

Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour obtenir le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 13 juin 2024

Par

Mickael Lissarre

Né le 09 novembre 1986 à Paris

Statines, des médicaments inutiles ?

Évaluation de l'intérêt et de l'efficacité des statines à la lumière des critiques formulées depuis plus de 50 ans et des mécanismes inflammatoires de l'athérogenèse

Thèse dirigée par le Dr Françoise MARRE-FOURNIER

Examineurs :

Pr Catherine FAGNÈRE, Université de Limoges, Présidente du jury

Dr Hélène GÉNIAUX, Praticien Hospitalier, CRPV de Limoges, Juge

Dr Françoise MARRE-FOURNIER, Université de Limoges, Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour obtenir le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 13 juin 2024

Par

Mickael Lissarre

Né le 09 novembre 1986 à Paris

Statines, des médicaments inutiles ?

Évaluation de l'intérêt et de l'efficacité des statines à la lumière des critiques formulées depuis plus de 50 ans et des mécanismes inflammatoires de l'athérogenèse

Thèse dirigée par le Dr Françoise MARRE-FOURNIER

Examineurs :

Pr Catherine FAGNÈRE, Université de Limoges, Présidente du jury

Dr Hélène GÉNIAUX, Praticien Hospitalier, CRPV de Limoges, Juge

Dr Françoise MARRE-FOURNIER, Université de Limoges, Juge

Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} janvier 2024

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIÈRE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
Mme POUGET Christelle	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques
Mme VIANA Marylène	Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

Mme. CHAUZEIX Jasmine	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
------------------------------	--

Mme DEMIOT Claire-Élise (*)	Pharmacologie
M. JOST Jérémie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

Mme AUDITEAU Émilie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
Mme BEAUBRUN-GIRY Karine	Pharmacie galénique
Mme BÉGAUD Gaëlle (*)	Chimie analytique et bromatologie
M. BILLET Fabrice	Physiologie
Mme BONAUD Amélie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. CALLISTE Claude	Biophysique et mathématiques
M. CHEMIN Guillaume	Biochimie et biologie moléculaire
Mme CLÉDAT Dominique	Chimie analytique et bromatologie
M. COMBY Francis	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. FABRE Gabin	Biophysique et mathématiques
M. LABROUSSE Pascal (*)	Botanique et cryptogamie
Mme LAVERDET Betty	Pharmacie galénique
M. LAWSON Roland	Pharmacologie
M. LÉGER David (*)	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire
M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Professeur associé en service temporaire

M. FOUGÈRE Édouard	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
---------------------------	---

Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques

Mme MARCELLAUD Élodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

M. DELMON Cédric	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
-------------------------	--

M. HAMION Guillaume

Pharmacognosie, Botanique et Mycologie

Mme SONDA Amar

Chimie analytique et bromatologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew

Chargé de cours

Mme VERCELLIN Karen

Professeur certifié

Remerciements

J'ai eu la chance de rencontrer des gens extraordinaires, dans le sens où leurs paroles et leurs actes sortaient du carcan habituel, pour exprimer des idées passionnantes, pour proposer leur bienveillance là où rien ne les y obligeait, ou pour partager leur passion alors que rien ne garantissait qu'elle serait respectée. Que ces personnes en soient remerciées infiniment même si je ne peux toutes les nommer ici.

Au Pr Catherine Fagnère qui a accepté de présider mon jury de thèse,

dont la bienveillance et l'exigence sont également reconnues par les étudiants. Merci pour votre soutien tout au long de ces longues études, et pour m'avoir fait comprendre qu'un pharmacien peut aussi tenter d'atteindre l'excellence en cherchant chaque jour à être un peu meilleur.

Au Dr Françoise Marre-Fournier qui a dirigé ma thèse,

merci pour votre ouverture d'esprit, votre accompagnement et votre aide précieuse chaque fois que ce fût nécessaire. Cette thèse n'aurait jamais vu le jour sans vous et vos encouragements. Merci pour votre confiance et pour ces longs mails que nous avons échangés pour transformer une question un peu hasardeuse en thèse d'exercice.

Au Dr Hélène Géniaux,

qui a accepté de partager sa passion de la pharmacologie et de la pharmacovigilance avec moi. J'espère que vous continuerez de garder cette énergie, qui nous pousse par l'exemple que vous donnez, à être meilleurs dans nos métiers. Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Aux enseignants de la faculté de pharmacie de Limoges,

qui ont pris à un moment donné le temps et l'énergie de m'aider, de répondre à mes questions, de chercher à simplifier un problème pour moi. À ceux-là qui ont compris que j'étais avant tout passionné et non pas hostile, et qui peuvent se reconnaître comme des maîtres passionnants. Merci à eux, car tant d'autres ne l'ont pas fait tout au long de ma scolarité.

À mes parents Philippe et Catherine,

qui ont toujours été pour moi des exemples et qui restent, malgré les détours nombreux que j'ai choisis dans ma vie, des soutiens sans failles. Merci infiniment pour l'éducation que vous m'avez transmise, dont l'esprit critique et la prise en compte des contradictions inhérentes à la réalité, sont condensés dans ce travail. Que la montagne a été haute à gravir !

À ma femme Florence,

nous avons fait pharmacie ensemble. Le temps nécessaire pour étudier et passer du temps avec nos enfants, t'a demandé une énergie colossale pour assurer tout le reste. Rien n'aurait été possible sans toi. Merci ne saurait résumer ma gratitude immense pour ta patience, ta douceur et ton soutien.

À mes enfants William et Charlotte,

dont la fierté de me voir devenir pharmacien a compté plus que de raison, et qui ont su m'offrir la patience de me laisser travailler et me reposer quand il le fallait ; je vous aime profondément.

À mes grands-parents, Alain et Denise,

dont le soutien a été déterminant tant de fois dans ma vie, j'espère avoir pu vous rendre fiers. Vous resterez toujours pour moi des icônes de la douceur et de l'amour. Merci pour tout.

À Viviane et Sébastien,

qui n'ont rien lâché eux aussi de leurs rêves et de leurs défis. Vous voir vous battre chaque jour avec intelligence et pugnacité pour les réaliser m'apporte souvent l'énergie de continuer à le faire moi-même malgré l'épuisement.

À mon grand-père Jean,

qui n'est plus, mais dont l'intelligence et le caractère continuent d'irradier de mes souvenirs.

À mes futurs confrères,

le Dr Jean-Baptiste Chemille, avec qui j'ai tellement compris ;

les Dr Cécile Tixier, Patrick Boucher, Marilyne Deslandes, et toute l'équipe de la Coquille, pour votre patience, votre confiance et votre aide depuis la 2^e année pour m'aider à devenir progressivement un pharmacien efficace tout en restant passionné ;

le Dr Raymond Mazaud, pharmacien passionné qui m'a donné envie de le devenir ;

le Dr Patricia Thépault, qui m'a tellement appris et fait confiance durant le stage de 6^e année ;

merci pour tout.

À mes collègues sapeurs-pompiers volontaires,

à qui je dois rendre justice ici pour le soutien qu'ils m'ont procuré chaque fois que j'avais besoin d'eux. Combien de vendredis soirs je fus au bout de mes forces, et combien de fois ils ont partagé avec moi leur passion pour notre mission au service de la population.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

4S : *Scandinavian Simvastatin Survival Study*
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSES : Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail
AIT : Accident Ischémique Transitoire
AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
CETP : Protéine de Transfert des Esters de Cholestérol
CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique
CRP : Protéine C-Réactive
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
EGB : Échantillon Généraliste de Bénéficiaires
ESC : European Society of Cardiology
FDA : *U.S. Federal Drug Administration*
HAS : Haute Autorité de Santé
HDL : *High Density Lipoprotein*
ICER : *Incremental cost-effectiveness ratio*
IDL : *Intermediate Density Lipoprotein*
JAMA : *Journal of the American Medical Association*
LCAT : Lécithine-Cholestérol AcylTransférase
LDL : *Low Density Lipoprotein*
NEJM : *New England Journal of Medicine*
NO : monoxyde d'azote
PCSK9 : Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine de type 9
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
ROS : Reactive Oxygen Species = Espèces réactives de l'oxygène
SFC : Société Française de Cardiologie
SRF : *Sugar Research Fondation*
SCORE : Systematic COronary Risk Evaluation
THINCS : The International Network of Cholesterol Skeptics
VLDL : *Very Low Density Lipoprotein*

Nous utiliserons dans cette thèse le mot hypercholestérolémie pour simplifier la lecture, puisque en définitive on devrait parler d'hyper-lipoprotéïnémie + la fraction en excès (LDL, VLDL, etc.).

Table des matières

Introduction.....	15
Précisions méthodologiques.....	17
I. L'athérosclérose, ses conséquences et son traitement.....	18
I.1. Artères dites « normales ».....	18
I.2. Artères touchées par l'athérosclérose.....	19
I.3. Calcification des lésions.....	20
I.4. Diagnostic et observation de l'athérosclérose.....	21
I.5. Conséquences de l'athérosclérose.....	22
I.6. Les facteurs de risque de l'athérogenèse.....	23
I.6.1. L'outil SCORE.....	23
I.6.2. Évolution vers le SCORE version 2.....	25
I.6.3. Stratification du risque cardio-vasculaire.....	29
I.6.4. Facteurs de risque complémentaires.....	30
I.6.5. Limites du SCORE et fraction de risque attribuable.....	31
I.7. Prise en charge en prévention primaire et secondaire.....	31
II. Le cholestérol.....	34
II.1. Aspects biochimiques.....	34
II.1.1. Métabolisme du cholestérol.....	34
II.1.2. Transport plasmatique et lipoprotéines.....	36
II.2. Apport alimentaire en cholestérol et effet des acides gras saturés.....	38
II.3. Taux sérique en LDL-Cholestérol et athérosclérose.....	39
II.3.1. Physiopathologie de l'athérosclérose en lien avec le cholestérol.....	39
II.3.2. Régulation du taux sérique de cholestérol.....	40
II.3.3. Hypercholestérolémie familiale comme modèle.....	42
II.3.4. Anomalies du bilan lipidique et recommandations.....	44
II.4. La notion de bon et mauvais cholestérol.....	46
II.5. La lipoprotéine(a).....	47
III. Les statines.....	49
III.1. Structures et pharmacologie des statines.....	49
III.1.1. Découverte et mise sur le marché des statines.....	49
III.1.2. Structures chimiques et mécanisme d'action principal.....	51
III.1.3. Effets pléiotropes des statines.....	54
III.1.4. Puissance d'action et pharmacocinétique.....	55
III.2. Efficacité clinique des statines.....	56
III.2.1. Étude 4S.....	56
III.2.2. <i>Heart Protection Study</i> et méta-analyse Cochrane.....	57
III.2.3. Méta-analyse du <i>Cholesterol Treatment Trialists</i>	58
III.2.4. « <i>The Lower, the Better</i> ».....	60
III.3. Les Statines en France.....	60
III.3.1. Marché français.....	60
III.3.2. Place dans la stratégie thérapeutique.....	61
III.4. Effets indésirables liés au traitement par statine.....	62
III.5. Polémiques à répétition.....	67
IV. Les critiques du modèle dominant.....	68
IV.1. « Cholestérol, le grand bluff ? ».....	68
IV.1.1. La « diet-heart hypothesis ».....	68
IV.1.2. Le cholestérol, un ennemi qui tombe à pic.....	69
IV.1.3. L'homocystéine, un coupable dérangeant ?.....	72
IV.1.4. Le paradoxe des tribus Maasaï.....	73
IV.1.5. L'étude dite des « sept pays ».....	74
IV.1.6. <i>The International Network of Cholesterol Skeptics (THINCS)</i>	76

