

Le traitement pharmacologique des dyslipidémies mis en perspectives au-delà des recommandations

RÉSUMÉ : Les textes des recommandations de pratique clinique [1] sur le traitement des dyslipidémies étant largement diffusés et disponibles gratuitement sur Internet, tout médecin peut y avoir accès. Paraphraser un de ces textes en expliquant certains de ses fondements, en l'actualisant et en y apportant quelques touches personnelles n'a donc vraiment pas un grand intérêt.

Il nous semble en effet plus utile d'avoir d'autres perspectives en essayant de comprendre ce que pourraient ou devraient être les éléments pour une pratique clinique dont l'objectif est la correction du risque cardiovasculaire en agissant avec des médicaments dont un des effets s'exerce sur le métabolisme des lipides. Cette approche constitue le propos de cet article.



→ F. DIEVART
Clinique Villette,
DUNKERQUE.

De quelques bases du raisonnement

Le concept recouvert par le terme "dyslipidémie" est apparu lorsqu'a été mis en évidence un lien entre les valeurs plasmatiques et/ou le métabolisme de certains paramètres lipidiques et le développement de la maladie athéromateuse avec son risque associé d'événement clinique majeur. Les supports de ce concept proviennent principalement de deux voies de recherche : fondamentale et clinique ou plutôt épidémiologique. La première a permis de comprendre par quels mécanismes les lipides plasmatiques sont impliqués dans une maladie de certaines artères dénommée athéromatose et la seconde a mis en évidence des corrélations entre des valeurs mesurables de certains lipides plasmatiques et le risque de survenue d'un accident ischémique coronaire.

Le terme de dyslipidémie pourrait être ainsi défini par des modalités du méta-

bolisme des lipides et/ou des valeurs des paramètres lipidiques plasmatiques associées à une augmentation relative du risque de maladie athéromatose. Cette définition est une définition conceptuelle, utile mais de peu de portée pratique. Elle nécessite d'être complétée par une définition opérationnelle consistant à proposer des critères permettant de juger si, face à un patient donné, un médecin est en présence ou non d'une dyslipidémie : ces critères peuvent être un profil génétique, une valeur attribuée à la mesure de l'activité de certaines enzymes, ou à celle de paramètres lipidiques plasmatiques... Un patient dont le LDL-cholestérol est au-dessus d'une certaine valeur absolue, arbitrairement choisie, sera ainsi considéré comme à risque et donc comme ayant une dyslipidémie. Cette valeur ne peut être qu'arbitraire puisque le lien entre LDL-cholestérol et risque coronaire est linéaire et sans seuil [2]. Il en est de même pour la valeur du HDL-cholestérol.

Avoir reconnu qu'il existe une association entre le métabolisme des lipides et le risque de maladie athérotrombotique a fourni des cibles à des thérapeutiques pouvant modifier ce métabolisme, action parfois reflétée par les modifications des valeurs mesurables de paramètres lipidiques. La valeur des traitements proposés dans les dyslipidémies peut être jugée de deux façons : par l'effet qu'ils exercent sur les paramètres lipidiques et par l'effet clinique qu'ils procurent. Dans ce texte, plutôt que le terme "hypolipémiant", nous utiliserons l'expression "médicaments dont un des effets s'exerce sur le métabolisme des lipides", il est en effet illusoire de penser qu'un médicament n'est qu'un hypolipémiant et qu'il n'agit pas sur d'autres cibles que les paramètres lipidiques, cibles qui pourraient être en cause dans d'éventuels effets indésirables.

