IDM, AVC, décès cardiovasculaires) ainsi que de la mortalité totale.
- **Le bénéfice clinique obtenu dépend de la diminution du LDL cholestérol et de la durée du traitement.** Ceci démontre que le LDL cholestérol est non seulement un facteur causal de l'infarctus du myocarde mais qu'il est également un facteur causal modifiable.

- Le fait que les statines permettent de diminuer la mortalité totale démontre que, dans les situations cliniques où elles ont été évaluées, **leur bénéfice l'emporte sur leurs risques éventuels :**

1. Les statines font courir certains risques, le plus souvent mineurs et justifiant des précautions d'emploi dans certaines situations cliniques.
2. Il n'y a pas d'augmentation du risque d'altération des fonctions cognitives ou du risque de cancer sous statine, même lorsque le LDL cholestérol est très bas.

- **Discuter de l'utilité des statines n'est pas analyser un fait mais porter un jugement de valeur** qui ne remet pas en cause l'efficacité démontrée du traitement.

DEPUIS 1994, LA CONTROVERSE SCIENTIFIQUE A LAISSÉ LA PLACE À UNE POLÉMIQUE SANS FONDEMENT RATIONNEL

Jusqu'à 1994, il existait une controverse scientifique sur l'intérêt médical de diminuer le cholestérol, c'est à dire un débat scientifique nécessaire et constructif dans lequel une ou deux versions ou interprétations de faits se font concurrence : des arguments indirects indiquaient qu'il devait y avoir un bénéfice à diminuer le cholestérol total et le LDL cholestérol avec un traitement pharmacologique, mais les essais thérapeutiques contrôlés préalables à 1994 n'avaient pas permis de démontrer cette hypothèse de façon fiable et concordante.

A partir de 1994 et de l'étude 4S, la plupart des essais thérapeutiques contrôlés évaluant des statines démontrent qu'il existe un bénéfice clinique avec ce traitement. Lorsque ces essais sont analysés ensemble, par la technique de la méta-analyse, il est démontré que les statines diminuent le risque d'infarctus du myocarde (réduction relative de 23 %), d'AVC (réduction relative de 17 %), de décès de cause coronaire (réduction relative de 19 %) et de tous décès (réduction relative de 12 %), que les patients pris en charge soient en prévention cardiovasculaire secondaire ou primaire, que leur taux de LDL cholestérol soit élevé ou bas, qu'ils soient hommes ou femmes (1).

Les résultats des méta-analyses disponibles sont concordants à quelques nuances près (2, 3). Ces travaux ont été effectués par divers chercheurs, dans diverses équipes de divers pays. La plupart de ces chercheurs sont indépendants comme par exemple, la collaboration Cochrane (4). Il ne devrait donc pas y avoir controverse scientifique sur le sujet du bénéfice clinique démontré et réel des statines (5), comme cela est par exemple le cas pour le traitement de l'hypertension artérielle.

Le débat public a, dès lors, glissé sur le terrain de la polémique. Prétendant s'inscrire dans une controverse pourtant close, celle-ci ne cherche, depuis, qu'à discréditer la valeur des essais cliniques au nom d'une idéologie, d'intérêts personnels ou économiques autour de la promotion de soi-disant remèdes naturels ou issus des médecines parallèles qui n'ont jamais fait la preuve d'une quelconque utilité pour traiter l'hypercholestérolémie.

Les polémistes n'analysent pas la méthode des essais thérapeutiques contrôlés, notamment leur validité interne, mais tendent à les discréditer a priori, au prétexte qu'une grande partie a été financée par l'industrie pharmaceutique, de même que leurs investigateurs ont été rémunérés pour les conduire voire pour en faire la promotion.

S'il est vrai que la plupart des médecins impliqués dans la recherche travaillent avec des organismes privés et l'industrie pharmaceutique, c'est parce qu'au-delà d'être un marqueur de leur compétence, c'est une quasi-obligation. Dans les instituts hospitalo-universitaires, par exemple, ces financements permettent de compléter les budgets de recherches académiques. Considérer que ces liens altèrent systématiquement l'honnêteté des médecins impliqués est un parti pris caricatural. L'important est de déclarer en transparence les liens quand ils existent, d'autant qu'il existe des garde-fous pour se prémunir du risque de conflit d'intérêt : les experts ayant des liens avec les industriels n'interviennent pas dans les commissions qui prennent des décisions relatives aux médicaments soumis par les laboratoires concernés.

