

I Billet du mois

30 ans de cardiologie, 30 ans de *Réalités Cardiologiques* (épisode 2, la saga des statines)

“Rappelez-vous que le chemin du succès est toujours en construction.”

~ Denis Waitley



F. DIEVART
ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

Comme il est indiqué dans le précédent numéro de *Réalités Cardiologiques*, afin d'en honorer les 30 ans, nous proposons en plusieurs billets une synthèse des données qui ont marqué les 3 décennies écoulées en cardiologie. Après avoir précédemment abordé l'insuffisance cardiaque, maladie cardiaque parfois située au terme du développement des maladies cardiovasculaires (CV), dans ce numéro, nous allons aborder l'amont, c'est-à-dire la prévention des maladies CV et ce, par un domaine qui, initialement, n'était pas dévolu aux cardiologues : les lipides. Inversion des perspectives donc.

L'abord de “la lipidologie vue par les cardiologues” fera l'objet de 2 billets successifs. Le premier sera consacré à ce qui peut être appelé “la saga ou le succès des statines”, le second sera consacré à “la saga du LDL et à la controverse infondée sur le cholestérol et les statines”. Et ce, avant de poursuivre cette série par d'autres épisodes de l'histoire de la cardiologie des 30 dernières années.

Les trois décennies écoulées ont été marquées par l'investissement progressif des cardiologues dans la prise en charge des paramètres lipidiques, ou plutôt au départ, dans la prescription des statines puis dans l'abaissement du LDL cholestérol (LDL). Cette histoire a plusieurs particularités. Elle commence par une vraie controverse scientifique, suivie de sa résolution à partir de 1994 *via* l'avènement d'essais thérapeutiques contrôlés effectués avec des statines conduisant à un glissement de la prescription de fibrates par les lipidologues vers celle des statines par les cardiologues. S'ensuit alors une quasi-sacralisation des statines par de nombreux cardiologues faisant envisager un bénéfice clinique de ces molécules qui serait plus en rapport avec des effets non lipidiques que lipidiques.

Cette histoire est aussi marquée par ce qui fait la pratique quotidienne de nombreux médecins : le refus, par certains patients, de prendre une statine car “Docteur, après ce que j'ai entendu à la télé, vous comprenez...”. Et ce, en dehors du contexte d'une controverse réellement scientifique, car la polémique niant l'efficacité des statines, et aussi le rôle du LDL dans la maladie athéromateuse et ses complications, n'a

I Billet du mois

pas de support scientifique fiable. Non, cette pseudo-controverse a toutes les caractéristiques d'une théorie du complot, celle qui fait "appel au peuple" contre des "élites manipulatrices". De plus, elle a la chance de trouver des "idiots utiles", comme disait Lénine, pouvant lui servir de relais, c'est-à-dire, par exemple, certains médias grand public, et de pouvoir se répandre *via* un usage inadapté d'internet.

Commençons par la fin, c'est-à-dire par le point de la situation en 2020

En 2020, plusieurs éléments sont assez clairs et simples en matière de prise en charge de ce qui est dénommé dyslipidémie. Et ici, au lieu de considérer les données physiopathologiques, nous allons nous placer du côté du praticien, notamment du cardiologue : que peut-il attendre et comment doit-il prendre en compte les données d'un bilan biologique comprenant le LDL, le HDL et les triglycérides ?

1. Le LDL : un authentique facteur de risque CV

Le premier élément est le rôle majeur du LDL cholestérol. Il a été démontré qu'il y a une relation linéaire et sans seuil entre le LDL et le risque d'événements CV majeurs, et il a surtout été démontré lors des 30 dernières années qu'à chaque diminution d'une mmol/L (0,39 g/L) de LDL pendant 5 ans correspond une réduction de 20 à 25 % des événements CV majeurs (décès CV, IDM et AVC), et ce, quel que soit le moyen utilisé pour obtenir cette baisse. Ainsi, la corrélation obtenue dans la première démonstration est devenue une causalité grâce à la deuxième démonstration.

Et donc, d'une part, le LDL est bien un facteur de risque CV – qui plus est, modifiable – et, d'autre part, il est difficile d'utiliser le terme ou concept d'hypercholestérolémie. On comprend aussi

que le terme de dyslipidémie n'est pas univoque : où commence le risque ? Pour quelle valeur plasmatique de LDL ? Et ce, sachant que la nocivité du LDL, ou plutôt de l'ApoB, est sous la dépendance de multiples autres facteurs.

2. Le HDL : hors-jeu. Définitivement ou transitoirement ?

C'est en 1977 que le HDL est apparu comme un potentiel facteur protecteur des événements CV majeurs d'après les données de l'étude de Framingham. Dès lors, plusieurs traitements ont été développés ou promus dans l'objectif d'augmenter le HDL, d'autant que quelques études épidémiologiques semblaient confirmer les données obtenues dans l'étude de Framingham.

Cependant, hormis dans la seule étude VA-HIT effectuée avec le gemfibrozil, il n'a pas pu être établi de corrélation entre l'élévation du taux de HDL plasmatique sous traitement et la diminution du risque d'événements CV majeurs, et ce, même avec des traitements permettant de multiplier par 2 le taux de HDL.

Surtout, 3 études consécutives (en 2016, 2017 et 2018) ont complètement modifié la donne épidémiologique. À cet égard, l'étude CANHEART parue en 2016 est la plus emblématique. En effet, si les résultats de l'étude de Framingham concernant le HDL reposaient sur moins de 3 000 personnes et sur 142 événements, uniquement coronaires, l'étude CANHEART a suivi plus de 600 000 personnes et a pris en compte 4 éléments pour évaluer s'ils sont corrélés aux taux plasmatiques de HDL : la mortalité totale (18 000 décès colligés), la mortalité CV, la mortalité par cancer et la mortalité par une autre cause qu'un cancer ou une maladie CV. Et qu'a mis en évidence cette étude ? Que toutes les causes de mortalité sont plus élevées non seulement quand le HDL est bas, mais aussi quand il est élevé, faisant parler de "valeurs optimales" autour de 0,50 g/L. Les 2 études parues ensuite ont confirmé ces données. Les

différences majeures entre ces 3 études et les études préalables étaient d'avoir inclus un nombre de patients considérable en faisant des symboles de l'apport des données massives (big data) en médecine, permettant d'obtenir une meilleure précision dans l'évaluation de la corrélation pour les valeurs très hautes de HDL et d'avoir pris en compte d'autres types de mortalité que la mortalité coronaire.