IV.1.7. La critique de Michel de Lorgeril.....	76
IV.1.8. Le régime méditerranéen.....	79
IV.1.9. Conclusions sur le documentaire de Anne Georget.....	82
IV.2. Critiques sur les résultats des essais cliniques.....	82
IV.2.1. La polémique ENHANCE.....	82
IV.2.2. Notions statistiques essentielles.....	84
IV.2.3. Récapitulatif des essais cliniques.....	88
IV.2.4. Le « bon » et le « mauvais » cholestérol, épuisement d'un concept.....	91
IV.2.5. Conclusion sur le livre de Philippe Even.....	93
IV.3. Critiques des années 2020.....	93
IV.3.1. La méta-analyse 2022 du JAMA <i>internal medicine</i>	93
IV.3.2. Faut-il prescrire des statines chez les plus de 70 ans ?.....	95
IV.3.3. Position de la revue Prescrire.....	96
IV.3.4. Remise en question des recommandations européennes de l'ESC.....	99
IV.3.5. FORMINDEP et conflits d'intérêts à la HAS.....	101
IV.4. En conclusion, un ensemble de critiques qui finissent par faire corps.....	106
V. Nouvelles pistes physiopathologiques et changement de paradigme.....	108
V.1. Oppositions frontales des certitudes.....	108
V.2. Changement de paradigme sur l'athérogenèse.....	108
V.2.1. Les propositions de Peter Libby.....	108
V.2.2. Le « wall shear stress » comme élément causal.....	113
V.2.3. La dysfonction endothéliale comme conséquence.....	113
V.2.4. Inflammation et réponse immunitaire.....	114
V.3. Diminution supplémentaire du LDL-Cholestérol et biais de financement.....	116
V.4. Impact des médias sur l'observance en France.....	118
VI. Quelles recommandations aujourd'hui.....	119
Conclusion.....	121
Références bibliographiques.....	123
Annexes.....	134
Serment de Galien.....	136

Table des illustrations

Figure 1: Structure histologique des artères non pathologiques (9).....	18
Figure 2 : Comparaison entre une artère saine et une artère touchée par l'athérosclérose (12).....	19
Figure 3: Complications de l'athérosclérose en fonction des localisations anatomiques (12).....	22
Figure 4 : Outil SCORE1 d'évaluation du risque de mortalité cardio-vasculaire à 10 ans en France utilisé par la HAS à partir des recommandations 2019 de l'ESC sur les dyslipidémies (15,18).....	24
Figure 5 : Répartition du risque cardio-vasculaire en 4 catégories dans le SCORE2 (20).....	26
Figure 6 : SCORE2 pour la France (zone à faible risque cardio-vasculaire) (20).....	27
Figure 7: SCORE2-OP pour la France (zone à faible risque cardio-vasculaire) pour les plus de 70 ans (21).....	28
Figure 8 : Effets des interventions hygiéno-diététiques sur le cholestérol total (CT), le LDL-Cholestérol (LDL-C), les triglycérides (TG), et le HDL-Cholestérol (HDL-C).....	33
Figure 9 : Voie simplifiée de la biosynthèse humaine du cholestérol (32).....	34
Figure 10 : Schéma simplifié de la circulation du cholestérol dans le sang en fonction du type de lipoprotéine plasmatique le transportant et des tissus cibles (22).....	35
Figure 11: Représentation schématique entière et en coupes des lipoprotéines plasmatiques, et de leurs composants.....	36
Figure 12 : Place du cholestérol dans la physiopathologie de l'athérosclérose.....	40
Figure 13 : Classification des dyslipoprotéïnémies selon Fredrickson et Lees (21).....	43
Figure 14 : Bref historique depuis la découverte du métabolisme du cholestérol (24,51).....	49
Figure 15 : Relation structure-fonction des différentes statines utilisées en France (50).....	52
Figure 16 : Similarité structurelle entre le HMG-CoA et le groupe pharmacologiquement actif de la lovastatine (52).....	53
Figure 17 : Lien entre biosynthèse du cholestérol, prénylation et formation de l'ubiquinone d'après (32).....	54
Figure 18 : Évolution des dépenses de l'Assurance Maladie sur les différentes statines, issue de la thèse d'exercice de Sarah Nadaud, pharmacienne (69).....	61
Figure 19 : Mortalité cardio-vasculaire en fonction du pays et de l'apport en graisse totale issue d'une étude de 1957 (87) ; annotée en rouge.....	70
Figure 20 : Données de Yudkin et al. reprises par leurs critiques subventionnées (88). Ici les graisses saturées consommées sont en pourcentage de l'apport calorique total ; Annotée en rouge.....	71
Figure 21 : Résultat le plus repris de l'étude dite des 7 pays (98,176) ; Annoté en rouge.....	75
Figure 22 : Récapitulatif du nombre d'études réanalysées par P. Even (3).....	88
Figure 23 : Propositions de la revue Prescrire concernant l'utilisation des statines en prévention primaire (142).....	98
Figure 24 : Communication de la HAS sur le retrait de sa recommandation concernant les dyslipidémies.....	103
Figure 25 : Objectifs de LDL-cholestérolémie fixés en fonction du risque SCORE1 par la HAS en février 2017 (18).....	104
Figure 26 : Outil de choix d'une statine en fonction de l'intensité de la réduction du LDL-Cholestérol nécessaire (18).....	104
Figure 27 : Extrait d'un résultat d'analyse médicale de juin 2020 reprenant la recommandation 2017 malgré son retrait.....	105
Figure 28 : Synthèse des critiques détaillées dans la partie IV 107.....	107

Table des tableaux

Tableau I : Les 7 stades évolutifs de l'athérosclérose selon l' <i>American Heart Association</i> (9)	20
Tableau II : stratification du risque cardio-vasculaire intégrant le SCORE1, construit d'après (15)	29
Tableau III : Liste des lipoprotéines plasmatiques selon leur densité croissante (32)	36
Tableau IV : Mécanismes en jeu dans l'homéostasie du cholestérol (32,37)	41
Tableau V : Causes médicamenteuses des hyperlipidémies iatrogènes (37)	43
Tableau VI : Objectifs de LDL-Cholestérol à atteindre en fonction du niveau de risque cardio-vasculaire à 10 ans en prévention primaire	45
Tableau VII : Seuils de LDL-cholestérolémie d'intervention médicamenteuse en fonction du risque cardio-vasculaire à 10 ans en prévention primaire calculé à partir du SCORE1	45
Tableau VIII : Objectifs en LDL-Cholestérol selon le risque cardio-vasculaire à 10 ans en prévention primaire	46
Tableau IX : Éléments soutenant la notion de bon et mauvais cholestérol (10)	47
Tableau X : Puissance d'action des différentes molécules de statine selon le niveau d'intervention médicamenteuse nécessaire sur le taux sérique de LDL-Cholestérol (37)	55
Tableau XI : Propriétés pharmacocinétiques des différentes molécules de statine disponibles en France d'après la base de données publiques du médicament et (55,56)	55
Tableau XII : Résultats de l'étude 4S financée par Merk pour lancer la simvastatine (57)	56
Tableau XIII : Résultats principaux de l'étude HPS (59)	58
Tableau XIV : Résultats de la méta-analyse 2015 du CTT basée sur 174 149 participants (61)	59
Tableau XV : Effets indésirables des statines selon leur fréquence (Base de données publique des médicaments pour le RCP du Zocor)	64
Tableau XVI : Calcul de la mortalité cardio-vasculaire dans l'essai JUPITER (4)	78
Tableau XVII : principaux résultats de l'étude clinique sur le régime méditerranéen réalisé à Lyon dans le cadre d'une prévention secondaire post-infarctus du myocarde (109)	80
Tableau XVIII : extrait de l'outil d'évaluation de la mise en œuvre du régime méditerranéen traduit de l'anglais (110)	81
Tableau XIX : calcul des effets relatifs et absolus d'un traitement	85
Tableau XX : mortalité toutes causes en fonction de différents essais cliniques	89
Tableau XXI : arguments de U. Ravnskov vis-à-vis des recommandations ESC 2019 sur les dyslipidémies	100
Tableau XXII : changement de perspectives sur l'athérosclérose selon P. Libby traduit à partir de (16)	109

Introduction

Le 18 octobre 2016 était diffusé pour la première fois le documentaire « Cholestérol le grand Bluff » d'Anne Georget sur la chaîne télévisée Arte (1). Si cette diffusion n'a pas fait grand bruit sur le moment, beaucoup de patients, de médecins et de pharmaciens rencontrés au fil des ans par l'auteur de cette thèse ont été marqués par les questions qu'elle soulève. Le pharmacien, spécialiste du médicament et garant scientifique, se doit régulièrement d'avoir un avis sur le sujet. Théorie du complot ? Scandale sanitaire en devenir ? Scandale scientifique ? Le pharmacien d'officine est le professionnel de santé vers lequel se tournent souvent les patients lorsqu'ils ont des questions. Et dans le cas de ce documentaire, la question était parfois abruptement directe : dois-je continuer mon traitement ?

Érigées depuis les années 90, à travers l'étude *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S) comme la solution pour prévenir les infarctus du myocarde et diminuer la mortalité, les statines continuent de faire débat. Alors que de grands journaux médicaux se font les échos de certitudes sur leur efficacité (2), cherchant par là même à clore un débat qui exaspère leurs auteurs, d'autres médecins refusent d'abandonner la controverse (3,4).

Cette thèse veut tenter la synthèse. Entre panacée et poison, existe-t-il toujours un espace d'utilité et d'efficacité clinique pour les statines ?

Beaucoup de questions émergeront dans les différentes parties de notre travail. Si les soutiens de la lutte contre le cholestérol ont réussi à imposer leurs arguments, est-ce parce que la vérité est de leur côté ? Ou est-ce parce qu'ils ont les moyens et la détermination de l'industrie pharmaceutique derrière eux ?

Ceux qui luttent contre les statines semblent se battre contre des moulins à vent. Mais est-ce un gage de confiance ? Le minoritaire qui appelle à ouvrir les yeux a-t-il pour autant vu et compris ce que la majorité n'a pas vu ? Ou sont-ils aveuglés par leur plaidoyer ?

Nous nous méfions des énoncés performatifs. Le combat de David contre Goliath peut sembler culturellement juste mais les arguments du faible contre le fort peuvent aussi reposer sur des erreurs d'appréciation. La lutte du petit contre le géant n'implique pas que ce premier ait raison, et nous souhaitons souligner dès le début ce biais d'appréciation potentiel : celui qui dénonce peut aussi avoir tort.

Nous tenterons donc tout au long de ces pages de ne pas laisser la détermination des uns et des autres nous éloigner des résultats scientifiques, publiés avec la rigueur attendue de la part d'équipes de recherche. Au risque d'un nouvel écueil car l'industrie pharmaceutique peut orienter, non pas la science en elle-même, mais ceux qui la décrivent et la publient (5). Comme l'ont montré les affaires autour de Monsanto ou Purdue aux États-Unis, certaines méthodes viennent circonscrire la critique et empêcher le consensus en construction (6,7). À l'occasion de ces mises en lumière des stratégies d'entreprise, nous avons pris davantage en compte les divergences objectives d'intérêts qui existent entre soignants et industrie pharmaceutique, entre la volonté de soigner et celle de vendre à tout prix.

N'est-ce pas justement le paradoxe que doit en permanence porter le pharmacien d'officine : vendre mais conseiller, vendre mais avertir, refuser de vendre pour le seul intérêt du patient ? C'est aussi parce que notre activité professionnelle est traversée par ces divergences d'intérêts que nous avons choisi ce sujet.

Nous avons fait le choix de proposer une structure classique à cette thèse avec 3 premières parties centrées sur l'état de l'art concernant l'athérosclérose, le cholestérol et les statines. Ces parties nous

permettront de citer abondamment les recommandations européennes et les essais cliniques positifs qui mettent en exergue les statines. Nous consacrerons ensuite une 4^e partie à développer largement les critiques formulées contre la « théorie du cholestérol » et les statines. Comme nous le verrons, l'efficacité des statines pour diminuer le taux sérique de cholestérol ne fait pas de doute : c'est donc souvent le lien entre cholestérol, athérosclérose et mortalité cardio-vasculaire qui est remis en question. Nous tenterons enfin de synthétiser la situation actuelle et ses nouveaux axes de réflexion avec une 5^e partie cherchant à sortir par le haut du débat. La 6^e et dernière partie sera l'occasion de réfléchir à la possibilité de proposer des recommandations pertinentes à l'issue de cette thèse.