Alors, malgré ces critiques, parfois ad hominem, aucun essai thérapeutique important conduit avec les statines n'a été rétracté d'une des grandes revues internationales dans laquelle il a été publié que ce soit pour tricherie ou vice de forme, et ce, alors que le nombre d'articles rétractés pour tricherie, bien que faible, s'accroît progressivement en médecine. De plus, aucun essai clinique d'ampleur suffisante n'est venu remettre en cause ces résultats.

Aucune des principales hypothèses avancées par les contempteurs des statines qui voudraient en restreindre l'usage ne se base sur des données clinique, comme nous allons le démontrer.



Il est démontré que les statines diminuent le risque d'infarctus du myocarde (réduction relative de 23 %), d'AVC (réduction relative de 17 %), de décès de cause coronaire (réduction relative de 19 %) et de tous décès (réduction relative de 12 %).



Les polémistes n'analysent pas la méthode des essais thérapeutiques contrôlés, mais tendent à les discréditer a priori.

HYPOTHÈSE N°1

LE BÉNÉFICE DES STATINES SERAIT FAIBLE ET ELLES SERAIENT DONC INUTILES

C'EST FAUX

POURQUOI C'EST FAUX

Les statines sont efficaces pour diminuer le risque d'événements cardiovasculaires majeurs.

De multiples essais thérapeutiques contrôlés ont démontré que les statines diminuent le risque d'événements cardiovasculaires majeurs dans presque toutes les situations cliniques où elles ont été évaluées.

La prescription d'un traitement par statine, par rapport à un placebo, n'apporte aucun bénéfice clinique dans deux situations spécifiques seulement :

- L'insuffisance cardiaque évoluée dans laquelle la mortalité cardiovasculaire n'est pas majoritairement due à l'athérome coronaire mais à l'insuffisance cardiaque et aux troubles du rythme
- L'insuffisance rénale au stade de dialyse, sans que l'on soit en mesure d'expliquer la raison de cet échec.

Le bénéfice clinique est proportionnel à la baisse du LDL obtenue. Pour une diminution absolue du LDL de 1 mmol/l (0,39 g/l), les statines diminuent le risque d'événements cardiovasculaires majeurs de 22 à 25 % en 5 ans (3, 6). L'ampleur du bénéfice est donnée en valeur relative, la baisse du LDL en valeur absolue.

Pour une même diminution du LDL en valeur absolue, la diminution relative des événements cardiovasculaires majeurs dépend du temps : cette diminution est d'autant plus importante que la durée de la baisse du LDL est longue (6). Ainsi, pour 1 mmol/l de diminution du LDL, la diminution relative des événements cardiovasculaires majeurs est de 17 % après 2 ans et de 22 % après 4 ans.

Un ensemble d'essais thérapeutiques contrôlés a donc démontré l'efficacité des statines : c'est un fait, une donnée scientifique validée. L'utilité, que certains amalgament à l'efficacité, est une notion différente : ce n'est pas un fait, c'est un jugement. **Ainsi, dire que le bénéfice est faible et/ou qu'elles sont inutiles n'est pas un fait, mais un jugement que chacun est libre de porter mais qui ne remet pas en cause l'efficacité démontrée du traitement. A partir de quelle diminution relative d'un risque un bénéfice doit-il être considéré comme faible ? ou moyen ? ou élevé ?**

Un tel jugement de valeur, lorsqu'il est porté, doit impérativement être nuancé, notamment de la prévalence de la maladie traitée dans une population et du risque absolu qu'elle fait encourir.

Par exemple, un bénéfice de 10 % de réduction d'un événement donné peut être jugé par certains comme faible et non par d'autres, si la maladie traitée est très prévalente (par exemple, touche 10 millions de personnes dans un pays) et confère une augmentation du risque de l'événement important (par rapport à l'absence de maladie), par exemple de 50 % en 10 ans.

De même, un traitement qui permettrait une réduction relative du risque d'infarctus du myocarde de 30 % à 5 ans, efficacité qui pourrait être jugée comme moyenne, peut apporter un bénéfice majeur dans une population à faible risque absolu, population dans laquelle, selon certains critères l'utilité serait jugée faible, si cette population est très importante. Par exemple, si un traitement réduit le risque d'infarctus du myocarde de 30 % à 5 ans, et qu'il est appliqué à une population de 10 millions de personnes dont le risque d'infarctus du myocarde est de 1 % à 5 ans : en 5 ans, il aura été évité 30 000 infarctus dans cette population. Doit-on dire que ce traitement est utile ou inutile ?