On comprend, avec ces résultats, que le HDL sort de l'hypothèse lipidique : il ne peut pas être considéré comme un facteur de risque ni même comme un marqueur de risque (protecteur en l'occurrence) puisque la relation entre l'événement étudié et la valeur du paramètre n'est pas linéaire. Il ne peut pas être considéré comme un marqueur du risque coronaire puisque ces taux sont corrélés aussi à d'autres causes de mortalité que coronaire. Il est donc le marqueur de quelque chose, mais de quoi ? Les hypothèses sont diverses, allant du terrain génétique aux conditions sociales notamment.

On comprend aussi que toutes les grilles d'évaluation du risque CV incluant le HDL donnent des résultats biaisés.

On comprend pourquoi, depuis au moins 2016, les recommandations européennes pour la prise en charge des lipides ont indiqué que le HDL n'est pas une cible thérapeutique et qu'en 2019, les valeurs de HDL à prendre en compte ne sont plus indiquées.

L'histoire est-elle écrite ? Difficile à dire car plusieurs données fondamentales indiquent que certaines sous-fractions du HDL joueraient un rôle dans la genèse de l'athérome et de ses complications et qu'un traitement ciblé sur ces sous-fractions pourrait apporter un bénéfice clinique. Il reste à le démontrer. Dans l'attente, la valeur du HDL fournie par les bilans biologiques standard est à considérer avec une grande réserve pour l'interprétation du risque CV ou du risque vital global.

3. Les triglycérides : ne sortiront-ils de leur ambiguïté qu'à leurs dépens ?

La situation des triglycérides est ambiguë à plusieurs titres :

>>> Le premier est que, si une corrélation est parfois établie entre leur valeur et le risque d'événements CV majeurs, cette corrélation perd souvent de son poids après ajustements sur diverses variables comme le diabète et le HDL.

>>> Le deuxième est qu'il n'a pas pu être établi de corrélation entre la diminution de la triglycéridémie et une diminution du risque d'événements CV majeurs. Ainsi, par exemple, il existe un modèle pur de baisse des triglycérides, l'étude ORIGIN, dont les résultats sont parus en 2012. Cet essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle contre placebo, a enrôlé plus de 12 000 patients (diabétiques ou prédiabétiques) pour évaluer l'effet d'acides gras oméga-3 (1 g/j). Le seul paramètre lipidique ayant été significativement modifié a été la triglycéridémie avec une baisse de 14,5 % sans modification du HDL et du LDL, et c'est en cela qu'il s'agit donc d'un modèle pur d'évaluation de la baisse des triglycérides. Au terme de 6,2 ans de suivi, et alors que plus de 1 100 événements du critère primaire (décès CV) et plus de 2 000 événements CV majeurs ont été enregistrés, il n'y a eu aucune différence significative avec le placebo concernant la mortalité CV, la mortalité totale, la mortalité subite ou les événements CV majeurs.

En 2018, l'étude REDUCE-IT, évaluant un acide gras oméga-3 particulier et à 4 g/j, en prévention secondaire, a cependant montré une réduction significative du risque d'événements CV majeurs, avec, en parallèle, une diminution des triglycérides, mais aussi une diminution du LDL. Quelle est la part de la diminution des triglycérides dans le résultat constaté ? Nul ne peut l'affirmer.

Ainsi, en 2020, si l'on considère que les triglycérides peuvent être un marqueur

du risque CV, le premier traitement à proposer est un traitement qui... diminue le LDL, et donc une statine. C'est ce qu'ont proposé les recommandations de 2019 pour la prise en charge des lipides élaborées par l'ESC et l'EAS. En parallèle, ces recommandations ont indiqué que les triglycérides ne sont pas une cible thérapeutique et qu'il existait juste une valeur optimale sans plus. En d'autres termes, les triglycérides en 2020 sont plus à considérer comme un marqueur du risque CV que comme un facteur de risque CV.

Qu'en est-il du risque de pancréatite en cas de nette élévation des triglycérides ? Là encore, le statut des triglycérides est ambigu puisque aucune étude n'a pu démontrer de façon fiable que diminuer la triglycéridémie diminue le risque de pancréatite. Plus encore, une méta-analyse (*JAMA*, 2012 ; 804-811) a montré que les fibrates qui diminuent les triglycérides augmentent significativement le risque de pancréatite, et ce, alors que les statines, qui ont un effet modeste sur les triglycérides, diminuent significativement le risque de pancréatite... à en perdre son latin, pour ceux qui le possèdent encore.

L'histoire est-elle écrite ? Là aussi, difficile à dire car plusieurs données fondamentales indiquent que les triglycérides pourraient jouer un rôle dans la maladie athéromateuse et ses complications, notamment dans certaines situations cliniques. Il est donc possible d'envisager qu'un traitement diminuant les triglycérides puisse diminuer le risque CV, mais cela sera peut-être uniquement chez certains types de patients et non chez tous, mais quel type de patients ? Nous saurons probablement dans les années à venir s'il est bénéfique de diminuer les triglycérides car au moins 2 classes thérapeutiques ciblant certains ARNm impliqués dans le métabolisme des triglycérides (*via* l'ANGPTL-3 et l'Apo-CIII) sont en cours d'évaluation : ces traitements permettent d'obtenir pendant plusieurs mois consécutifs

une baisse de plus de 50 % des triglycérides. Enfin, un essai thérapeutique contrôlé dénommé PROMINENT évalué, en double aveugle contre placebo, un fibrate chez 10 000 diabétiques ayant des triglycérides compris entre 2 et 5 g/L et ayant un HDL inférieur à 0,40 g/L. L'étude sera arrêtée lorsque 1 092 patients auront eu un événement CV majeur et son résultat pourrait être disponible dans les 2 ans à venir. Si les résultats de ces études ne montraient pas de bénéfice de la baisse des triglycérides, ceux-ci sortiraient donc de leur statut ambigu à leurs dépens, pour paraphraser le cardinal de Retz.