De ces modes d'appréhension sont issus deux modes extrêmes de raisonnement et de nombreux raisonnements associent ces extrêmes à des degrés divers :

– à un extrême, le mode de raisonnement est surtout physiopathologique : il envisage le lien entre les paramètres lipidiques et les effets des médicaments sur la nature de ce lien et tend à proposer des traitements à partir d'un rationnel physiopathologique. Prenons un exemple : le mécanisme par lequel le HDL exerce un effet de prévention de l'athérome, bien qu'extrêmement complexe, est supposé connu, il existe un lien épidémiologique fort et inversement proportionnel entre le HDL et le risque coronaire, et tel traitement permet d'augmenter le HDL-cholestérol ; la conclusion s'impose, il faut donc le proposer aux patients jugés à risque et ayant un HDL-cholestérol bas [3],

– à l'autre extrême, le jugement postule qu'un rationnel physiopathologique, s'il est nécessaire n'est pas suffisant. Ainsi, il a été maintes fois démontré que des traitements augmentant significativement le HDL-cholestérol, y compris chez des patients à haut risque (prévention secondaire) et ayant un HDL-cholestérol

bas, n'apportent pas de bénéfice clinique (cas du bézafibrate dans l'étude BIP [4]). Plus encore, il a pu être montré qu'un traitement qui augmente le HDL-cholestérol de 72 % augmente aussi significativement la mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire (cas du torcetrapib dans l'étude ILLUMINATE, [5] ou qu'un traitement qui augmente le HDL de façon significative augmente tout aussi significativement (et en moyenne de 32 %) le risque d'accident vasculaire cérébral (cas du traitement hormonal de la ménopause [6]). Concernant le torcetrapib, qu'en aurait-il été s'il avait été commercialisé en fonction de ses effets lipidiques et avant d'avoir été évalué dans un essai thérapeutique contrôlé ? Aurait-on su qu'il était nocif ? Ce deuxième mode de jugement exige donc que la preuve du bénéfice clinique d'un traitement soit apportée par un essai thérapeutique contrôlé suffisamment puissant et adapté.

Les choix du médecin

Pour prendre une décision, le médecin est donc confronté à trois types d'arguments :

- ceux reposant sur un rationnel logique mais sans évaluation clinique pertinente,
- ceux issus exclusivement des essais thérapeutiques contrôlés,
- ceux provenant des recommandations de pratique clinique.

S'il est admis que les recommandations des sociétés expertes doivent être les critères prioritaires pour établir une démarche thérapeutique, force est de reconnaître qu'elles peuvent être critiquées, notamment lorsqu'elles prétendent faire la synthèse des données validées de la science, et ce par la synthèse des essais thérapeutiques contrôlés. Nombre de publications récentes [7-9] ont démontré que plusieurs recommandations proposent des stratégies qui n'ont pas un niveau de preuve suffisant et font donc un amalgame entre des convictions d'experts, des données physiopatholo-

giques, des extrapolations des données validées de la science et ces mêmes données de la science. Plus encore, l'étude de la psychologie sociale permet de comprendre que les mécanismes psychologiques sous-jacents au travail en groupe peuvent induire des jugements non adaptés à une situation donnée [10].

Ainsi, par exemple, si les recommandations des sociétés expertes pour la prise en charge des dyslipidémies proposent toutes des cibles de LDL-cholestérol à atteindre en fonction d'un niveau de risque coronaire, aucune étude n'a validé la valeur de ces cibles dans les situations ciblées dans les recommandations. En effet, par exemple, si l'étude TNT [11] valide le bénéfice clinique de l'abaissement du LDL en dessous d'1 g/L chez des coronariens, elle n'a inclus que des patients dont le LDL initial était bas. Aucune étude n'a pris en compte des coronariens dont le LDL est très élevé et dont l'objectif aurait été de l'abaisser en dessous d'1 g/L. L'étude TNT a simplement démontré que lorsque le LDL est déjà bas, il est bénéfique de l'abaisser encore plus avec une statine chez un coronarien stable. La stratégie proposant des cibles absolues de LDL-cholestérol ne repose donc pas sur une démonstration scientifique mais sur une construction théorique, un modèle opérationnel qui n'est qu'une extrapolation à partir d'une des analyses possibles des données de la science.