Ainsi, juger de l'utilité d'un traitement dans une population donnée dépend des critères pris en compte, de leur mode d'analyse et de la logique sous-jacente au jugement porté.

De multiples essais thérapeutiques contrôlés ont démontré que les statines diminuent le risque d'événements cardiovasculaires majeurs dans presque toutes les situations cliniques où elles ont été évaluées.

HYPOTHÈSE N°2

LES STATINES SERAIENT DANGEREUSES ET AUGMENTERAIENT DE TRÈS NOMBREUX RISQUES, ELLES SERAIENT DONC GLOBALEMENT NOCIVES

C'EST FAUX

POURQUOI C'EST FAUX

Les statines constituent une des classes thérapeutiques les plus évaluées dans des essais thérapeutiques contrôlés (3). Leur rapport bénéfice-risque est parfaitement connu (3). Certaines études ont un biais de validité externe en ce sens qu'elles n'ont parfois inclus des patients qu'après avoir effectué une phase préalable permettant de vérifier que les patients toléraient correctement le traitement. Cependant, les résultats de ces essais sont concordants avec ceux des études n'ayant pas adopté ce protocole.

Les statines augmentent le risque de certains événements indésirables, mais leur bénéfice global est supérieur à leur risque comme en témoigne la diminution de mortalité totale constatée dans plusieurs essais et dans les méta-analyses des divers essais.

Certains risques sont mineurs mais fréquents, d'autres peuvent être graves mais sont rares sinon exceptionnels.

- **L'événement indésirable le plus fréquent est constitué par des douleurs musculaires**, mais son incidence est difficile à apprécier car il y a un effet nocebo démontré. Les risques les plus graves sont les rhabdomyolyses qui peuvent être mortelles et certaines hépatopathies. Leurs incidences sont aussi difficiles à évaluer car elles dépendent de la dose utilisée et de facteurs associés (comorbidités, traitements associés...) mais, dans le cadre d'une utilisation respectant les contre-indications, elles sont jugées comme inférieures à 1 prescription pour 1 million pour les événements fatals et de l'ordre de 2 à 3 cas pour 100 000 patients par an pour les formes réversibles à l'arrêt du traitement (3).
- **D'autres effets sont rapportés mais leurs conséquences cliniques sont mal évaluées**, comme par exemple, une augmentation de la glycémie qui peut correspondre aux critères diagnostiques du diabète. Toutefois, si un diabète apparaît, avec son risque propre, la statine contribue à prévenir les événements cardiovasculaires majeurs, tant chez les prédiabétiques que chez les diabétiques.
- **Il existe aussi un sur-risque d'AVC hémorragique, notamment chez les patients ayant un antécédent d'AVC hémorragique de moins de 6 mois.** Toutefois, les statines diminuent globalement le risque d'AVC du fait d'une réduction du risque d'AVC ischémique dont l'incidence est plus élevée que celle des AVC hémorragiques (1).

Plusieurs études, parfois spécifiques, ont démontré que certains effets indésirables censés être augmentés par les statines ne le sont pas. Ainsi, par exemple, les statines n'exercent pas d'effet, c'est-à-dire ni n'augmentent ni ne diminuent les risques de cancers (quels qu'ils soient, 3), de troubles cognitifs, de maladie d'Alzheimer, de maladie de Parkinson, de maladie rhumatismale inflammatoire, de dysfonction érectile.

Les statines n'augmentent ni ne diminuent les risques de cancers de troubles cognitifs, de maladie d'Alzheimer, de maladie de Parkinson, de maladie rhumatismale inflammatoire, de dysfonction érectile.

HYPOTHÈSE N°3

UN CHOLESTÉROL TROP BAS SERAIT NOCIF POUR LE CERVEAU **C'EST FAUX**

POURQUOI C'EST FAUX

Toute la notion d'un lien entre cholestérol trop bas et altération des fonctions cognitives n'est qu'une construction théorique sans preuve.

En effet, il n'y a, à ce jour, aucune donnée clinique pertinente permettant de juger en-dessous de quelle valeur de LDL cholestérol ou de cholestérol total, il existerait un risque d'altération des fonctions cérébrales ou cognitives.