■ Comment en est-on arrivé là ?

Dans le développement qui suit, nous ne reviendrons pas sur l'histoire du HDL et des triglycérides, synthétisée juste avant, mais uniquement sur celle des statines et donc du cholestérol total et du LDL.

Si l'histoire des lipides et de leur implication dans la maladie athéromateuse est encore en cours d'écriture, notamment concernant plusieurs acteurs (Lp(a), triglycérides, sous-fractions du HDL, ApoB...) ou marqueurs (non-HDL...), celle du LDL et de sa place centrale dans la prise en charge du risque justifie d'être soulignée, tant elle a marqué les 30 dernières années pour les cardiologues. Et ce, alors que ces derniers étaient peu impliqués dans la prescription des traitements hypolipémiants au début des années 1990. Et pour cause.

1. La première controverse.

Mais celle-ci, scientifiquement fondée

Si les cardiologues ont été précocement sensibilisés par les lipidologues et les épidémiologistes à la relation entre paramètres lipidiques et événements coronaires, la grande majorité d'entre eux était peu interventionniste dans ce domaine avant la 2^e partie des années 1990 et cela probablement pour 2 raisons principales.

I Billet du mois

>>> La première était que la relation entre paramètres lipidiques et événements coronaires reposait sur des modèles complexes de physiopathologie, de rapports entre diverses lipoprotéines faisant intervenir leur part relative dans le bilan lipidique, leur taille (non mesurable en clinique), leur oxydation potentielle ainsi que de nombreux autres paramètres dévolus au domaine de la recherche. Comme il n'y avait pas de concrétisation simple de ces hypothèses pour la pratique, faute de démonstration de leur bien-fondé par des essais thérapeutiques contrôlés justifiant une prise en charge validée des paramètres lipidiques, cette dernière était alors principalement dévolue à des spécialistes d'un domaine paraissant complexe : la lipidologie.

>>> La seconde raison est qu'il n'y avait alors pas de résultats d'essais thérapeutiques permettant d'affirmer qu'un traitement modifiant les paramètres lipidiques apporte un bénéfice clinique net. En la matière, le plus grand essai entrepris, dit étude OMS ou WHO Clofibrate study, avait enrôlé plus de 10 000 personnes pour évaluer en double aveugle contre placebo les effets à 5 ans du clofibrate. Ses premiers résultats ont été difficiles à comprendre, car même s'il s'agissait d'un essai en double aveugle contre placebo, lors des résultats, la population incluse avait été divisée en 3 groupes, l'un sous traitement et les 2 autres sous placebo, en différenciant les patients selon qu'ils avaient des valeurs élevées ou basses de cholestérol. Le résultat affiché en 1978 était une réduction des événements coronaires, mais essentiellement des infarctus du myocarde (IDM) non fatals, sans effet sur les IDM fatals. Surtout, en 1992, dans une lettre parue dans le *Lancet*, d'autres résultats de cette étude furent publiés qui montraient sous clofibrate une augmentation de la mortalité totale (OR : 1,31 ; IC 95 % : 1,07-1,59) et un effet neutre sur la mortalité coronaire (OR : 1,18 ; IC 95 % : 0,87-1,60)... de quoi être sceptique à tout le moins.

Mais la cause n'était pas perdue pour autant et, là aussi, pour au moins 2 grandes raisons :

>>> La première était que l'analyse de l'ensemble des essais thérapeutiques disponibles indiquait qu'il y avait une corrélation entre la diminution du cholestérol total ou avec la diminution d'un autre marqueur faisant alors son apparition, le LDL, et la diminution des événements coronaires, fatals ou non. Plusieurs hypothèses ont dès lors été avancées pour expliquer l'absence de diminution, voire l'augmentation de mortalité totale constatée dans les principaux essais disponibles : des effets adverses spécifiques aux traitements alors utilisés, un niveau de cholestérol atteint trop bas et donc un risque spécifique à trop diminuer le cholestérol, un effet hasard pouvant être lié aux méthodes imparfaites de ces premiers essais thérapeutiques contrôlés...

>>> La seconde raison fut l'arrivée, au milieu des années 1980, d'une nouvelle classe pharmacologique : les statines. Leur importance essentielle était qu'elles permettaient une baisse plus importante du cholestérol total et du LDL que les autres classes pharmacologiques alors disponibles. De ces 2 éléments allait naître le protocole de l'étude 4S qui, en novembre 1994, constitua une avancée majeure, bien qu'initialement et relativement passée inaperçue pour les cardiologues.

2. Le choc 4S, passant initialement presque inaperçu

La genèse de l'étude 4S est simple et repose sur le raisonnement suivant : si le cholestérol total et le LDL sont impliqués dans la survenue des événements coronaires majeurs, si le risque d'événements coronaires mortels est très élevé, notamment comme part relative de la mortalité totale, si un traitement permet, avec une tolérance *a priori* bonne, de baisser fortement le LDL, alors, il doit être possible de démontrer que ce traitement peut diminuer la mortalité totale. Il était donc

possible de concevoir un modèle d'étude caractérisé par des critères d'inclusion particuliers (haut risque CV, LDL élevé) permettant de démontrer, enfin, qu'un traitement diminuant le cholestérol diminue la mortalité totale.