Cette structuration représente en définitive le cheminement intellectuel que l'on peut avoir sur le sujet. Faire confiance dans les sociétés savantes, puis questionner les certitudes, et enfin tenter de se fixer sur une synthèse que l'on peut adopter et soutenir au quotidien. En effet, il n'existe pas de dogmes qui ne soient questionnés.

Or par bien des aspects, plaider avec aplomb le lien entre diminution du cholestérol et baisse de la mortalité prend l'aspect d'un dogme, c'est-à-dire un énoncé de foi qui n'accepte pas la contradiction, qui est protégé par une autorité et dont l'absence de respect conduit au rejet de la communauté concernée (8). Pourtant de nombreuses critiques de fond, y compris des travaux de grande qualité méthodologique, viennent régulièrement poser des questions que l'on ne peut écarter d'un revers de la main. Au dogme, la science préfère le consensus qui s'enrichit continuellement et intègre critiques et preuves. C'est donc ce consensus que nous tenterons de rechercher, même si comme nous le verrons, certaines critiques sont irréconciliables avec les promoteurs d'un taux de cholestérol le plus bas possible. Pour autant le consensus reste une construction collective en perpétuelle évolution, et c'est ce que cette thèse tentera d'être : un équilibre.

Scientifique, le pharmacien doit l'être au maximum de ses forces pour conserver la confiance des patients malgré les scandales à répétition et les documentaires à succès frappant le médicament et son univers. Notre seule volonté est donc que les réponses et interrogations apportées par cette thèse participent à conserver la confiance dont nous font l'honneur nos patients au quotidien.

Précisions méthodologiques

À travers la méthode utilisée pour construire ce travail, nous n'apporterons pas de réponse tranchée, binaire. Entre aveuglement volontaire et polémique à outrance une voie intermédiaire est possible, que nous allons tenter de suivre.

Pour réaliser cette thèse, quatre fils conducteurs ont été constamment pris en compte : le documentaire d'Anne Georget (1), l'article de revue reprenant l'état de l'art sur l'athérosclérose de Peter Libby (10), les recommandations 2019 de l'ESC sur les dyslipidémies (15), et enfin la méta-analyse de Paula Byrne et al. remettant en question l'intérêt de diminuer le taux sérique de cholestérol (64).

Pour contrôler la qualité initiale des autres articles sélectionnés nous avons vérifié, autant que possible, si les journaux scientifiques qui les publiaient n'étaient pas listés dans la liste Beall des éditeurs prédateurs. Nous avons aussi utilisé le service *scite.ai* pour rechercher les corrections, les retraits, ou les éditoriaux concernant notre bibliographie. Ce service nous a aussi permis de lister l'ensemble des publications de certains auteurs afin d'identifier les changements d'opinion ou l'enfermement dans une théorie.

Les déclarations d'intérêts quand elles étaient présentes dans les articles utilisés en bibliographie ont été prises en compte.

Comme P. Even le souligne (3), nous nous sommes méfiés des différences entre l'*abstract* (résumé de l'article parfois seul accessible), les résultats, la discussion, les conclusions et le titre. Quand nous l'avons pu, nous sommes allés chercher les résultats directement au cœur de l'article. Cela donne des résultats souvent moins impressionnants que lorsqu'ils sont mis en forme ailleurs.

Enfin, nous avons utilisé plusieurs intelligences artificielles disponibles comme ChatGPT, Claude2, Llama2 et Gemini afin de confronter nos écrits aux textes des articles cités. En effet, ces outils peuvent intégrer des fichiers PDF d'articles scientifiques et être interrogés dessus, soit dans notre cas avec des morceaux de notre thèse, soit à travers des jeux de questions-réponses. Par exemple en demandant de « comparer les résultats de l'article joint avec ce que j'en ai écrit et corrige moi s'il y a une différence d'interprétation ». Nous avons donc utilisé ce mode de comparaison quand un doute sur l'interprétation d'un article ne pouvait être résolu autrement.

Nous nous sommes obstinément refusés à utiliser ces outils pour générer du texte. Chaque phrase de cette thèse est donc issue exclusivement de notre propre travail à partir de la lecture personnelle des articles cités.

I. L'athérosclérose, ses conséquences et son traitement

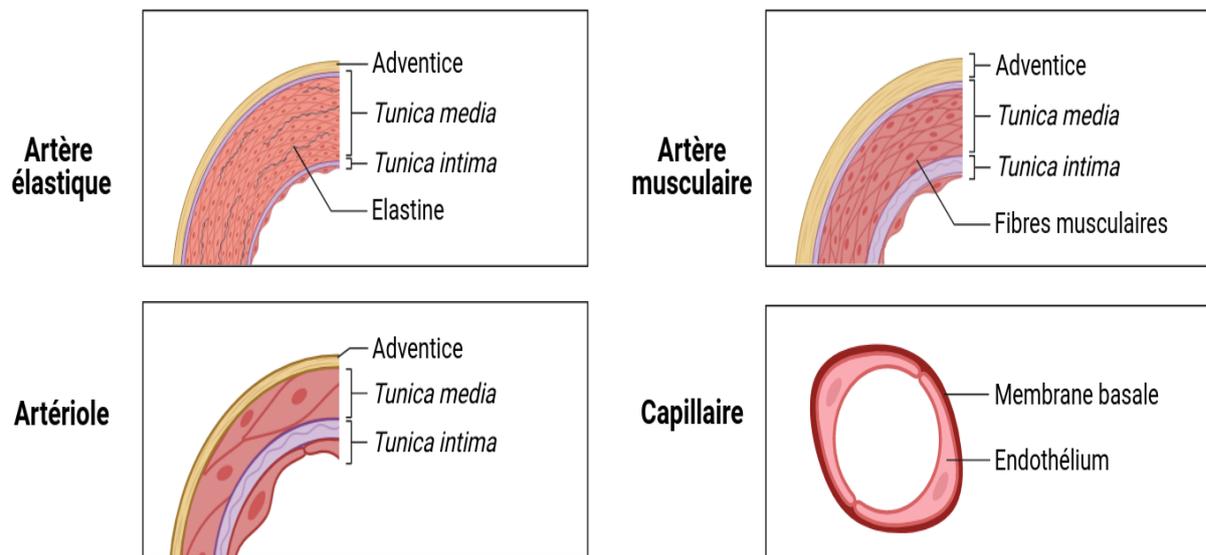
L'athérosclérose est aujourd'hui une pathologie très étudiée et largement définie. Les preuves anatomopathologiques sont très nombreuses et montrent des amas en plaques au niveau de l'*intima* des artères (9). On sépare couramment artères dites « normales » et artères dites pathologiques en fonction de l'altération de l'*intima* que l'on retrouve soit macroscopiquement, soit microscopiquement. Ces altérations du tissu artériel sont bien connues et pourtant mal comprises du grand public, en raison de la complexité qui se cache derrière les termes familiers d'« artères bouchées ». Nous nous attacherons donc dans cette première partie à développer ces notions.

I.1. Artères dites « normales »

On qualifiera de « normales » des artères que l'on retrouve chez la majorité des personnes à partir du moment où des altérations ne sont pas détectées. Pour rappel, les artères sont un type de tissu qui doit présenter des caractéristiques de résistance et d'élasticité suffisantes pour pouvoir absorber et diriger le sang sous haute pression issu des ventricules cardiaques (9).

En réalité la notion d'artères « normales » n'a pas beaucoup de sens : comme tout tissu, dès le début de l'enfance des altérations se créent. On considérera finalement comme saine une artère qui régule correctement l'ensemble de ses fonctions et répond correctement à toute agression (par exemple flux turbulent, inflammation, infection, toxine, hypertension artérielle, consommation de tabac) (10). Une artère dite saine cicatrisera donc après une agression sans créer de zone inflammatoire persistante et donc sans plaque d'athérome.

La paroi des artères est composée de 3 tuniques morphologiquement et structurellement distinctes : l'*intima*, la *media* et l'*adventice* décrites figure 1. Chacune a une fonction bien précise et est affectée par des pathologies spécifiques (9).



L'*adventice* est constituée de tissu conjonctif lâche associant fibroblastes et protéoglycanes. Elle fixe les artères aux tissus environnants, contient des terminaisons nerveuses et laisse passer des vaisseaux spécifiques appelés *vasa vasorum* alimentant la *media*.

La *media* est une couche intermédiaire constituée de cellules musculaires lisses à la fonction essentielle de régulation du flux sanguin par la vasoconstriction ou la vasodilatation. Ces muscles lisses sont insérés dans une matrice extracellulaire, dont l'élasticité dépend du nombre de cellules musculaires, et de la quantité de fibres d'élastine.

L'*intima* enfin est la partie la plus proche de la lumière artérielle, au contact direct des hématies et du matériel sanguin. Elle est constituée d'une unique couche de cellules endothéliales (appelée endothélium) rattachée au sous-endothélium par du tissu conjonctif lâche. Comme nous le verrons, l'*intima* est essentielle pour assurer la fonction endothéliale des artères, c'est-à-dire sa capacité à s'adapter à la variation du flux sanguin, maintenir une anti-coagulation de surface, contrôler sa perméabilité et adapter la croissance endothéliale et musculaire (11). L'endothélium assure aussi la fixation et la translocation des cellules immunitaires par des protéines spécifiques à leur surface.

I.2. Artères touchées par l'athérosclérose

L'OMS définit en 1957 l'athérosclérose comme étant « une association variable de remaniements de l'*intima* des artères, consistant en une accumulation locale de lipides, de complexes glucidiques, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calciques, l'ensemble associé à des modifications de la *media* » (9).

On va retrouver deux parties dans cette définition : l'athérome (le cœur mou de la lésion) et la sclérose (élément rigide qui isole l'athérome, appelée plaque dans le schéma en figure 2).

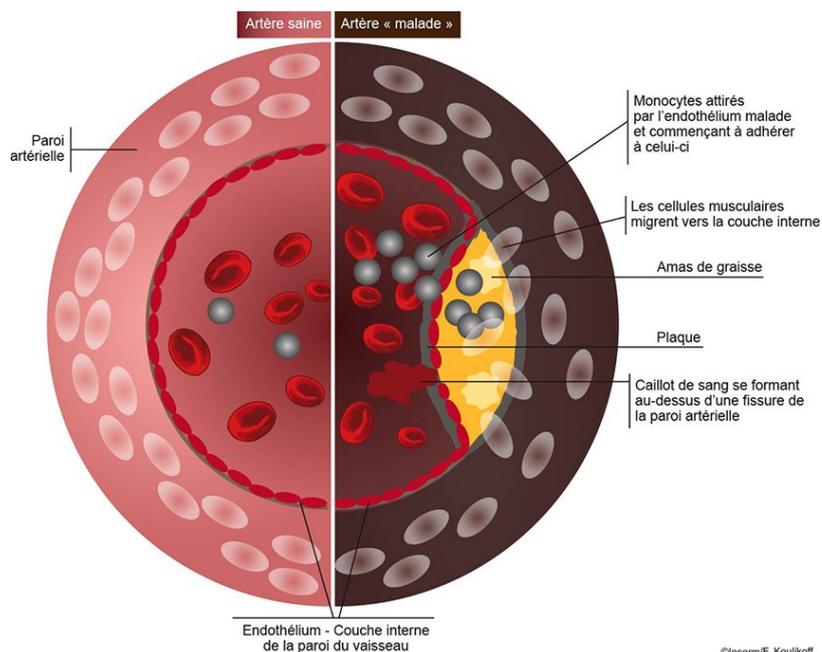


Figure 2 : Comparaison entre une artère saine et une artère touchée par l'athérosclérose (12)

L'athérosclérose touche davantage les grosses artères élastiques comme l'aorte et les carotides, et musculaires comme les coronaires. Ces lésions débutent dès l'enfance mais des signes cliniques n'apparaissent habituellement qu'à l'âge adulte. Ces lésions peuvent être classées selon l'*American Heart Association* en 7 stades consécutifs documentés histologiquement depuis de nombreuses années, détaillés dans le tableau I.