Il y a même plusieurs éléments cliniques indiquant qu'il n'y a aucun risque d'altération des fonctions cognitives à avoir un LDL cholestérol inférieur à 0,4 g/l. Ceci a été constaté chez des personnes ayant une maladie associée à un LDL cholestérol très bas (l'hypobétalipoprotéïnémie) et dans certains essais thérapeutiques contrôlés et leur analyse complémentaire spécifique (étude HOPE 3 cognition effectuée chez des patients âgés et surtout EBBIN-GHAUS ayant évalué un anti-PCSK9 en sus d'un traitement par statine, 7).

Il n'y a aucun risque d'altération des fonctions cognitives à avoir un LDL cholestérol inférieur à 0,4 g/l.

HYPOTHÈSE N°4

IL N'Y AURAIT PAS DE LIEN ENTRE LE CHOLESTÉROL, L'ATHÉROSCLÉROSE ET LE RISQUE D'INFARCTUS DU MYOCARDE. TOUT CELA NE SERAIT QU'UNE QUESTION D'ALIMENTATION ET/OU D'INFLAMMATION ET/OU DE THROMBOSE **C'EST FAUX**

POURQUOI C'EST FAUX

La maladie athéromateuse, dont une des conséquences peut être l'infarctus du myocarde, est une maladie multifactorielle. Elle n'a pas de cause exclusive mais est la conséquence d'une multitude d'éléments qui interagissent entre eux à des degrés

divers selon les individus. Dès lors, prétendre qu'il existe une cause simple voire unique (l'alimentation, l'inflammation, la thrombose...) relève d'une vision partielle sinon partielle.

Il existe maintenant un nombre de preuves important qui valide le fait que le LDL cholestérol fait partie des facteurs pouvant favoriser la survenue d'un infarctus du myocarde, et ce, tant sur le plan physiopathologique (8) que thérapeutique (9).

Le LDL cholestérol n'est pas un marqueur mais bien un facteur causal, parmi d'autres, de la maladie athéromateuse, et qui plus est, un facteur modifiable. La meilleure preuve en est qu'il est possible de diminuer le risque d'infarctus du myocarde en diminuant le LDL cholestérol, que ce soit en utilisant une statine, de l'ézétimibe ou un anti-PCSK9 par exemple (9). Le bénéfice clinique constaté dans les essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué ces molécules est directement proportionnel à la diminution du LDL obtenu (1, 2, 3, 5, 6, 9).

Il existe maintenant un nombre de preuves important qui valide le fait que le LDL cholestérol fait partie des facteurs pouvant favoriser la survenue d'un infarctus du myocarde.

RÉFÉRENCES

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81
3. Collins R et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532–61
4. Taylor F et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;2013(1):CD004816.
5. Ference BA et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal* 2017; 38: 2459–2472
6. Ference BA et al. Reduction of low density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE, and the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *European Heart Journal* 2018; 39: 2540–2545
7. Giugliano RP et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med* 2017; 377:633–643
8. Borén J et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2020 Feb 13. pii: ehz962. doi: 10.1093/eurheartj/ehz962
9. Silverman MG et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016;316(12):1289–1297. doi:10.1001/jama.2016.13985



À PROPOS



Le Cercle Cœur et Métabolismes a été constitué en 2018 avec comme idée fondatrice la transversalité. C'est le constat renouvelé d'une convergence d'intérêts entre cardiologues, lipidologues et diabétologues autour des cardiopathies, des dyslipidémies et du diabète qui a conduit à envisager la création d'une entité commune au sein de la Société Française de Cardiologie. L'objet de cette nouvelle entité est de concrétiser une collaboration inter-spécialités autour de projets scientifiques, de projets de communications ou tout simplement de discussions et de réflexions.



La Société Française de Cardiologie développe et propage par tous les moyens et sous toutes leurs formes, l'étude et les recherches scientifiques dans les domaines de la physiologie, de la pathologie, de la prévention et des traitements cardiovasculaires.



Elle assure par le développement d'une formation continue de qualité la transmission des connaissances, à mesure de l'évolution des techniques et des progrès diagnostiques ou thérapeutiques dans la spécialité.



Elle indique les règles du bon exercice de la pratique cardiologique en fonction de l'évolution et des progrès des techniques de diagnostic, d'investigations et de traitement, par le moyen de guides ou de recommandations ou par tous autres moyens.