Et ainsi, dans l'étude 4S ont été enrôlés des patients en prévention CV secondaire à risque CV élevé car scandinaves, ayant des taux élevés de LDL cholestérol, et ce, pour recevoir soit une statine, soit un placebo, dans une étude dont l'objectif principal était d'évaluer l'effet d'un traitement hypolipémiant sur la mortalité totale.

Et pour la première fois, l'hypothèse fut validée en novembre 1994. L'étude 4S est ainsi devenue une référence historique et symbolique en démontrant pour la première fois qu'un traitement agissant sur les lipides peut réduire la mortalité totale. Toutefois, cela a été permis parce que, conformément à l'hypothèse née de l'analyse des essais antérieurs, ce traitement réduit la mortalité coronaire et que, dans la population sélectionnée, la mortalité coronaire représentait les 3/4 des causes de décès : ainsi, en diminuant la mortalité coronaire de 42 %, il avait été possible de diminuer la mortalité totale de 30 %, et ce de façon significative car en parallèle il n'y avait eu aucune modification de la mortalité non cardiovasculaire.

La présentation des résultats de cette étude a quelques particularités. D'abord, alors qu'on pourrait penser qu'il s'agit d'un essai de lipidologie, son résultat a été présenté dans un congrès de cardiologie, l'American Heart Association. Ensuite, contrairement à ce que certains prétendent, les médecins présents lors de la présentation des résultats ne se sont pas levés et n'ont pas pleuré à leur l'annonce. Plus encore, ce résultat est initialement passé relativement inaperçu dans la communauté cardiologique. Pour vous en convaincre, reprenez les journaux médicaux français ayant fait le compte rendu de l'AHA en 1994. À votre grande surprise vous constaterez qu'à l'époque

un seul avait réellement fait part de ces résultats, de leur importance et de leurs implications. Il s'agissait déjà de *Réalités Cardiologiques*. Pour mémoire, un des premiers comptes rendus de cette étude paru sur un support français avait pour titre “*Simvastatine : une ligne de plus sur l'ordonnance du coronarien*” : on a connu plus enthousiaste, n'est-ce pas ?

Il est donc faux de prétendre qu'il y avait un potentiel complot ourdi par les cardiologues et l'industrie pharmaceutique pour imposer les statines comme traitement de masse, notamment en France où lorsqu'un traitement était prescrit dans ce qui était appelé une anomalie lipidique, cela était majoritairement un fibraté. Il suffit de regarder les données de l'époque pour se convaincre de la vacuité du discours rétrospectif qui prône le complot.

■ Le règne des statines

Mais alors, pourquoi les cardiologues, si peu convaincus voire initialement peu informés des résultats de l'étude 4S et de ses implications, sont-ils devenus en une dizaine d'années (1994-2005) de forts prescripteurs de statines ? Et ce, alors que plusieurs des premières études concernant les statines étaient surtout menées et discutées par des spécialistes issus du monde de la lipidologie. Plus encore, pourquoi, en parallèle, les lipidologues abandonnèrent-ils très progressivement la prescription des fibrates pour favoriser celle des statines ? Il y a probablement plusieurs réponses à cette question et nous en envisagerons quelques-unes.

>>> Une première est qu'après 4S, les résultats de la plupart des études évaluant des hypolipémiants ont été présentés initialement dans des congrès de cardiologie plutôt que dans des congrès de lipidologie ou d'endocrinologie.

>>> Une deuxième est que les résultats de ces études étaient quasiment tous favorables au traitement par statine.

>>> Une troisième est qu'il a ainsi été démontré que les statines réduisent le risque CV dans pratiquement toutes les situations cliniques rencontrées, depuis la phase précoce post-syndrome coronaire aigu jusqu'à la prévention primaire de patients ayant un LDL bas. Les statines sont ainsi devenues progressivement un traitement du risque CV plutôt qu'un traitement des “dyslipidémies”. Plus encore, il s'agit d'un traitement d'utilisation simple car quasi indépendante à la fois du bilan lipidique et du raisonnement physiopathologique complexe propre à la lipidologie.

>>> Une quatrième est que tous les essais thérapeutiques conduits jusqu'à 2015 pour évaluer des hypolipémiants autres que les statines ont été des échecs à l'exception toutefois de l'étude VA-HIT ayant évalué le gemfibrozil.

1. Un ensemble d'études positives avec les statines, malgré quelques échecs

Ainsi, alors que l'on pouvait craindre que les modalités spécifiques de l'étude 4S fassent que son résultat ne puisse être étendu à des patients différents de ceux qu'elle avait inclus, notamment à des patients à risque CV moindre, pratiquement toutes les études faites avec des statines ont montré un résultat favorable en matière de diminution des événements CV majeurs. Ces résultats ont concerné la prévention CV secondaire hors antécédent d'IDM (LIPID) ou avec une cholestérolémie relativement basse pour l'époque (CARE) et la prévention CV primaire avec une cholestérolémie élevée (WOSCOPS, MEGA), ou avec un HDL bas (AFCaps/TexCaps), ou avec un diabète (CARDS), ou avec une HTA (ASCOT) ou avec un LDL bas (JUPITER, HOPE 3) et aussi les sujets âgés (PROSPER). De même, la plupart des études évaluant une dose élevée de statines contre une dose moins élevée ont eu des résultats favorables et ce, tant dans le post-syndrome coronaire aigu (PROVE IT) que dans la maladie coronaire stable (TNT)...

Quelques études importantes n'ont cependant pas eu de résultat significatif en matière de critère primaire évalué.