Tableau I : Les 7 stades évolutifs de l'athérosclérose selon l'*American Heart Association* (9)

Stades évolutifs		Description histologique
I	Macrophages spumeux	Cellules immunitaires remplies de globules lipidiques clairs
II	Stries lipidiques	Lignes jaunâtres parallèles au flux sanguin
III	Accumulation de lipides extracellulaires	Nombreux macrophages spumeux et lipides extracellulaires accumulés dans l' <i>intima</i> des artères
IV	Athérome	Accumulation de cristaux de cholestérol en un « cœur » entouré de matrice extracellulaire.
V	Athérome fibreux ± calcifié Plaque d'athérosclérose calcifiée	
VI	Plaque d'athérosclérose ulcérée ± hématome ± thrombose	La plaque peut être murale (lumière non obstruée) ou occlusive. Il se produit une coagulation à la surface de la plaque ± une hémorragie intraplaque.

C'est précisément lors du stade VI, d'ulcération, d'hémorragie ou d'occlusion, que se créent ces complications de l'athérosclérose :

- l'ulcération correspond à l'ouverture de la plaque par creusement ou par rupture. La plaque est exposée, n'étant plus recouverte par l'endothélium, ce qui provoque une zone d'agrégation plaquettaire. Un thrombus se forme, pouvant se détacher pour aller occlure une artère en aval de la lésion. La rupture de la plaque peut aussi provoquer une perte de substance pouvant là aussi être responsable d'une oblitération ;
- l'occlusion totale de la lumière de l'artère par coagulation à la surface de la plaque ;
- la sténose de l'artère par collection hémorragique au niveau de la plaque et donc sa protrusion. Un autre mécanisme plus progressif correspondrait à la prolifération de cellules musculaires lisses d'origine inflammatoire avec la formation de plaques stables (notamment coronaires), ce qui diminuerait au fur et à mesure le débit sanguin disponible (13).

La sténose, l'occlusion, ou l'oblitération en aval des artères sont à l'origine de la majorité des accidents cardio-vasculaires aigus comme les syndromes coronariens aigus (dont l'infarctus du myocarde) ou l'accident vasculaire cérébral pour ne parler que de ces 2 pathologies (9,12).

Chez un même patient, dans des proportions très variables d'un individu à l'autre, peuvent se développer des plaques plus lipidiques, d'autres plus fibreuses, certaines stables et d'autres plus propices à l'érosion ou à la rupture brutale. Cependant, il est à noter que le consensus sur l'évolution des stries lipidiques vers l'athérome n'est pas complet. En effet une autre description impliquerait une séparation entre lésions régressives (les stries) et lésions intimes pathologiques (stades ≥ 4) qui seraient d'évolutions indépendantes (9).

I.3. Calcification des lésions

L'athérosclérose de stade évolué va mécaniquement se calcifier, parfois même massivement (9). C'est l'inflammation qui semble stimuler le dépôt de calcium sur une lésion nécrotique pour la cicatrifier (14). On retrouve ainsi au scanner, par leur niveau de densité plus important, des degrés de

calcification variables sur les portions d'artères inflammées. Ce processus est macrophage dépendant, leur lyse semblant créer un point de nucléation pour la cristallisation par dépôt d'hydroxyapatite ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ aussi présent dans les os et les dents). Or cette cristallisation stimule l'infiltration de nouveaux monocytes qui se différencient en macrophages créant un nouveau cycle de dépôt.

La calcification est un facteur d'instabilité des plaques puisque les zones calcifiées seraient incluses dans la couche fibreuse de la plaque d'athérome. Le dépôt exerce donc un stress mécanique qui participerait à la rupture de la plaque.

Plus l'inflammation persiste, plus l'ampleur de la calcification augmente. Ainsi des zones de calcification peuvent fusionner et devenir plus denses, diminuant alors le stress sur le bouchon fibreux de la plaque d'athérome. Ces lésions athéromateuses initialement à haut risque de rupture deviennent des plaques plus stables, diminuant par conséquent le processus inflammatoire. Ainsi le risque de rupture des plaques serait inversement proportionnel à l'étendue de leur calcification. Paradoxalement, ce qui pourrait apparaître comme une aggravation des lésions, diminue le risque de voir apparaître des pathologies liées à l'athérosclérose.

La mesure de la calcification permet de calculer un score calcique coronaire. On considère ce score comme étant un bon prédicteur des événements cardio-vasculaires dépendant de l'athérosclérose ainsi que du volume global en plaques d'athérome (14). Le volume de plaques calcifiées est directement associé à des événements cardio-vasculaires, mais leur densité y est au contraire inversement corrélée. Il pourrait donc être supposé qu'une plaque moins dense serait plus inflammée et riche en lipides, et donc plus récente et moins stable.

I.4. Diagnostic et observation de l'athérosclérose

Il n'existe pas aujourd'hui de technique généralisable cliniquement pour détecter les plaques instables ou vulnérables (13). L'angioscanner coronaire permet de voir et de quantifier les plaques d'athérome plus ou moins calcifiées, et plus ou moins riches en cholestérol, sans pouvoir être utilisé comme outil prédictif pour chaque lésion.

L'imagerie endocoronaire (par tomographie en cohérence optique ou échographie endoluminale) permet un début d'évaluation de la part fibreuse ou lipidique de chaque plaque. Cependant ces techniques sont lourdes et doivent être réalisées en salle de cathétérisme. L'*European Society of Cardiology* (ESC) propose de limiter l'utilisation de ces techniques à des situations où il est nécessaire de confirmer le diagnostic par imagerie invasive, ce qui peut représenter moins de 10 % des patients (15).

On considère le nombre de personnes porteuses de plaques d'athérome asymptomatiques comme étant relativement important, le diagnostic étant avant tout clinique, la part asymptomatique reste mal évaluée (16). Le terrain athéromateux demeure peu visible en l'absence de lésions sténosantes, il n'existe alors que du point de vue histologique sans aucune traduction clinique.

Le diagnostic intervient lorsque les conséquences de l'athérosclérose deviennent évidentes, notamment lors du déclenchement des pathologies associées comme l'infarctus du myocarde ou l'angor. C'est donc un diagnostic *a posteriori* du terrain athérosclérotique qui est souvent mis en œuvre.

Comme nous le verrons plus loin dans ce chapitre, la mesure biologique du cholestérol total et du LDL-Cholestérol, ainsi que la prise en compte de facteurs de risque comportementaux (tabagisme) ou sémiologiques (pression artérielle, diabète de type 2, maladie rénale chronique), sont principalement utilisés au quotidien pour identifier les personnes chez qui une pathologie liée à l'athérosclérose est le plus susceptible de se développer. D'autres marqueurs peuvent être utilisés, en recherche notamment,

comme la protéine C-réactive (CRP) liée à l'inflammation, mais dont nous verrons le manque de spécificité.

I.5. Conséquences de l'athérosclérose

L'athérosclérose reste une cause prépondérante de pathologies vasculaires, elles-mêmes à l'origine d'une morbi-mortalité importante (10). En fonction de la localisation des plaques d'athérome on peut identifier de nombreuses maladies cardio-vasculaires associées comme résumé figure 3.

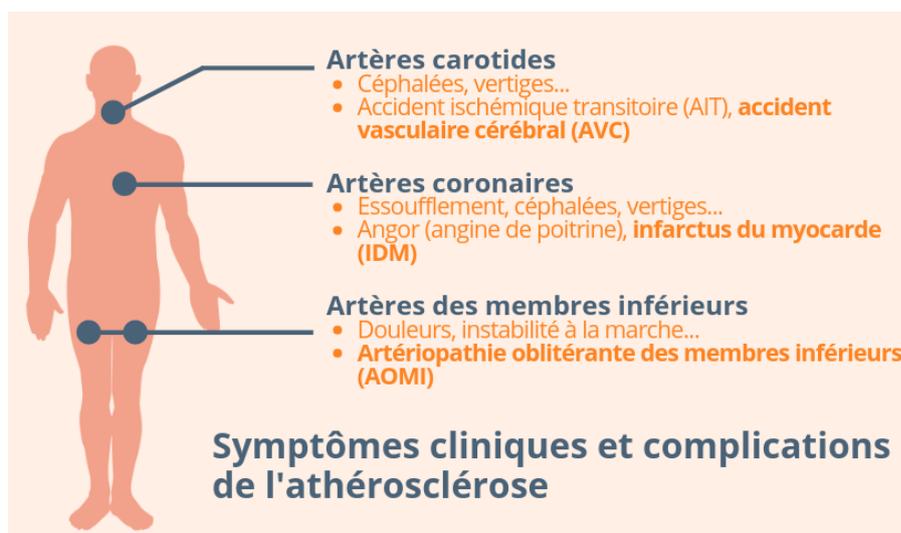


Figure 3: Complications de l'athérosclérose en fonction des localisations anatomiques (12)

On retrouve notamment : infarctus du myocarde, angor, accidents vasculaires cérébraux ischémiques, infarctus mésentériques, artériopathies oblitérantes des membres inférieurs (AOMI), gangrène et ulcérations. Cette liste n'est pas exhaustive, mais rappelle de nombreuses pathologies bien connues du grand public.

Depuis de nombreuses années, des efforts majeurs ont été entrepris pour prévenir et stabiliser les plaques d'athérome, ainsi que pour limiter les récurrences des pathologies induites par celles-ci. Malgré de nombreux succès et de nombreuses campagnes de préventions, le risque résiduel semble encore considéré comme inacceptable (10). Si les traitements hypocholestérolémiants, anti-hypertenseurs, hypoglycémisants et anti-aggrégants plaquettaires ont permis de réelles avancées dans le contrôle des facteurs de risque modifiables, le risque résiduel de pathologies cardio-vasculaires associées à l'athérosclérose reste très élevé. Aux États-Unis, un patient traité de façon optimale sur la base des recommandations internationales aura malgré tout un risque de rechute d'évènement ischémique évalué à 5 % des personnes prises en charge, dans l'année écoulée après un syndrome coronarien aigu (16).

De nombreux éléments statistiques sont évoqués à ce propos, tels que par exemple l'affirmation selon laquelle « les maladies cardiaques représentent la principale cause de décès aux États-Unis ». Bien que réels, il est nécessaire de prendre du recul sur ces statistiques pour les comparer à la mortalité attendue d'une classe d'âge. Ainsi il est souvent plus intéressant d'analyser le sur-risque cardio-vasculaire plutôt que la mortalité totale. C'est à dire la mortalité cardio-vasculaire associée à une situation particulière (par exemple lors d'un diabète de type 2) comparée à la population jugée témoin. En effet, on meurt aussi souvent « naturellement » de maladies cardio-vasculaires : le patient de 90 ans dont le

cœur s'arrête au milieu de la nuit est certes mort d'un arrêt cardiaque, mais surtout de vieillesse (ce qui n'est pas une cause médico-légale de décès).

Cette question est très complexe et l'on ne peut ici que tenter quelques réflexions possibles autour de ce sujet :

- un arrêt cardiaque à 90 ans est-il une cause évitable de décès due à une pathologie non traitée ?
- à partir de quel âge devrait-on arrêter de traiter une athérosclérose ? Car il faut bien « mourir de quelque chose » comme nous le disent souvent les patients très âgés au comptoir de la pharmacie ;
- doit-on créer une limite d'âge à partir de laquelle on ne meurt plus que « naturellement » ?