De même, la stratégie proposée (ici celle d'une cible absolue de LDL) peut ne pas être adaptée au problème qu'elle est censée résoudre puisqu'elle comporte une double limite :

– celle de ne pas traiter un patient qui serait à risque coronaire élevé, parce que son LDL est en dessous de la cible arbitrairement proposée pour ce niveau de risque [12]. Les données validées de la science, et notamment une étude comme JUPITER [13], en démontrant qu'un abaissement du LDL nettement en dessous d'1 g/L peut être bénéfique

cliniquement, en prévention primaire et hors diabète, chez des patients dont le niveau de risque est qualifié d'intermédiaire, démontrent qu'une stratégie reposant sur une cible absolue constitue une perte de chances pour certains patients, – celle de proposer des stratégies thérapeutiques non validées, sans effet reconnu, ou parfois à risque (associations de statines avec d'autres molécules) parce que la cible thérapeutique proposée n'a pu être atteinte avec l'utilisation des stratégies validées (statines à posologie élevée). La stratégie d'une cible absolue qui ne pourrait être atteinte qu'en utilisant des traitements non éprouvés constitue donc aussi une perte de chances pour certains patients en leur faisant courir un risque non connu pour un bénéfice non connu.

Quel autre mode d'analyse des données de la science ?

Tout opérationnelles et consensuelles qu'elles soient, les recommandations sont donc faillibles. Que doit alors faire le médecin ? Il peut faire reposer sa pratique sur quelques principes :

>>> Un premier principe est le regard critique (les paragraphes précédents en exposent quelques raisons) qui suppose de ne pas déléguer son raisonnement à des intermédiaires. Cela nécessite une approche scientifique et un travail de lecture et d'analyse appuyé sur une méthode.

>>> Un deuxième principe est résumé par l'aphorisme *primum, non nocere* dont la traduction est "avant tout, ne pas causer de préjudice", mais qui pourrait tout aussi bien être traduit par "savoir tempérer l'enthousiasme thérapeutique". Un principe de base est ainsi de juger que proposer un traitement pharmacologique à un sujet qui ne se plaint de rien pour corriger un risque individuel hypothétique de survenue d'un événement impose que la démonstration du bénéfice soit établie et non pas seulement "fortement envisa-

gée". Plus encore, il est utile que le risque éventuel de ce traitement soit connu, que le patient en soit averti, et que la balance bénéfice-risque de ce traitement lui soit exposée. Comment peut être connue la balance bénéfice-risque d'un traitement s'il n'a pas été déjà évalué de façon fiable chez des humains ? Le patient à qui est proposé un traitement non évalué correctement subit en effet plusieurs préjudices : le premier est la tromperie parce qu'il fait confiance et pense que le traitement prescrit a fait la pleine preuve de son efficacité alors que ce n'est pas vrai, et il subit aussi deux risques, celui de prendre un traitement sans bénéfice réel et celui de prendre un traitement faisant courir un risque non connu. Alors que les patients enrôlés dans les essais thérapeutiques se désignent parfois comme cobayes, ceux à qui sont prescrits des traitements non éprouvés sont à la fois des cobayes, mais des cobayes inutiles puisqu'ils ne font pas progresser la science. En revanche, un patient inclus dans un essai clinique contribue à faire progresser la science en acceptant de participer à l'évaluation d'un traitement pharmacologique dont on ne sait *a priori* s'il peut être utile, voire s'il est délétère.

Dès lors, ne devraient être utilisés que les traitements ayant été évalués dans des essais thérapeutiques contrôlés puissants et adaptés. Il ne s'agit donc plus de raisonner en termes de cibles thérapeutiques, mais aussi en termes de degré de connaissance des molécules disponibles.

Dans ce mode de raisonnement, concernant les dyslipidémies, le poids des preuves est en faveur d'une utilisation prioritaire, voire quasi exclusive des statines et en priorité de celles les mieux évaluées.

Grandeur et limites des statines

Depuis 1994, date de la publication de l'étude 4S [14], il a été démontré par de

nombreux essais thérapeutiques contrôlés et méta-analyses [15, 16] que les statines permettent de diminuer le risque d'événements coronaires majeurs, d'accident vasculaire cérébral et de décès vasculaire quelles que soient les caractéristiques démographiques (âge et sexe), cliniques (prévention primaire et secondaire, présence ou non d'un diabète...) et lipidiques (quelles que soient les valeurs de LDL, de HDL et de triglycérides) des sujets traités. Le bénéfice clinique est linéairement corrélé à la réduction du LDL obtenue sous traitement.