>>> Le premier échec fut celui de l'étude ALLHAT-LLT conduite en ouvert et dans laquelle la différence de LDL entre les 2 groupes comparés (pravastatine contre soins usuels) n'a été que de 9 %. Cette étude avait un objectif ambitieux puisque son critère primaire était la mortalité totale dans une population de prévention primaire. On comprend *a posteriori* que l'objectif était probablement inatteignable avec une diminution si faible du LDL, ce d'autant que la diminution (non significative) des événements CV majeurs n'a été que de 9 %. Cette diminution relative du risque d'événements CV se situe toutefois sur la droite de régression reliant baisse de LDL et réduction des événements CV comme il est précisé dans l'étude. Ce résultat ne remet donc pas en cause l'hypothèse lipidique postulant que la diminution relative des événements CV est proportionnelle à la baisse du LDL, nous le verrons plus tard.

>>> Le deuxième échec est celui, concordant, de 2 études conduites chez des patients ayant une insuffisance cardiaque, les études GISSI-HF et CORONA. Ces 2 études ont inclus dans leur critère primaire la mortalité totale ou la mortalité CV et aucune n'a montré de bénéfice. Cependant, l'hypothèse sur laquelle reposaient ces études était que, du fait de potentiels effets pléiotropes des statines, il devait être possible avec ces traitements de modifier le cours évolutif de l'insuffisance cardiaque par un effet spécifique sur le myocarde. Cette hypothèse n'a donc pas été confirmée par ces études. Et cet échec provient probablement du fait que l'essentiel de la mortalité totale et CV a été le fait de complications spécifiques à l'insuffisance cardiaque, les événements coronaires ayant une part relativement faible dans les événements CV majeurs pris en compte. Cette explication *a priori* la plus plausible des échecs de ces études

I Billet du mois

fait que l'hypothèse lipidique n'est pas remise en cause par ces études allant au-delà d'une prévention d'un risque passant par une action sur les lipides. Un trop grand espoir avait alors probablement été mis sur de potentielles qualités intrinsèques des statines.

>>> Le troisième échec est, lui, plus problématique : c'est celui enregistré dans 2 études conduites chez des patients en insuffisance rénale traitée par dialyse, les études 4D et AURORA. Dans ces 2 études, il n'y a eu aucun bénéfice clinique des statines alors que l'hypothèse évaluée était bien une hypothèse lipidique. Pourquoi cet échec est-il problématique ? Pour plusieurs raisons. D'abord, parce qu'il est préconisé d'utiliser préférentiellement les statines, notamment en matière d'utilité, chez les patients ayant le risque CV le plus élevé. Or, le risque d'événements CV majeurs chez les insuffisants rénaux dialysés est un des plus importants qui puissent être en clinique, approchant les 10 % par an. Ensuite et corollairement, ces 2 études démontrent que, chez les patients ayant un des risques CV les plus élevés qui soit, une intervention pharmacologique diminuant le LDL ne permet pas de diminuer ce risque alors que la mortalité CV représente plus de 60 % des causes de décès chez ces patients : le cas de l'insuffisance rénale dialysée constitue donc un échec mal compréhensible de la prévention CV à visée lipidique. Est-ce que l'intervention lipidique intervient trop tard dans le cours évolutif de la maladie athéromateuse ? Est-ce que les événements athérothrombotiques majeurs chez les insuffisants rénaux dialysés ont un autre déterminisme que lipidique ? Il n'y a aujourd'hui pas d'explication claire à ces échecs, mais deux implications pratiques : la première est que, chez les patients en dialyse rénale, un traitement par statine ne doit pas être proposé, et la seconde est qu'un tel traitement doit être arrêté s'il est en cours puisqu'il n'y a aucune preuve qu'il soit cliniquement bénéfique dans cette situation clinique.

2. Les échecs des autres classes thérapeutiques

Alors que les études effectuées avec les statines enregistraient des succès consécutifs – aux quelques exceptions près rappelées plus avant qui, hors cas de l'insuffisance rénale dialysée, ne remettaient pas en cause l'hypothèse lipidique – les études effectuées avec d'autres hypolipémiants enregistraient toutes en parallèle des échecs, à une exception près.

La principale classe thérapeutique évaluée en parallèle aux statines a été celle des fibrates. Or, les essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué ces molécules ont été des échecs. Ce fut ainsi le cas de l'étude BIP ayant évalué le bézafibrate, qui avait été promu comme permettant aussi de diminuer le fibrinogène plasmatique, de l'étude FIELD ayant évalué le fénofibrate chez près de 10 000 diabétiques (la cible supposée des fibrates) suivis 5 ans et ayant totalisé 544 événements coronaires (critère principal) et de l'étude ACCORD ayant de nouveau évalué le fénofibrate chez des diabétiques, mais cette fois en sus d'une statine.

Le seule étude positive, en considérant le critère primaire évalué, a été l'étude VA-HIT parue en 1999. Cette étude a évalué le gemfibrozil à forte posologie (1,2 g/j) contre placebo chez des hommes en prévention CV secondaire ayant un HDL bas. Elle a montré une diminution significative des événements du critère primaire (IDM non fatals et décès coronaires). Sa particularité est que le LDL n'a pas varié significativement entre les groupes comparés, alors que le HDL a augmenté significativement et faiblement (de 6 %) et que les triglycérides ont diminué de 31 % sous traitement. Dans un article complémentaire, les auteurs de l'étude ont établi une corrélation entre l'augmentation du HDL et le bénéfice clinique obtenu. Il s'agit du seul cas de ce genre, et ce résultat n'a jamais été confirmé par un autre essai thérapeutique contrôlé. Ainsi, par exemple,

dans l'étude BIP, dans laquelle, sous bézafibrate, il y a eu une augmentation du HDL de 18 %, il n'y a pas eu de bénéfice clinique, notamment coronaire. Le résultat de l'étude VA-HIT reste donc à ce jour inexplicable : effet hasard, effet spécifique du gemfibrozil, caractéristiques particulières de la population enrôlée... toutes les hypothèses restent recevables. Une conclusion pratique devrait cependant être que si l'on envisage de recourir à un fibrate, seul le gemfibrozil devrait être utilisé et à posologie élevée, car il est le seul fibrate à avoir démontré un effet favorable, certes avec un faible niveau de preuve.