Comme on le voit ici rapidement, le débat sur la fin de vie, voir de la qualité de la fin de vie dépasse largement la pharmacie (nous renvoyons ici vers le débat national sur la fin de vie qui a eu lieu au Comité Économique Social et Environnemental et au Conseil Consultatif National d'Étique). Bien que dépassant notre sujet, ces éléments nous semblaient pertinents pour mieux prendre du recul sur la mortalité cardio-vasculaire en France et dans le monde.

I.6. Les facteurs de risque de l'athérogenèse

Comme nous le verrons en détail dans la partie IV, les recommandations officielles de la Haute Autorité de Santé (HAS) sur la prise en charge des dyslipidémies ont été retirées du fait de conflits d'intérêts (17,18). Un travail a depuis été lancé fin 2020 pour produire de nouvelles recommandations. En attendant nous pouvons nous appuyer sur la lettre de cadrage de ces travaux ainsi que sur les recommandations de l'ESC reprises et traduites par la Société Française de Cardiologie (SFC) (19).

Généralement on considère comme risque cardio-vasculaire le risque de morbi-mortalité d'origine athérogène associé à des facteurs de risque modifiables. Les pathologies anatomiques, les cardiopathies, les troubles du rythme n'entrent pas directement dans le calcul du risque ici, mais sont vus comme des comorbidités (maladies associées aggravantes ou aggravées par la pathologie athéromateuse).

I.6.1. L'outil SCORE

La HAS et l'ESC en 2019 s'appuient sur l'outil européen *Systematic Coronary Risk Evaluation version 1* (SCORE1, résumé figure 4) pour évaluer le risque de mortalité cardio-vasculaire en prévention primaire à partir de cinq paramètres : âge, sexe, tabagisme, taux de cholestérol total et pression artérielle. On retrouve une fiche pour chacune des 2 zones géographiques, la France étant considérée comme à risque faible.

L'outil SCORE a été conçu à partir de cohortes de personnes ayant entre 40 et 69 ans, il est donc limité à ces âges (15,20).

SCORE

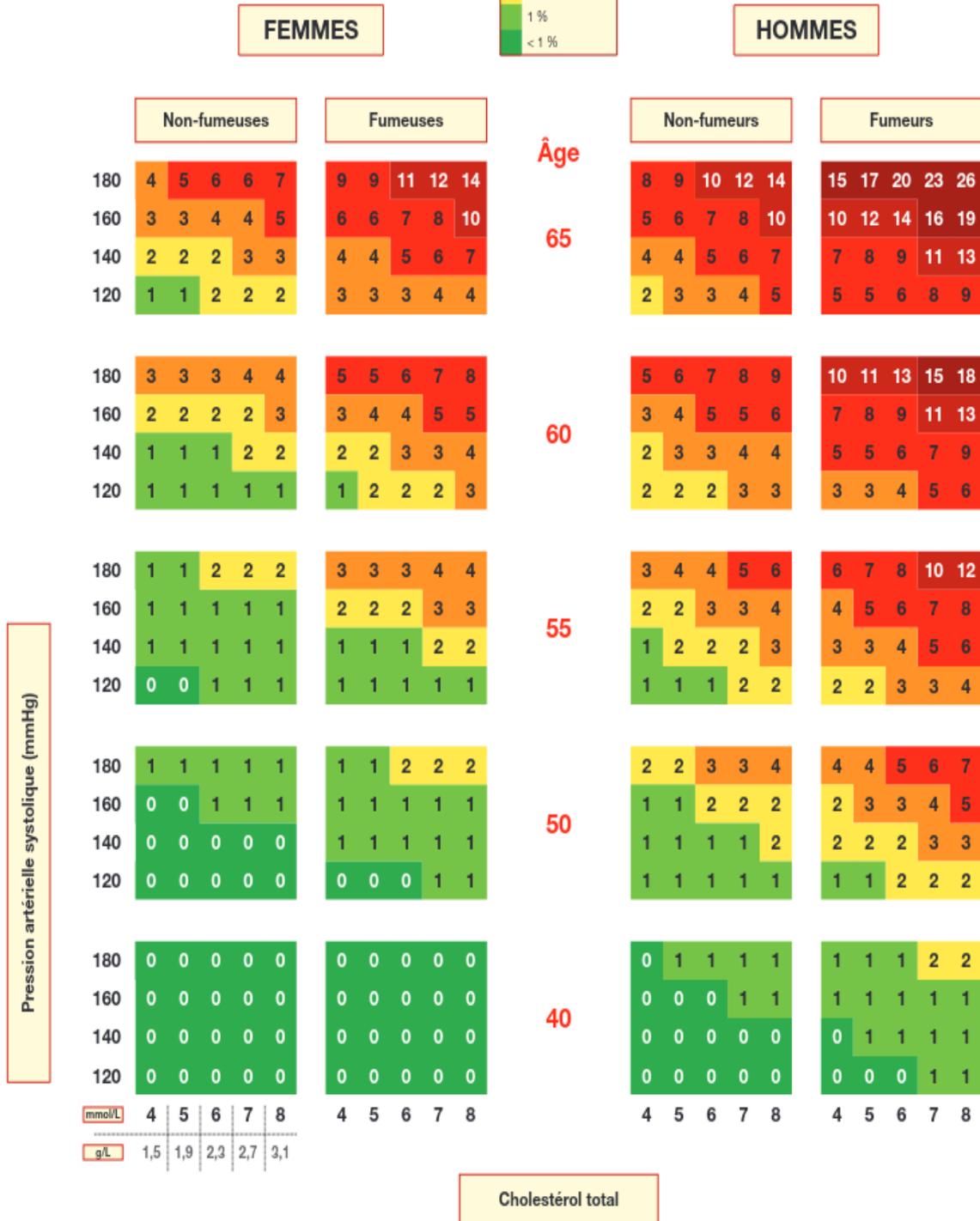
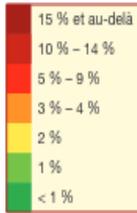


Figure 4 : Outil SCORE1 d'évaluation du risque de mortalité cardio-vasculaire à 10 ans en France utilisé par la HAS à partir des recommandations 2019 de l'ESC sur les dyslipidémies (15,18)

Bien que la notion de cholestérol soit développée en détail dans la partie II de cette thèse, il est nécessaire à ce stade de comprendre plusieurs éléments les concernant (21) :

- l'évolution de la biologie médicale a permis de séparer le cholestérol total dans le sang en sous-ensembles pouvant chacun être dosé individuellement ;
- le cholestérol ne circule pas seul dans le sang, c'est une représentation erronée et marketing pour faciliter la compréhension des maladies liées à l'athérosclérose ;
- le cholestérol circule sous forme de lipoprotéines plasmatiques (association de protéines, lipides et cholestérol) ayant pour rôle de le solubiliser, de le distribuer dans le corps et de le ramener vers le foie pour son recyclage ou son élimination dans la bile ;
- ces lipoprotéines sont classées selon leur densité, qui varie en fonction de leur constitution, avec les plus denses appelées *high density lipoprotein cholesterol* (HDL-Cholestérol) et le *low density lipoprotein cholesterol* (LDL-Cholestérol) beaucoup moins dense ;
- bien que d'autres lipoprotéines existent, la notion plus marketing que scientifique de bon et mauvais cholestérol, les a fait connaître respectivement comme étant associés au HDL et au LDL cholestérol.

Le cholestérol serait synthétisé aux 4/5 par les cellules du corps, puis est absorbé pour le restant à partir de l'alimentation (22). Si toutes les cellules sont capables de synthétiser le cholestérol, la plupart le font de façon insuffisante pour assurer par exemple l'équilibre des membranes plasmiques et la synthèse des hormones stéroïdiennes (23). Seuls le foie, les cellules intestinales et les astrocytes du cerveau ont une capacité importante de synthèse du cholestérol afin qu'il soit mis à disposition des autres cellules de l'organisme par la circulation sanguine.

Cette synthèse endogène est inhibée par les hypolipémifiants de la classe des statines. L'absorption intestinale de cholestérol est, elle, inhibée par l'ézétimibe qui agit sur les transporteurs intestinaux du cholestérol.

Le lien entre cholestérol total, LDL-Cholestérol, HDL-Cholestérol et maladies cardio-vasculaires a été longuement étudié (24). Des calculs de corrélation ont permis de proposer des liens entre cholestérol total dans le sang et aggravation du risque à 10 ans avec le SCORE1. Ainsi si on observe la figure 4, chacun des calculs de risque se voit pondéré proportionnellement par le taux de cholestérol total.

I.6.2. Évolution vers le SCORE version 2

En 2021, l'ESC a mis à jour son outil et publie le SCORE2 (20) qui intègre désormais 4 niveaux de risque en fonction du pays : risque bas (ex : France), moyen (ex : Allemagne), haut (ex : Pologne), très haut (ex : Maroc) ; tels que répartis figure 5.

Ces 4 niveaux de risque sont déterminants puisqu'à niveau de cholestérol égal on peut passer de 2 à 7 % de risque cardio-vasculaire à 10 ans pour une femme de 40-44 ans, fumeuse, sans hypertension artérielle, entre la France et l'Algérie, et de 6 à 19 % si une hypertension importante se rajoute à cette situation. De même un homme de 65-69 ans sans aucun facteur de risque passerait d'un risque de 6 à 15 % en vivant dans une autre zone géographique : celle-ci semble donc avoir plus d'influence sur le risque à dix ans que le triplement du taux sérique de cholestérol.

L'évolution de l'outil vers SCORE2 permet une mise à jour des données utilisées pour le calcul du risque : en effet le SCORE1 limitait ses cohortes à l'année 1986 et ne prenait donc pas en compte l'évolution des comportements et de la médecine (moins de mortalité à pathologie similaire). Il était aussi moins discriminant avec seulement 2 catégories de pays (risque faible et élevé), ce qui impliquait une possible mésestimation du risque réel. De plus, le SCORE2 prend en compte le taux de cholestérol total diminué du HDL-Cholestérol, considéré comme un cholestérol non pathogénique dans ces

recommandations. Enfin, le SCORE2 modifie le mode de calcul du risque : il prend en compte la mortalité et y ajoute le risque d'évènements cardio-vasculaires, ce qui a un impact important sur le niveau de risque puisque le spectre des éléments pris en compte devient plus large. Cette évolution est sous-tendue par le constat d'une sous-estimation, dans la version précédente de l'outil, du poids des maladies cardio-vasculaires en se limitant uniquement sur le risque de décès d'origine cardio-vasculaire.

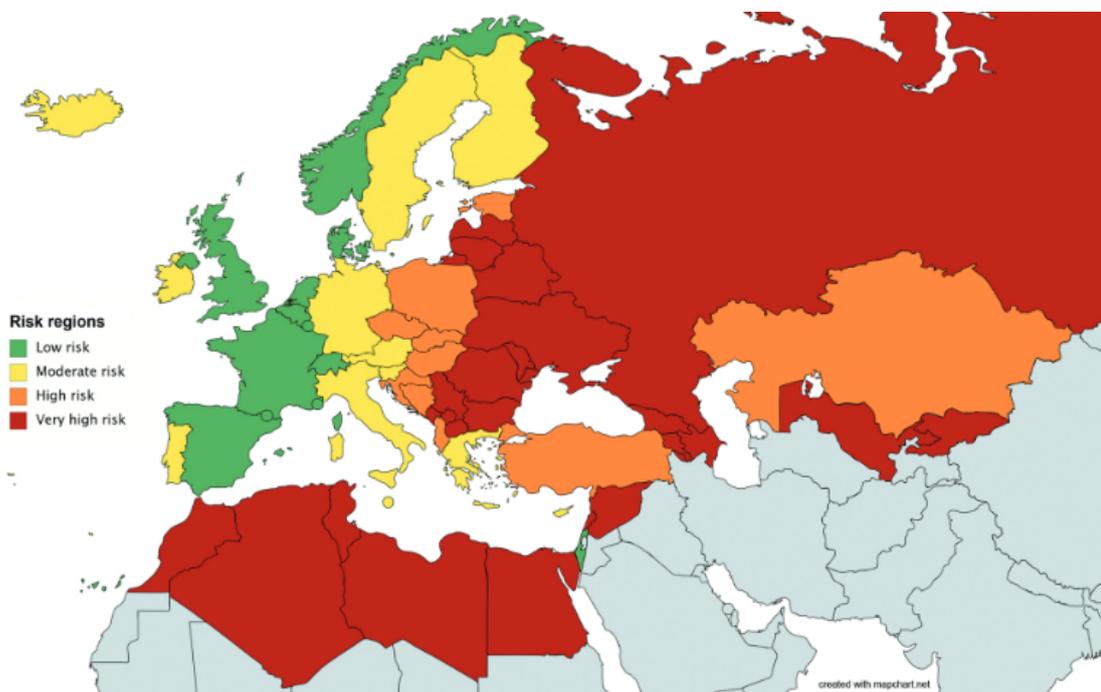


Figure 5 : Répartition du risque cardio-vasculaire en 4 catégories dans le SCORE2 (20)

On peut donc observer entre la figure 4 et 6, une variation substantielle des valeurs en raison de l'ajout des évènements cardio-vasculaires, avec cependant une diminution du risque dans les catégories accumulant les facteurs de risque. Par exemple, le risque maximal calculé dans le SCORE1 est de 26 % alors qu'il n'est que de 19 % dans la version 2. L'impact de la zone géographique semble donc très significatif.