Cette démonstration a des implications particulières et quelques limites :

>>> La première implication est que le concept de dyslipidémie devrait être remplacé par celui de risque : quelle que soit la valeur des paramètres lipidiques, dès lors qu'un patient à un risque d'événement coronarien non nul, proposer une statine (dont un des effets principaux est de diminuer le LDL-cholestérol) diminue le risque d'événement coronaire proportionnellement à la dose utilisée, et donc à l'abaissement du LDL obtenu, et cela quelle que soit la valeur initiale du LDL-cholestérol. Il pourrait donc être possible de se passer d'un dosage des lipides plasmatiques pour proposer une statine et diminuer le risque [12] : il y a une logique à penser, comme le font certains médecins, que c'est l'évaluation du niveau de risque, et non la valeur des paramètres lipidiques, qui devrait servir d'inducteur de prescription.

>>> Par ailleurs, comme le suggèrent les recommandations, plus le niveau de risque est élevé, plus la valeur de LDL à atteindre doit être basse, et donc, plus la dose de statines devrait être élevée afin de diminuer le risque au maximum possible.

Quelles sont les limites d'un tel raisonnement ? Il y a en plusieurs, qui n'en modifient toutefois pas le principe fondamental :

>>> Une première limite est surprenante : dans une des situations cliniques où le risque cardiovasculaire est le plus élevé, l'insuffisance rénale terminale dialysée, un traitement par statine n'apporte aucun bénéfice clinique. C'est ce qui a été démontré par les études AURORA et 4D. Et donc, l'extrapolation faisant qu'un abaissement du LDL doit être proposé surtout aux sujets à très haut risque justifie des fondements plus solides que la simple extrapolation des données obtenues chez des sujets de risque intermédiaire à élevé.

>>> Une deuxième limite est que, dans plusieurs situations cliniques, il manque des preuves pour affirmer que les statines apportent un bénéfice clinique : c'est le cas, par exemple, des sujets très âgés (notamment au-delà de 85 ans), c'est le cas des niveaux très bas de LDL (notamment en dessous de 0,40 g/L) et des niveaux très élevés de triglycérides (probablement au-delà de 4 g/L), c'est aussi le cas des patients ayant des antécédents d'hémorragie cérébrale.

>>> Une troisième limite est une interrogation : où s'arrêter dans l'augmentation de posologie ? Si le risque diminue proportionnellement à la dose et à l'abaissement du LDL, pourquoi, chez des patients de risque intermédiaire ou faible, ne pas proposer de fortes doses de statines dès lors qu'elles sont bien tolérées, jusque dans la limite d'obtention de LDL vers 0,40 g/L, par exemple, ou jusque dans la limite des posologies autorisées des statines disponibles ?

>>> Enfin, une dernière limite est que le traitement n'est pas sans risque (notamment d'effets musculaires, hépatiques et/ou d'interactions médicamenteuses) et ne peut donc être proposé à tous les patients ayant un risque non nul d'événement athérotrombotique.

Ainsi, si les données validées de la science font des statines un traitement majeur de réduction du risque cardio-

vasculaire, et si certains envisagent des prescriptions dès le plus jeune âge (comme en témoigne la question parfois débattue aux États-Unis : "Faut-il mettre une statine dans le biberon des bébés ?") et pour la vie entière, l'utilisation de ce traitement doit être raisonnée en fonction d'un niveau de risque faisant que le bénéfice en dépasse le risque.

Les alternatives

Quel autre traitement proposer pour réduire le risque cardiovasculaire lorsque les statines ne peuvent être utilisées, c'est-à-dire lorsqu'elles sont mal tolérées ou lorsque le patient est dans une situation clinique correspondant aux limites connues du bénéfice des statines ?