Enfin, en parallèle, force a été de constater l'échec d'autres voies thérapeutiques augmentant principalement le HDL (et diminuant faiblement le LDL), comme l'acide nicotinique (dans les études AIM-HIGH et HPS2-THRIVE) et les inhibiteurs de la CETP. Avec cette classe, il y a même eu une augmentation de la mortalité totale sous torcetrapib dans l'étude ILLUMINATE (rapportée à un effet spécifique de la molécule) et ensuite une absence d'effet clinique particulier dans les études Dal-OUTCOMES avec le dalce-trapib et ACCELERATE avec l'evacetrapib. Le paradoxe étant que dans l'étude ACCELERATE, sous evacetrapib, le LDL avait diminué de 37 %, sans aucun bénéfice clinique à 2 ans de suivi moyen. Par contraste, les statines paraissaient donc être des traitements... exceptionnels.

3. Des résultats inattendus avec les statines conduisant à l'aphorisme "des statines pour tous"

Un des résultats les plus emblématiques de l'utilité et de l'apport des statines a été celui enregistré dans l'étude HPS (résultats présentés en 2001, publiés en 2002). Pourquoi qualifier le résultat de cette étude d'emblématique ? Parce que son principe avait été d'inclure des patients en fonction de leur risque CV sans prendre en compte la valeur des paramètres lipidiques, notamment sans prendre en compte les valeurs de LDL,

puis de leur proposer soit une statine à dose fixe, soit un placebo et ceci, en double aveugle. Les investigateurs de l'étude avaient prévu un suivi moyen de 5 ans et d'enrôler plus de 20 000 patients afin de comptabiliser les événements et d'en comparer l'incidence dans les 2 groupes. Et le résultat fut sans équivoque : avec cette stratégie simple, l'étude a démontré qu'une dose fixe d'une statine (en l'occurrence la simvastatine à 40 mg par jour) permet, en 5 ans, d'obtenir des diminutions significatives des événements CV majeurs (diminution relative de 24 %) dont les AVC (diminution relative de 25 %), de la mortalité CV (diminution relative de 17 %), et plus encore de la mortalité totale (diminution relative de 13 %). Par ailleurs, les résultats obtenus en matière de réduction des événements CV majeurs ont été homogènes, quelles que soient les caractéristiques démographiques des patients (âge, sexe...), quelles que soient leurs caractéristiques lipidiques (LDL bas ou élevé, HDL bas ou élevé, triglycérides bas ou élevés) et cliniques (diabète ou pas, prévention CV primaire ou pas...).

Au terme de cette étude, il pouvait donc être conclu que les statines devaient être considérées comme un traitement du risque CV plutôt qu'un traitement des paramètres lipidiques. Une conclusion s'imposait : dès lors qu'un patient a un risque CV élevé, le premier traitement à proposer est une statine. Ce fut d'ailleurs l'esprit de plusieurs recommandations thérapeutiques depuis la fin des années 2000 (notamment dès 2009 au Canada) jusqu'au milieu des années 2010 (2013 aux États-Unis, 2014 en Angleterre) : évaluer le risque CV puis proposer une statine à forte dose en cas de risque CV élevé et à dose intermédiaire en cas de risque intermédiaire. Certaines recommandations n'indiquaient même plus de cible absolue de LDL à atteindre, mais des valeurs relatives de diminution du LDL, c'est-à-dire les valeurs relatives permises par l'utilisation d'une forte dose de statine (au moins 50 % de diminution du LDL) ou par l'utilisation d'une

dose intermédiaire (au moins 35 % de diminution du LDL). Ainsi, le seul traitement préconisé était une statine. Dans l'esprit de telles recommandations, la baisse relative du LDL ne devenait pas "un objectif" mais uniquement le marqueur de la dose de statine à utiliser. Plus encore, les recommandations anglaises de 2014 étaient très simples puisqu'elles indiquaient que, selon le niveau de risque, il fallait prescrire une certaine statine à une certaine dose.

4. Les statines parées de vertus exceptionnelles

Comme le suggèrent les recommandations citées, on comprend qu'entre 2005 et 2015, les statines ont été parées de vertus supposées exceptionnelles : ce fut bien l'ère des statines. Et, comme de plus, elles permettaient de diminuer le risque d'AVC ischémique, ce que les études d'observation épidémiologiques ne laissaient pas envisager, leur effet clinique fut logiquement attribué à des effets ne passant pas par leurs effets lipidiques, et donc il était devenu logique de penser que leur effet clinique devait être dû à des effets pléiotropes. Ainsi, jusqu'à 2015, pour certains médecins et certains cardiologues, le LDL sortait pratiquement du jeu, seule comptait l'utilisation des statines conduisant par exemple à la proposition suivante en matière de prise en charge : si un diabétique de type 2 est considéré comme étant à risque CV élevé, voire même comme ayant un risque CV équivalent à celui d'un patient non diabétique en prévention CV secondaire, le premier traitement à lui proposer, indépendamment de ces paramètres lipidiques, est une statine. Et ce, afin de diminuer son risque CV. Et donc, pas de seuil lipidique pour envisager le traitement, pas de cible lipidique, et un bénéfice clinique certain avec une stratégie simple et validée.

On comprend que, dans l'esprit des cardiologues ayant suivi l'actualité thérapeutique de 1994 à 2015, les statines sont progressivement devenues un traitement

symbolique de leur fonction puisqu'elles permettent de la magnifier en diminuant le risque d'IDM, le risque d'AVC et le risque de décès vasculaire.