Ainsi la mise à jour de l'outil SCORE n'est pas une évolution à la marge, mais un ajustement important pour amplifier la place du paramètre géographique. Remarquons au passage que cela semble diminuer l'impact du cholestérol sur le risque calculé avec ce nouvel outil.

L'objectif reste cependant le même, à savoir : identifier les personnes ayant le plus haut risque cardio-vasculaire qui pourraient bénéficier ainsi d'une action préventive (par exemple arrêt du tabac, traitement hypotenseur et diminution du cholestérol). Actuellement la plupart des recommandations reposent encore sur l'outil SCORE1, la version 2 ayant été publiée récemment en 2021.

A

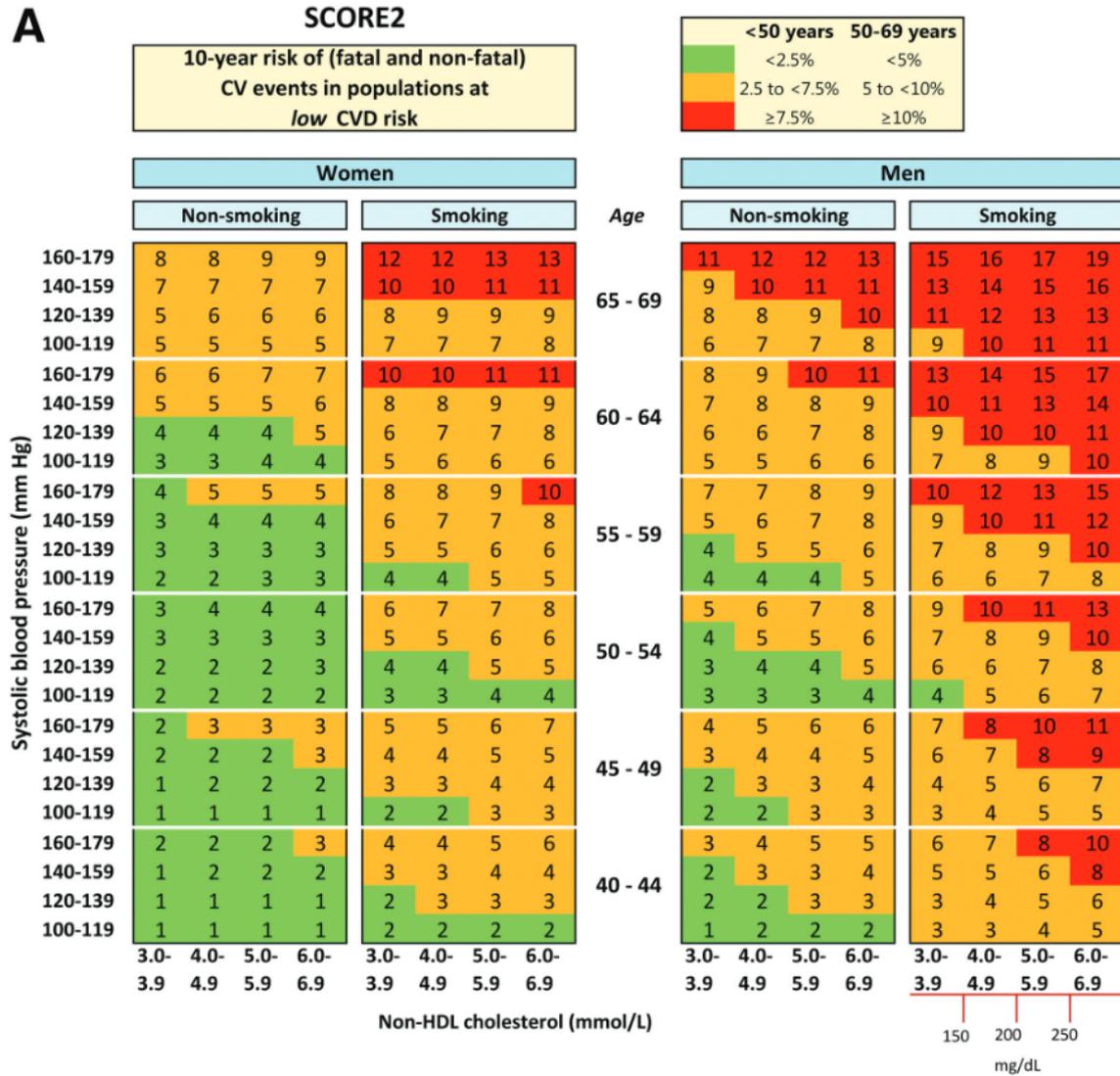


Figure 6 : SCORE2 pour la France (zone à faible risque cardio-vasculaire) (20)

Un outil spécifique a été conçu pour les plus de 70 ans, mais il présente l'inconvénient d'avoir des niveaux de risques importants dès le départ, quels que soient les paramètres pris en compte à partir de 80 ans (25). Comme le montre la figure 7, le taux de cholestérol non-HDL semble avoir un effet important (au minimum + 5 % de risque entre le niveau le plus bas et le plus haut), uniquement chez les hommes.

À l'inverse, aucun outil ne semble exister pour les moins de 40 ans, le risque étant très faible : aucun échantillon suffisant pour être représentatif ne pourrait donc être réuni pour cette tranche d'âge.

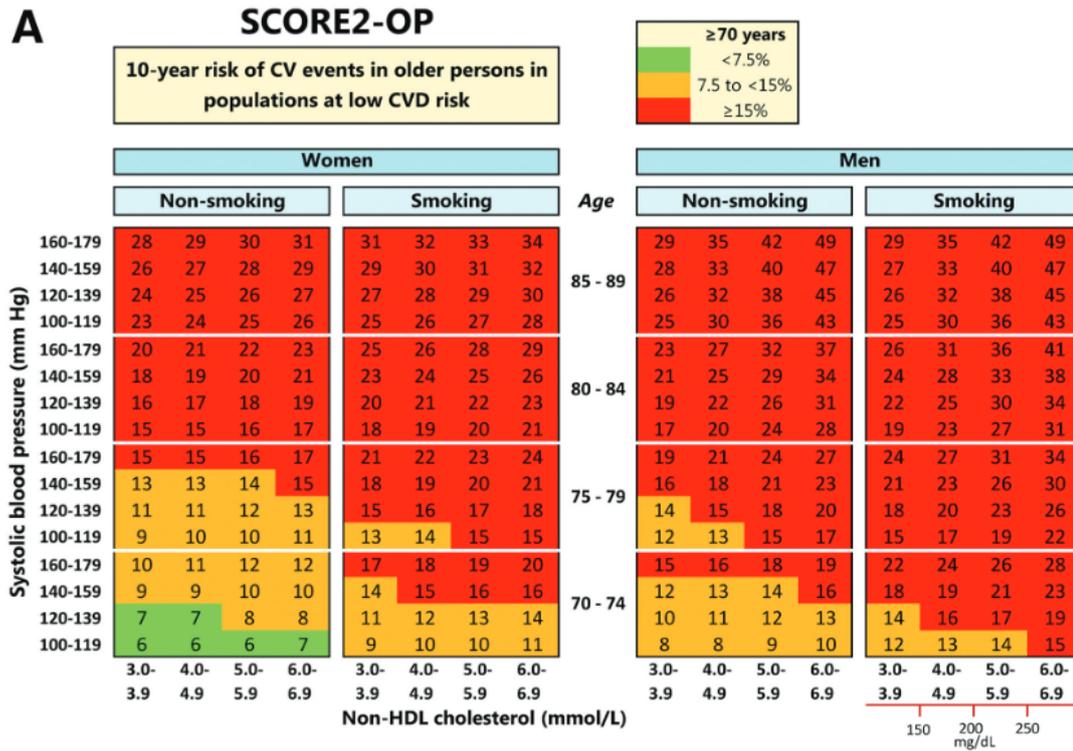


Figure 7: SCORE2-OP pour la France (zone à faible risque cardio-vasculaire) pour les plus de 70 ans (21)

I.6.3. Stratification du risque cardio-vasculaire

Le calcul du risque à 10 ans avec l'outil SCORE est à associer à d'autres paramètres, pour pouvoir définir un niveau de risque cardio-vasculaire qualitatif, classé en 4 niveaux comme présentés dans le tableau II. Cette stratification du risque en 4 catégories va permettre de conditionner la prise en charge hygiéno-diététique et médicamenteuse des patients (15,18).

Tableau II : stratification du risque cardio-vasculaire intégrant le SCORE1, construit d'après (15)

Niveau de risque	Paramètres
Très élevé	SCORE supérieur ou égal à 10 %
	Maladie cardio-vasculaire athéromateuse documentée
	Hypercholestérolémie familiale avec facteur de risque majeur
	Diabète de type 1 avec atteinte secondaire ou depuis plus de 20 ans
	DFG (Débit de Filtration Glomérulaire) inférieur à 30 mL/min (insuffisance rénale chronique sévère à terminale)
Élevé	SCORE compris entre 5 et 10 %
	Facteurs de risque individuel élevés : <ul style="list-style-type: none"> - cholestérol total > 3,1 g/L ; - et/ou LDL-Cholestérol > 1,9 g/L ; - et/ou pression artérielle > 180/110 mmHg
	Hypercholestérolémie familiale sans facteurs de risque majeurs
	Diabète de type 1 sans atteinte secondaire depuis plus de 10 ans
	DFG entre 30 et 59 mL/min (insuffisance rénale chronique modérée)
Moyen	SCORE compris entre 1 et 5 %
	Patient jeune avec un diabète sucré depuis plus de 10 ans: <ul style="list-style-type: none"> - diabète de type 1 et moins de 35 ans - ou diabète de type 2 et moins de 50 ans
Faible	SCORE < 1 %

Le calcul du SCORE peut définir directement un niveau de risque, pour autant d'autres paramètres peuvent suffire. Dans chaque cas c'est donc SCORE « ou » Facteur 1 « ou » Facteur 2, etc.

Selon les recommandations de l'ESC 2019 (15), le cholestérol n'est qu'un paramètre parmi de nombreux autres, l'âge étant le plus important. Il semble donc possible de considérer de nombreux facteurs de risque comme étant le reflet de la qualité de vie d'une personne. Dans le cas des résultats d'analyse biologique, ils sont des indicateurs quantitatifs, mais qui représentent bien plus que le seul paramètre biologique qu'ils illustrent. Par exemple est prise en compte la qualité de l'alimentation, de l'absence de prise de toxiques, de la capacité à réaliser un sport régulier ; mais de manière indirecte. Ainsi l'alcool n'est pas pris en compte, mais il fait augmenter fortement les triglycérides (que l'on peut mesurer), comme l'excès de sucres raffinés. On sait que l'activité physique régulière est un facteur de protection contre les événements cardio-vasculaires, or le sport diminue la concentration de cholestérol et de sucre plasmatique, et diminue le périmètre abdominal. Ces deux exemples pour rappeler que si l'on observe des paramètres biologiques sanguins, ceux-ci représentent des critères hygiéno-diététiques réels sur lesquels on peut agir.