Le raisonnement peut porter sur deux appréciations différentes : celle de la situation clinique et celle de la valeur des autres traitements. Concernant les autres traitements, leur degré d'évaluation est soit nul, soit faible, soit indique un bénéfice clinique modeste contribuant à en faire des traitements de seconde intention. Ainsi, parmi les molécules ou classes thérapeutiques disponibles, il peut être conclu que :

- les fibrates [17] apportent un faible bénéfice clinique (réduction du risque d'événement coronaire de 13 %) et la classe est hétérogène quant aux résultats qu'elle apporte. Il semble que le clofibrate augmente le risque de mortalité totale et d'infarctus fatal (méta-analyses et étude WHO), que le bésafibrate et le fénofibrate n'ont pas d'effets cliniques (respectivement études BIP et FIELD) et que le gemfibrozil apporte un bénéfice clinique modique mais réel à posologie élevée (études HHS et VA-HIT). Il semble aussi que les fibrates augmentent le risque de phlébite et peut-être de décès non vasculaires,
- la cholestyramine [18] apporte un bénéfice modeste, et ce dans un essai thérapeutique contrôlé, l'étude *Lipid Research Clinic* (diminution des décès

coronariens, sans effet sur la mortalité totale et avec une tendance à l'augmentation des décès non coronariens),
 – l'acide nicotinique [18] apporte un bénéfice modeste dans un essai thérapeutique contrôlé et est en évaluation dans deux essais thérapeutiques contrôlés, l'étude AIM HIGH et l'étude HPS 2,
 – l'ézétimibe est en évaluation dans un grand essai, l'étude IMPROVE IT [19]. Les essais jusqu'ici disponibles n'ont pas permis de juger si cette molécule a un effet clinique spécifique indépendant et additif à celui d'une statine, à laquelle elle a été associée dans les études SEAS et SHARP.

Les alternatives aux statines validées sont donc constituées, en termes de niveau de preuve acceptable et sans que les risques spécifiques de ces traitements soient parfaitement connus, par le gemfibrozil, la cholestyramine et l'acide nicotinique.

Se posent alors trois questions

>>> La première est : **ces traitements doivent ou peuvent-ils être utilisés en complément des statines pour compléter leur action lipidique et/ou diminuer plus encore le risque cardiovasculaire ?** Le rapport bénéfice-risque de ces traitements, lors d'une association aux statines, n'est pas connu et, en toute logique, ils ne devraient pas être utilisés en association aux statines pour atteindre des cibles lipidiques qui en l'état actuel des connaissances sont des objectifs arbitraires. Dans l'étude ACCORD lipides [20], l'association d'un fibrate et d'une statine n'apporte aucun bénéfice clinique et la seule analyse en sous-groupe significative montre un effet délétère de cette association chez les femmes. La seule limite à ce raisonnement est le résultat de l'étude SHARP ayant montré qu'une association d'une statine et d'ézétimibe apporte un bénéfice clinique chez des insuffisants rénaux. Dans cette étude, il n'est pas possible de juger ce qu'aurait été l'effet de

l'ézétimibe et/ou de la statine indépendamment de l'autre molécule, le groupe contrôle ayant reçu un placebo. Cette étude, dans cette situation clinique, incite donc à proposer l'association d'une statine et d'ézétimibe.

>>> La deuxième question pourrait être formulée de la manière suivante: **ces traitements doivent ou peuvent-ils être utilisés à la place des statines lorsque celles-ci sont mal tolérées et doivent être arrêtées chez des sujets à risque cardiovasculaire?** Les trois molécules citées comme alternatives aux statines ont été évaluées dans des essais thérapeutiques anciens ayant montré un bénéfice clinique qui, même modique, est réel sur le plan coronaire (mais parfois contrebalancé par des effets adverses non expliqués dans le cas de la cholestyramine). Ces essais permettent de proposer l'emploi de ces traitements en cas d'intolérance aux statines et de risque cardiovasculaire élevé.

>>> La troisième question est: **ces traitements doivent ou peuvent-ils être utilisés à la place des statines dans les situations cliniques qui constituent des limites à l'emploi des statines?** Comme il est écrit précédemment dans cet article, il y a peu de situations cliniques qui constituent des limites d'emploi des statines. Deux principales permettent d'obtenir une réponse simple: le sujet très âgé et le sujet à très haut risque cardiovasculaire parce qu'insuffisant rénal dialysé. Le niveau de preuve de traitements agissant sur les lipides et autres que les statines dans ces deux situations cliniques est nul, et aucune molécule n'a de rapport bénéfice-risque suffisamment évalué pour être proposé chez ce type de patients. L'autre situation est plus discutée: il s'agit d'un profil lipidique avec HDL-cholestérol bas et/ou triglycéridémie élevée.