5. Des méta-analyses successives pour démontrer ces "vertus exceptionnelles"...

Dès 1994 et les résultats de l'étude 4S, un groupe de chercheurs dénommé CTT (Cholesterol Treatment Trialists) envisagea de mettre en commun les résultats des principaux essais thérapeutiques évaluant des hypolipémiants alors en cours : ils élaborèrent donc le principe et le protocole d'une méta-analyse collaborative prospective qui serait progressivement actualisée et devrait donner lieu à de multiples publications successives. Ces méta-analyses devaient aussi comprendre des essais effectués avec d'autres classes thérapeutiques que les statines, comme les fibrates, mais l'ensemble des publications produites par ce groupe a, de fait, concerné les essais conduits avec les statines. La première publication importante eut lieu en 2005 et porta sur 14 essais, conduits uniquement avec des statines et ayant enrôlé 90 056 participants. En parallèle, de multiples méta-analyses ont été régulièrement produites par diverses équipes. Il a ainsi été possible de disposer progressivement de très nombreuses méta-analyses évaluant tantôt l'effet global des statines, tantôt leur effet dans certaines populations (comme chez les patients en prévention CV primaire, chez les femmes ou chez les diabétiques par exemple) et tantôt leur effet sur certains critères (comme les AVC par exemple). Plusieurs de ces travaux ont aussi permis d'effectuer des méta-régressions afin d'évaluer la corrélation potentielle entre variation du LDL et variation des événements CV majeurs... sous statine.

Au fil de ces méta-analyses, il est progressivement apparu que les statines avaient été, dans l'histoire de la médecine, un des traitements les plus évalués dans des essais thérapeutiques

I Billet du mois

contrôlés, notamment en matière de situations cliniques diverses, dans des essais conduits le plus souvent en double aveugle contre placebo, et que l'évaluation de cette classe thérapeutique est une des plus larges qui soit avec plus de 300 000 patients inclus dans des essais thérapeutiques. Leur utilisation repose sur des bases fiables ayant un des plus hauts niveaux de preuve scientifique en médecine.

En synthèse, ces méta-analyses ont confirmé avec une puissance bien supérieure les principaux résultats obtenus dans l'étude HPS, c'est-à-dire que les statines réduisent la mortalité totale, la mortalité CV, les IDM, les AVC et les revascularisations et ce, quelles que soient les caractéristiques démographiques, cliniques et lipidiques des patients traités.

Quant aux méta-régressions, elles ont rapidement établi un lien puissant, stable et significatif, entre la diminution du LDL et le bénéfice clinique observé. Ce lien a une particularité importante puisqu'il **relie une diminution du LDL exprimée en valeur absolue à une diminution des événements CV majeurs, exprimée en valeur relative**. Ainsi, en une durée moyenne de traitement de 5 ans, toute diminution de 1 mmol/L (0,39 g/L) de LDL entraîne une réduction de 22 à 25 % des événements CV majeurs. Et ce, indépendamment de la valeur de base du LDL. Cette relation est vérifiée lorsqu'une statine est évaluée contre placebo, mais aussi lorsqu'une forte dose de statine est évaluée contre une plus faible dose. Ce résultat n'étant obtenu qu'avec les statines, il pouvait générer 2 hypothèses : le bénéfice clinique des statines est bien lié à la diminution du LDL qu'elles procurent ou le bénéfice clinique constaté est spécifique aux statines et donc à une de leurs propriétés mal expliquées, la baisse du LDL observée n'est que le reflet de leur puissance et de leur effet sur le LDL mais n'explique pas le bénéfice clinique observé. La suite de l'histoire

contribuera à rejeter cette deuxième hypothèse dans la deuxième partie des années 2010.

Pour reprendre l'histoire au tournant des années 2000-2010, et malgré les résultats obtenus dans les méta-analyse des CTT, il restait pour certains une potentielle ambiguïté, celle de la réalité d'une diminution de la mortalité totale en prévention CV primaire. En effet, avant 2011, hors la méta-analyse des CTT, il était paru 4 méta-analyses importantes ayant pris en compte les essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué des statines en prévention CV primaire. Dans ces méta-analyses, la diminution relative de la mortalité totale était relativement faible, comprise entre 7 et 12 % et surtout, dans 2 méta-analyses, ce résultat était significatif mais ne l'était pas dans les 2 autres. Ainsi, ceux qui jugeaient que les statines étaient bénéfiques et utiles en prévention primaire parce qu'elles réduisent la mortalité totale avaient le choix entre 2 travaux soutenant leur thèse, ceux qui pensaient le contraire avaient eux aussi le choix entre 2 autres travaux soutenant la thèse inverse.

Devant cette incertitude, des membres de la collaboration Cochrane décidèrent à la fin des années 2000 d'effectuer une nouvelle méta-analyse qui trancherait le débat une fois pour toutes et pour une raison qu'ils jugeaient évidente : dans leur travail, ils ne retiendraient que les études de haute qualité méthodologique, et, comme ils l'écrivirent dans la discussion accompagnant la publication de leur travail en janvier 2011, ce travail pourrait permettre de valider leur opinion préalable qui était que les statines n'avaient pas d'effet significatif sur la mortalité totale en prévention primaire. Or, quelle ne fut pas leur surprise en menant ce travail statistique, non seulement les statines réduisent significativement la mortalité totale en prévention primaire, mais plus encore, en ne retenant que les essais thérapeutiques de bonne qualité, l'ampleur de

la baisse relative de mortalité était plus grande que celle constatée dans les travaux antérieurs avec une diminution relative de 16 % ! Tout l'objet de la discussion accompagnant leur publication fut alors de tenter d'expliquer en quoi le résultat de leur travail ne semblait pas conforme à la réalité qu'ils imaginaient préalablement (un paradoxe pour des méta-analyses...). Aussi, peu après, ils effectuèrent une deuxième méta-analyse, enrichie d'études plus récentes et qui fut publiée en janvier 2013. Ce deuxième travail confirma que les statines diminuent significativement la mortalité totale avec une baisse atteignant 17 % en valeur relative.

6... à la statinomania

Comment donc, à la vue de toutes ces données parues entre 1994 et 2013, ne pas envisager que la prescription des statines puisse être prioritaire et donc massive pour diminuer le risque CV ?