Si on se concentre uniquement sur le cholestérol, il faut remarquer que les paramètres utilisés à l'origine dans SCORE1 étaient insuffisants pour orienter le risque qui est donc très pays-dépendant : à âge, tension, cholestérol, et sexe égal, la différence de mortalité à 10 ans peut atteindre plus de 20 points de différence entre la Pologne et la France.

C'était notamment le biais majeur de l'étude historique dite des « 7 pays » (que nous détaillerons dans la partie IV.1.5) qui comparait des mortalités cardio-vasculaires en fonction du taux de cholestérol de divers pays sans s'interroger sur la faible mortalité dans certains pays malgré des taux de cholestérol importants.

I.6.4. Facteurs de risque complémentaires

Pour identifier l'importance relative sur une vie entière de nombreux autres facteurs de risque, l'étude Framingham, qui à l'origine devait être limitée dans le temps, se poursuit depuis plus de 70 ans. La *Framingham Heart Study* (FHS) est à l'origine, en 1948, une étude qui devait observer dans la population d'une petite ville représentative des États-Unis, les paramètres induisant des variations épidémiologiques dans la santé cardio-vasculaire (26). En effet en 1951, il pouvait être considéré que du point de vue épidémiologique, « presque rien n'était connu » sur les maladies liées à l'athérosclérose. À travers de nombreuses analyses et publications d'étapes, la FHS a permis d'identifier et de quantifier l'importance de facteurs de risque sur 3 générations différentes. Ainsi en 1961 ont été identifiés des facteurs de risque aujourd'hui bien connus tels que : le sexe masculin, l'âge, l'élévation de la pression artérielle, la concentration sérique en cholestérol. Entre 1962 à 1964 une forte corrélation a été identifiée entre le tabagisme actif et les maladies cardio-vasculaires. En 1979 la présence d'un diabète est corrélée à une atténuation de la différence entre les hommes et les femmes face au risque. Puis l'obésité et le surpoids. Par la suite, l'ensemble de ces facteurs a montré sa capacité à prédire la masse du ventricule gauche, lui-même associé à l'augmentation du nombre d'évènements cardio-vasculaires.

Si ces découvertes révolutionnaires à l'époque nous paraissent aujourd'hui banales, c'est que l'ensemble de ces résultats a été intégré progressivement à la culture populaire à travers de nombreuses campagnes d'information et de prévention des autorités sanitaires dans le monde. Dans les 20 dernières années, des facteurs toujours plus techniques ont été pris en compte, tels que : le taux plasmatique en peptides natriurétiques, la rigidité de l'aorte, l'évolution de la pression artérielle au cours de la vie, l'effet de la fibrillation auriculaire sur la mortalité, l'effet combiné de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque, ou le manque d'augmentation de la fréquence cardiaque à un effort. Ces facteurs de risque sont par ailleurs moins connus du fait de leur technicité.

Enfin 10 biomarqueurs sanguins ont été proposés pour prédire la probabilité d'un premier évènement cardio-vasculaire grave au sein des participants de l'étude Framingham (19) : la CRP, le peptide natriurétique de type B (BNP), son précurseur (NT-ProBNP), le taux d'aldostérone, de rénine, de fibrinogène, les D-dimères, l'homocystéine, l'inhibiteur des activateurs du plasminogène de type 1 (PAI-1) et le ratio albumine/créatinine urinaire. La plupart de ces biomarqueurs sont aujourd'hui utilisés en routine en biologie médicale pour aider à quantifier des situations pathologiques. Sur les 3 209 participants initiaux, 207 sont décédés et 169 ont subi un premier évènement cardio-vasculaire majeur, durant les 7,4 ans de suivi médian. Cependant ces biomarqueurs, s'ils sont parfois capables de prédire l'augmentation du risque de décès cardio-vasculaire ou d'évènement majeur comme le BNP et le ratio urinaire, ne semblent pas apporter de plus-value importante sur la classification du risque à 10 ans par rapport à l'échelle Framingham déjà utilisée (équivalent états-unien du SCORE). Ces biomarqueurs pourraient par contre apporter quelques précisions supplémentaires dans les zones de risques intermédiaires plus difficiles à classifier.

À travers l'ensemble des mesures réalisées dans la FHS il a aussi pu être associé des mesures anthropomorphiques (taille, poids, circonférence abdominale, taux de graisse corporelle) ainsi que du style de vie (alimentation, activité physique, habitudes de sommeil, statut socio-économique), avec de nombreux biomarqueurs circulants reflétant ces deux paramètres (26).

Ainsi si les principaux facteurs de risque restent relativement stables comme le tabagisme ou non, le nombre de biomarqueurs spécifiques de situations données a tendance à augmenter avec les résultats successivement publiés par la FHS. En allant toujours plus loin, en 2014 les participants de l'étude ont donné accès à leur génome pour identifier dans le futur la contribution de ce dernier au risque cardio-vasculaire. Se développe désormais une nouvelle ère dans l'analyse des facteurs de risque où non seulement le patrimoine génétique est considéré, mais aussi les micro-ARN, l'épigénétique par l'analyse de l'ADN méthylé, et la protéomique.

I.6.5. Limites du SCORE et fraction de risque attribuable

Alors que des biomarqueurs hautement technologiques sont étudiés, les facteurs de risque classiques restent particulièrement d'actualité puisque l'obésité, le manque d'activité physique et le tabagisme par exemple, restent des problèmes très concrets et loin d'être corrigés (26).

Si le SCORE est très utile au quotidien, comme tout outil il a des limites d'utilisation qu'il faut impérativement garder à l'esprit (19) : les valeurs prédictives obtenues seraient beaucoup moins fiables chez les jeunes ou lorsque les risques sont faibles à très faibles. De plus il ne peut s'utiliser que pour évaluer le risque primaire, c'est-à-dire chez une personne n'ayant pas encore de pathologie cardio-vasculaire due à l'athérosclérose. Dans le cadre du risque secondaire, ce n'est plus le SCORE qui est alors pris en compte, mais l'obtention directement d'un niveau de risque à l'aide du tableau II. Par exemple dans le cadre d'un infarctus du myocarde, on est en présence d'une « Maladie cardio-vasculaire athéromateuse documentée » et le risque est donc d'emblée très élevé et ce quelle que soit la valeur que l'on pourrait obtenir avec le SCORE.

Enfin, il est jugé essentiel par la HAS et l'ESC de conserver une approche individualisée, tous les facteurs individuels ne pouvant être pris en compte dans cet outil et notamment : le mode de vie, le statut socio-économique, les antécédents familiaux, les risques psychosociaux, les addictions, le terrain génétique et d'éventuelles maladies immuno-inflammatoires (15,19).

L'objectif reste donc de réaliser une évaluation du risque cardio-vasculaire global de la personne en mettant en avant les facteurs de risque modifiables qui permettraient au patient de pouvoir agir sur son risque cardio-vasculaire.

La part de chaque facteur identifié vis-à-vis du risque global est appelée « fraction de risque attribuable » (19). Pour optimiser la prise en charge, travailler avec les patients sur les facteurs qui ont la fraction la plus importante permet de mieux cibler l'effort de tous (société, professionnels de santé, patients). On pense forcément au tabagisme qui va beaucoup affecter le résultat obtenu par le SCORE. L'hypertension artérielle constituerait aussi « l'un des plus constants facteurs contributifs du risque d'événement cardio-vasculaire au sein des différentes publications [étudiées par la HAS] ».

I.7. Prise en charge en prévention primaire et secondaire

Les recommandations actuelles associent mécaniquement prise en charge d'une pathologie liée à l'athérome et action sur les dyslipidémies, comme dans l'infarctus du myocarde ou l'accident vasculaire cérébral (AVC) (15). Nous nous concentrerons ici sur la fraction de risque attribuable reliée aux lipoprotéines plasmatiques. L'objectif des actions mises en œuvre consistera donc en une diminution du cholestérol total, du LDL-Cholestérol, des triglycérides et une augmentation du

HDL-Cholestérol. Le SCORE confirme une diminution du risque à 10 ans en prévention primaire liée à la diminution du cholestérol (non-HDL ou total en fonction de la version).

En France, en dehors des hypercholestérolémies familiales, il n'y a plus de recommandation pour prendre en charge pharmacologiquement la dyslipidémie en prévention primaire. À ce stade, la recommandation est la prescription de mesures hygiéno-diététiques (19). Même chez la personne à faible risque cardio-vasculaire, il est possible de proposer une stratégie non médicamenteuse comme par exemple en agissant sur l'alimentation, l'activité physique, la consommation d'alcool et l'exposition au stress. Ceci afin de diminuer, quel que soit le point de départ, la morbi-mortalité cardio-vasculaire.

Après un syndrome coronarien aigu d'origine ischémique, le traitement a pour objectif de prévenir une rechute ou une autre atteinte coronarienne (ou artérielle). On parle alors de prévention secondaire. À ce stade, les recommandations sont d'ajouter des traitements médicamenteux aux mesures déjà prises précédemment (15). Les mesures hygiéno-diététiques sont plus difficiles à mettre en œuvre car elles demandent au patient de changer son mode de vie. On voit donc trop souvent au comptoir des officines, des patients dont la prise en charge est constituée du seul traitement médicamenteux. Malgré cela, l'ensemble des recommandations consultées insistent sur l'efficacité et la nécessité du traitement hygiéno-diététique, non comme traitement complémentaire, mais comme socle indispensable.

Nous y reviendrons plus en détail, mais il n'existe plus de recommandation de la HAS sur la prévention secondaire pour la prise en charge des dyslipidémies dans le risque cardio-vasculaire global (19). Sur le document méthodologique publié dans l'objectif d'obtenir un nouveau consensus, il est rappelé : « la fiche mémo intitulée "Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge", qui en outre incluait un volet "Évaluation et prise en charge du risque cardio-vasculaire", a été abrogée fin 2018 à la suite du non-respect des règles déontologiques en matière de déclaration de liens d'intérêts ». En l'absence de ligne claire de la HAS, les sociétés savantes et les guides de thérapeutiques tranchent eux-mêmes entre les recommandations de l'ESC et l'absence de traitement (28,29).

Les médicaments utilisés dans la prévention secondaire des maladies issues de l'athérosclérose varient en fonction de la pathologie, mais gardent en commun la diminution des facteurs de risque majeurs et pas seulement l'hypercholestérolémie (30,31) : hypotenseurs, antiagrégants plaquettaires et hypocholestérolémians. Peuvent s'y rajouter le traitement du diabète de type 2 et de facteurs de risque plus spécifiques. Le traitement médicamenteux doit toujours rester utilisé en complément de mesures pour modifier le mode de vie, à savoir :

- exercice physique modéré quotidien ;
- suppression de la consommation de tabac ;
- diminution ou suppression de la consommation d'alcool ;
- modifications alimentaires et prise en charge diététique (entre autres augmentation des fruits et légumes, diminution des acides gras saturés et des sucres simples, réduction de la consommation en sel dans l'hypertension artérielle). En cas de surpoids, la diminution de l'apport calorique et l'augmentation de la dépense énergétique doivent contribuer à diminuer l'adiposité abdominale contribuant à la dyslipidémie.

Ces objectifs sont accompagnés dès que possible par des programmes d'éducation thérapeutique du patient. Ceux-ci ont pour objectif de permettre aux patients de devenir acteurs de leur maladie pour ne plus seulement rester passifs et la subir. Les recommandations 2019 de l'ESC sur les dyslipidémies proposent une évaluation de l'effet de chaque action hygiéno-diététique sur la réduction du cholestérol total et du LDL-Cholestérol (figure 8) (15).