Que faire en cas de HDL bas ?

Trois essais thérapeutiques ont été spécifiquement conduits chez des patients

ayant un HDL-cholestérol bas, l'étude AFCaps/TexCaps [21] conduite avec la lovastatine, l'étude BIP conduite avec le bézafibrate et l'étude VA-HIT conduite avec le gemfibrozil.

L'étude AFCaps/TexCaps a démontré que l'abaissement du LDL avec une statine permet de diminuer le risque d'événements cardiovasculaires chez des patients ayant un HDL-cholestérol bas en prévention primaire. L'étude VA-HIT a démontré que le gemfibrozil, en prévention secondaire et alors qu'il n'a eu aucun effet sur le LDL-cholestérol, permet de diminuer le risque d'événements cardiovasculaires de patients ayant un HDL-cholestérol bas. Dans cette étude, le HDL a été augmenté de 6 % sous gemfibrozil. En revanche, dans l'étude BIP, conduite elle aussi en prévention secondaire, et alors que le bézafibrate avait augmenté le HDL-cholestérol de 18 % et diminué significativement le fibrinogène plasmatique, il n'y a eu aucun bénéfice clinique du traitement.

Plus encore, une méta-analyse parue en 2009 a montré qu'il n'y avait aucune corrélation entre l'élévation du HDL-cholestérol par un traitement pharmacologique et la diminution du risque cardiovasculaire. De plus, l'étude ILLUMINATE a montré qu'un inhibiteur de la CETP (le torcetrapib) peut augmenter significativement la mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire alors qu'il augmente le HDL-cholestérol de 72 %.

Il n'y a donc aucune preuve que l'augmentation pharmacologique du HDL-cholestérol apporte un bénéfice clinique.

En cas de HDL-cholestérol bas, l'étude AFCaps/TexCaps incite à proposer en première intention une statine et cette attitude est la plus logique car la diminution du LDL-cholestérol par une statine apporte un bénéfice clinique, quelle que soit la valeur du HDL-cholestérol. En cas d'intolérance aux statines, l'étude VA-HIT incite à utiliser en seconde intention le gemfibrozil.

Que faire en cas d'hypertriglycéridémie isolée ?

Il n'y a aucune preuve directe et puissante qu'une action pharmacologique sur la triglycéridémie apporte un bénéfice clinique, notamment cardiovasculaire, et ne comporte pas de risque. Le traitement de l'hypertriglycéridémie, si des arguments convainquent qu'elle peut être spécifiquement délétère, pourrait donc être essentiellement diététique, jusqu'à ce qu'il existe une preuve d'un rapport bénéfice-risque favorable à l'utilisation d'un traitement pharmacologique dans l'hypertriglycéridémie isolée.

Et le cas associant HDL bas et triglycérides élevés? Là encore, il n'y a aucune preuve directe, puissante et concordante qu'une action pharmacologique sur ce profil lipidique apporte un bénéfice clinique, notamment cardiovasculaire, et qu'une telle action ne comporte pas de risque. Plusieurs arguments indirects indiquent que les fibrates pourraient être bénéfiques dans cette situation lipidique, mais aucune preuve suffisante d'un bénéfice n'existe. Dans cette situation, si le raisonnement incite à proposer un fibrate, les données des essais cliniques sont plus en faveur du bénéfice apporté par une statine.

Perspectives

Il existe encore de nombreuses inconnues concernant la valeur et le rapport bénéfice-risque de divers traitements pharmacologiques agissant entre autres sur les paramètres lipidiques, et sur les modalités de réduction du risque cardiovasculaire chez des patients ayant des profils lipidiques reconnus comme exposant à un risque cardiovasculaire augmenté.