Ainsi, par esprit de provocation voire parfois par conviction, plusieurs publications se demandèrent s'il ne fallait pas mettre des statines dans l'eau du robinet, dans le biberon des nouveau-nés, s'il ne fallait pas en donner une avec chaque hamburger vendu dans les chaînes d'alimentation rapide ? Certains comparaient les statines, en matière de prévention du risque CV, à ce que les vaccins avaient été pour la prévention des infections, voire au plus grand progrès médical accompli depuis la découverte des antibiotiques...

Si ces éléments peuvent paraître caricaturaux, ils rendent compte d'une espèce d'euphorie – pour partie, on l'aura compris logique voire légitime – qui gagna alors certains médecins, notamment des cardiologues. Certains articles de la presse américaine indiquaient même que *“tous les cardiologues nord-américains prennent une statine”*. Comment, dès lors, une telle euphorie ne pouvait-elle pas susciter une réponse inverse allant elle aussi parfois vers l'outrance ?

La fin de l'ère symbolique des statines

En parallèle à ce succès, 3 éléments indiquaient que les statines allaient entrer en zone de turbulences :

>>> Le premier élément de cette turbulence fut le retrait de commercialisation en juillet 2001 de la cérivastatine. La cause en était un excès de rhabdomyolyses, dont certaines mortelles. Cet événement a rappelé, si besoin en était, que l'utilisation d'un traitement ne doit pas reposer sur une euphorie quelconque mais qu'elle s'inscrit toujours dans une évaluation du rapport entre les bénéfices espérés et les risques potentiels en prenant comme support les données acquises de la science et non pas les hypothèses et opinions.

Ce qui est intéressant dans l'histoire du retrait de la cérivastatine est d'essayer d'en comprendre la raison, et donc ce qui a pu être la cause du surcroît de rhabdomyolyses enregistré avec cette statine particulière et ce, notamment, par rapport aux autres statines. L'analyse des données publiées dans les suites du retrait de la molécule est en faveur d'un mésusage avec deux principaux éléments :

>>> Le premier a été celui de l'utilisation de doses élevées au-delà de ce qui était autorisé. Et ici, on peut penser à un réel problème concernant la promotion de cette molécule notamment par certains experts : elle était en effet promue comme ayant une excellente tolérance et une efficacité majeure. L'argument mis en avant était qu'il s'agissait d'une "statine microdosée" puisque la dose efficace était de 0,3 mg/j alors que les autres statines alors disponibles avaient des doses efficaces comprises entre 20 et 80 mg par jour, soit des doses plus de 100 fois supérieures. Ce contraste de dose laissait donc envisager, à tort, à certains que l'on pouvait utiliser la cérivastatine à de plus fortes doses que 0,3 mg/j, ce qui fut fait et augmenta le

risque de rhabdomyolyse, comme cela serait le cas si l'on utilisait par exemple la simvastatine à 80 ou 120 mg par jour (doses pour lesquelles le taux de rhabdomyolyse peut dépasser les 6 %) ou l'atorvastatine à 160 mg par jour.

>>> Le deuxième élément de mésusage a été que la cérivastatine est arrivée sur le marché de façon quasi contemporaine de la publication des résultats de l'étude VA-HIT conduite avec le gemfibrozil (cf. supra). De ce fait, notamment aux États-Unis, la cérivastatine a été assez fréquemment associée au gemfibrozil dans les prescriptions médicales, majorant le risque de rhabdomyolyse. Quoi qu'il en soit de ces 2 éléments explicatifs, retons que l'usage des statines doit reposer sur des données validées par des essais thérapeutiques contrôlés en matière d'efficacité et d'innocuité relatives et non pas sur l'opinion que l'on peut se faire de ce que devrait être leur utilisation.

L'autre élément indiquant que les statines allaient entrer en zone de turbulence est la publicité médiatique faite à une controverse relevant de la théorie du complot. Cette controverse repose sur une prétendue collusion entre l'industrie pharmaceutique et les cardiologues pour masquer autant une prétendue inefficacité des statines que des effets adverses qui seraient rédhibitoires, et cela du fait d'un prétendu trucage des essais thérapeutiques contrôlés et de la rémunération des experts prétendument chargés par l'industrie d'en faire la promotion. Si cette controverse n'a aucun fondement scientifique, son relais dans les médias grand public a contribué à faire que de nombreux patients refusent de prendre un tel traitement voire l'arrêtent. Et ce, avec des conséquences sanitaires progressivement quantifiées, y compris chez les sujets âgés.

>>> Le troisième élément ayant contribué à désacraliser les statines est qu'à partir de 2015, plusieurs études allaient permettre d'envisager que leur effet clinique n'était certainement pas la résultante

d'un effet pléiotrope mais bien un effet lié à la diminution du LDL qu'elles procurent. Cette conclusion a été permise par la démonstration que d'autres molécules que les statines peuvent aussi diminuer significativement le risque d'événements CV majeurs et que cette diminution est tout aussi proportionnelle à la baisse du LDL, laissant peu de place à un potentiel effet pléiotrope. Ainsi, plus encore, après 2015, l'ensemble des données disponibles (essais thérapeutiques contrôlés, études en randomisation mendélienne...) allaient démontrer que le bénéfice clinique d'une intervention lipidique est directement proportionnel à la diminution du LDL et à la durée de cette diminution, ce qui permet une réduction de la mortalité totale, si le moyen employé pour obtenir une diminution du LDL n'a pas d'effets adverses spécifiques pouvant majorer la mortalité. Par cet élément, les statines redevenaient un traitement dont l'effet passe exclusivement par la diminution du LDL qu'il procure... exit les effets magiques ou pléiotropes. La boucle était bouclée.

Ces 2 derniers éléments (la controverse non scientifiquement fondée et le retour au premier plan du LDL) feront l'objet de l'épisode 3 de cette série dans le prochain numéro de *Réalités Cardiologiques*.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants: honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires: Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.