Certaines de ces inconnues seront levées dans les prochaines années :

– l'étude IMPROVE IT permettra de connaître le rapport bénéfice-risque de l'ézétimibe,
 – les études AIM-HIGH et HPS 2 permettront de connaître le rapport bénéfice-risque et la tolérance de nouvelles formulations d'acide nicotinique, notamment en association aux statines. Elles permettront aussi de juger s'il y a une relation entre un bénéfice clinique et l'effet de ces molécules sur le HDL-cholestérol,
 – l'étude HPS 3 permettra de juger si un inhibiteur de la CETP capable de doubler la valeur plasmatique du HDL-cholestérol et d'abaisser le LDL-cholestérol de 40 % permet d'amplifier le bénéfice cardiovasculaire des statines.

Conclusion

S'il est nécessaire d'avoir un enthousiasme thérapeutique, il est tout aussi nécessaire de savoir limiter cet enthousiasme et d'être patient.

L'enthousiasme thérapeutique permet d'envisager des pistes pouvant diminuer le risque cardiovasculaire.

Cet enthousiasme doit être pondéré par la leçon des nombreuses études qui ont régulièrement démontré que certaines stratégies thérapeutiques répondant à des raisonnements logiques sont nocives ou inutiles.

La patience doit donc être de mise et il est prudent d'attendre les résultats des essais thérapeutiques et d'en appliquer les enseignements lorsqu'ils sont disponibles avant de proposer des traitements pharmacologiques dans l'objectif de réduire le risque cardiovasculaire. Dans cet objectif, les statines constituent un des traitements les plus puissants, en faisant plus un traitement du risque cardiovasculaire que des dyslipidémies.

Les alternatives validées, en termes de rapport bénéfice-risque évalué comme acceptable, parmi les traitements pharmacologiques agissant entre autres sur les paramètres lipidiques sont peu nombreuses : le gemfibrozil, l'acide nicotinique et la cholestyramine.

Bibliographie

1. AFSSAPS. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, mars 2005.
2. STAMLER J, WENTWORTH D, NEATON JD. MRFIT research group. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? The Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA*, 1986, 256 : 2823-2828.
3. BRIEL M, FERREIRA-GONZALEZ I, YOU JJ *et al.* Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ*, 2009; 338: b92.
4. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation*, 2000; 102: 21-27.
5. BARTER PJ, CAULFIELD M, ERIKSSON M *et al.* Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2109-2122.
6. SARE GM, GRAY LJ, BATH PMW. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur H J*, 2008; 29, 2031-2041.
7. ABRAMSON J, WRIGHT JM. Are lipid-lowering guidelines evidence-based? *Lancet*, 2007; 369: 168-169.
8. TRICOCI P, ALLEN JM, KRAMER JM *et al.* Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA*, 2009; 301: 831-841.
9. SNIDERMAN AD, FURBERG CD. Why guideline-making requires reform. *JAMA*, 2009; 301: 429-431.
10. BLANCHET A, TROGNON A. La psychologie des groupes. Armand Colin 2007.
11. LA ROSA JC, GRUNDY SM, WATERS DD *et al.* Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1425-1435.
12. HAYWARD RA, KRUMHOLZ HM, ZULMAN DM *et al.* Optimizing Statin Treatment for Primary Prevention of Coronary Artery Disease. *Ann Intern Med*, 2010; 152: 69-77.
13. RIDKER PM, DANIELSON E, FONSECA FA *et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008; 359: 2195-207.
14. 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: 1383-1389.
15. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005; 366: 1267-1278.
16. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of intensive LDL-cholesterol-lowering therapy: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; published online Nov 9. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
17. JUN M, FOOTE C, LV J *et al.* Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2010. Published Online May 11, 2010 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60656-3.
18. GOULD LA, ROSSOUW JE, SANTANELLO NC *et al.* Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation*, 1995; 91: 2247-2248.
19. CALIFF RM, LOKHNYGINA Y, CANNON CP *et al.* An update on the IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design. *Am H J*, 2010; 159: 705-709.
20. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa1001282.
21. DOWNS JR, CLEARFIELD M, WEIS S *et al.* for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA*, 1998; 279: 1615-1622.

Conflits d'intérêts de l'auteur: Honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires: Abbott, Astra-Zeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, IPSEN, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, Roche-diagnosics, sanofi-aventis France, Servier, Takeda.