	Ampleur de l'effet	Niveau de preuve
Interventions sur le mode de vie pour réduire les taux de <u>CT</u> et de <u>LDL-C</u>		
Évitez les graisses trans alimentaires	++	A
Réduire les graisses saturées alimentaires	++	A
Augmenter la quantité de fibres alimentaires	++	A
Utiliser des aliments enrichis en phytostérols	++	A
Utiliser des nutraceutiques à base de levure de riz rouge	++	A
Réduire l'excès de poids	++	A
Réduire le cholestérol alimentaire	+	B
Augmenter l'activité physique habituelle	+	B
Interventions sur le mode de vie pour réduire les taux de lipoprotéines riches en <u>TG</u>		
Réduire l'excès de poids	+	A
Réduire la consommation d'alcool	+++	A
Augmenter l'activité physique habituelle	++	A
Réduire la quantité totale de glucides alimentaires	++	A
Utilisez des suppléments riches en graisses polyinsaturées n-3	++	A
Réduire la consommation de mono- et disaccharides	++	B
Remplacer les graisses saturées par des graisses mono- ou polyinsaturées.	+	B
Interventions sur le mode de vie pour augmenter les niveaux de <u>HDL-C</u>		
Évitez les graisses trans alimentaires	++	A
Augmenter l'activité physique habituelle	+++	A
Réduire les glucides alimentaires et les remplacer par des graisses insaturées	++	A
Une consommation modérée d'alcool peut être poursuivie chez les individus qui en consomment déjà	++	B
Arrêter de fumer	+	B

HDL-C = cholestérol des lipoprotéines de haute densité; **LDL-C** = cholestérol des lipoprotéines de faible densité; **TC** = cholestérol total; **TG**= triglycérides.

L'ampleur de l'effet (+++ = plus de 10 %, ++ = entre 5 et 10 %, + = moins de 5 %) et le niveau de preuve se rapportent à l'impact de chaque modification alimentaire sur les concentrations plasmatiques d'une classe spécifique des lipoprotéines.

Figure 8 : Effets des interventions hygiéno-diététiques sur le cholestérol total (CT), le LDL-Cholestérol (LDL-C), les triglycérides (TG), et le HDL-Cholestérol (HDL-C)

Traduit et mis en forme par la Société Française de Cardiologie d'après les recommandations 2019 de l'ESC sur les dyslipidémies (15). Un niveau de preuve B est inférieur à A par la quantité et la qualité des études utilisées (échelle de A à C).

À ce jour, les médicaments de la classe des statines possèdent le rapport bénéfice/risque/coût le plus favorable et sont donc prescrits en complément des mesures hygiéno-diététiques (15). Comme nous allons le voir par la suite, le cholestérol et sa diminution, ont pris une place très importante dans la stratégie thérapeutique dès lors qu'il y a une dyslipidémie en présence.

II. Le cholestérol

Le cholestérol a été amplement étudié. Dès les années 1950, un lien a été retrouvé entre celui-ci et les maladies cardio-vasculaires d'origine athéromateuse (infarctus du myocarde et angor notamment) (24). L'état de la science sur le sujet est donc prolifique autant que détaillé. Ce chapitre sera volontairement traité de manière synthétique tant on pourrait s'étendre biochimiquement, physiologiquement et cliniquement sur le cholestérol.

II.1. Aspects biochimiques

II.1.1. Métabolisme du cholestérol

Le cholestérol est un lipide de 27 carbones de la classe des stéroïdes, c'est-à-dire possédant un squelette de type triterpénique appelé stérol, synthétisé par agrégation d'unités isoprènes issues de la voie du mévalonate (22,32). L'intestin (pour 1/5) et le foie (pour 4/5) sont les lieux principaux de synthèse du cholestérol, même si toutes les cellules peuvent réaliser cette opération. Cette voie de synthèse endogène contient une dizaine de réactions entre l'acétyl-coenzyme A (acétyl-CoA) et le lanostérol puis une vingtaine pour transformer ce dernier en cholestérol. On peut simplifier sa biosynthèse en quelques étapes clés pour ne pas surcharger notre propos (figure 9). Elle se produit dans de très nombreuses cellules du corps afin de garantir un apport suffisant, du fait de son rôle structural (le cholestérol constitue environ 10 % des membranes cellulaires) et métabolique (précurseur des acides biliaires, des hormones stéroïdes et de la vitamine D). Les besoins de l'organisme, estimés à 1,2 g de cholestérol par jour, sont assurés par l'absorption d'une petite quantité (0,2 g) et la biosynthèse du reste (1 g majoritairement par le foie).

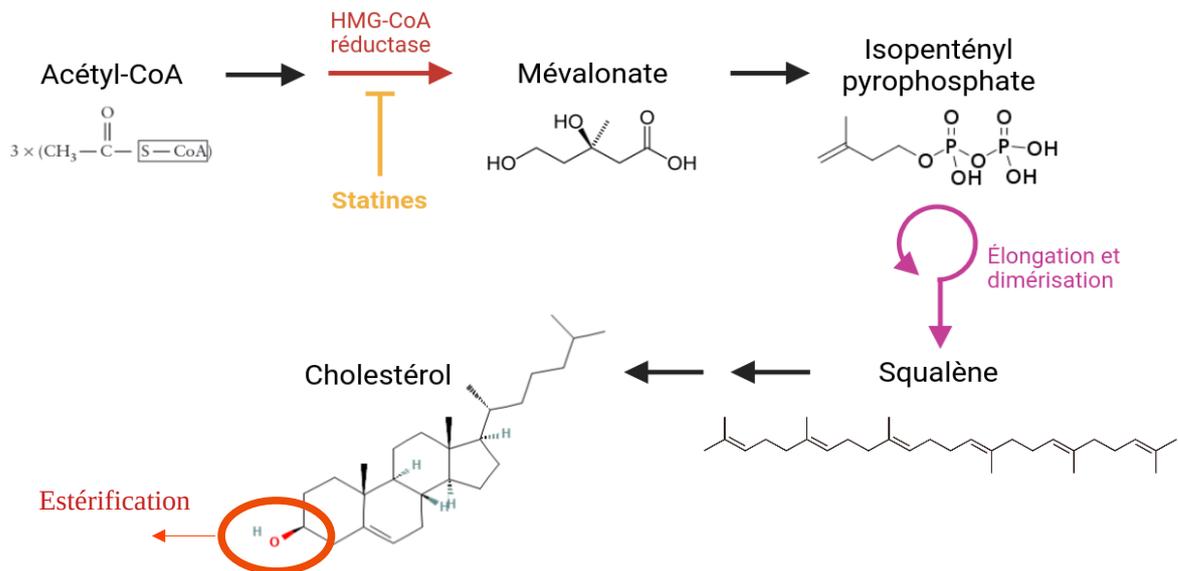


Figure 9 : Voie simplifiée de la biosynthèse humaine du cholestérol (32)

Remarquons dès à présent que l'étape qui sera inhibée par les statines est celle de la formation du mévalonate par la β -hydroxy- β -methylglutaryl-CoA réductase (simplifiée en HMG-CoA réductase).

Une fois synthétisé par le foie, le cholestérol est soit converti en acide biliaire pour servir dans le cycle entéro-hépatique, soit estérifié en position C3 (entouré en rouge dans la figure 9). Cette dernière

opération vise à transférer sur la molécule de cholestérol un acide gras afin d'augmenter sa lipophilie, pour faciliter son stockage ou son transport dans les lipoprotéines sériques.

Les processus d'estérification ou d'hydrolyse de l'ester de cholestérol jouent un rôle déterminant dans le déplacement du cholestérol, ainsi (22) :

- celui issu de l'intestin est estérifié pour être incorporé dans les chylomicrons à destination des autres tissus ;
- celui estérifié qui arrive dans le foie par les chylomicrons, le *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), LDL et HDL-Cholestérol est hydrolysé pour être disponible vers la bile ou ré-estérifié en différentes lipoprotéines ;
- celui estérifié distribué aux tissus périphériques par le LDL-Cholestérol est hydrolysé pour être incorporé dans les membranes cellulaires, servir de base à la synthèse des hormones stéroïdes, ou être ré-estérifié pour stockage ;
- au sein même des lipoprotéines, des processus d'estérification ou de transfert vers d'autres types de lipoprotéines ont lieu afin de faciliter sa circulation.

Un schéma de cette circulation est présenté figure 10 dont l'aspect volontairement simplifié (voir simpliste) permet de se faire une idée des circuits majoritaires permettant le transport du cholestérol en fonction des tissus.

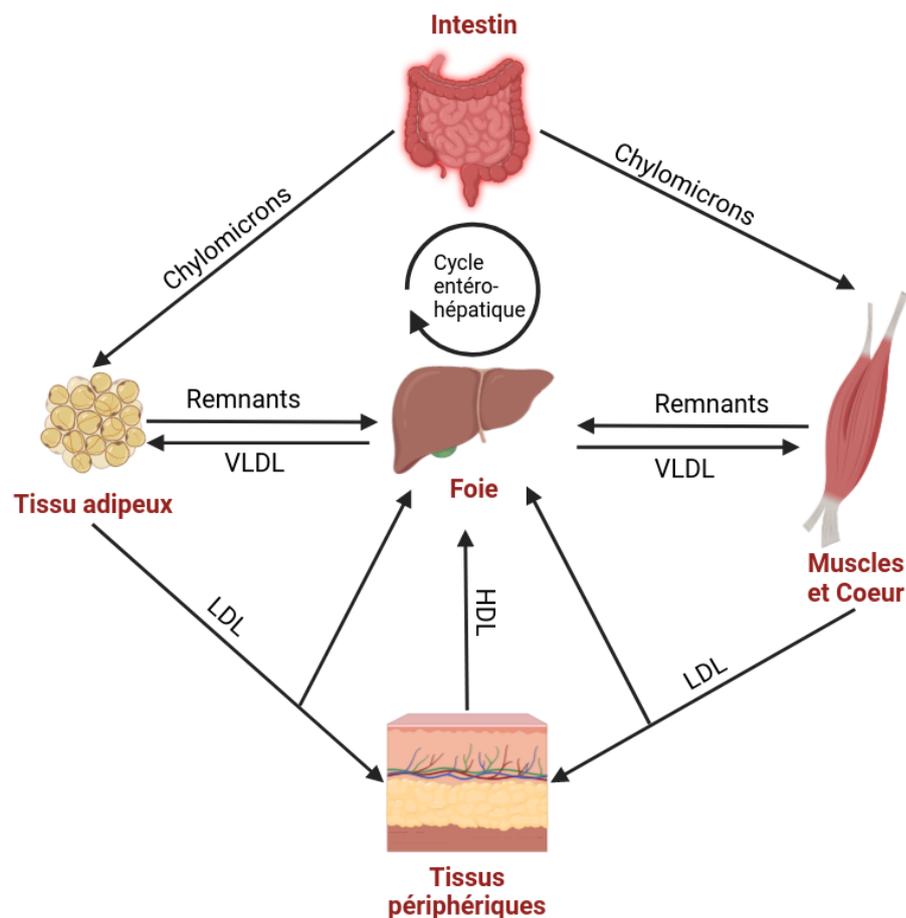


Figure 10 : Schéma simplifié de la circulation du cholestérol dans le sang en fonction du type de lipoprotéine plasmatiche le transportant et des tissus cibles (22)

Dans un but de simplification de la lecture, le mot « cholestérol » ne sera pas attaché à chaque lipoprotéine même si le terme exact nécessite de lire « HDL-Cholestérol », « LDL-Cholestérol » et « VLDL-Cholestérol ».

Le cholestérol est éliminé par conversion en acide biliaire (0,6 g/jour) ou tel quel dans la bile (0,6 g/jour) puis en partie réabsorbé dans la partie terminale de l'intestin avec d'autres lipides, constituant ainsi un cycle entéro-hépatique.

II.1.2. Transport plasmatique et lipoprotéines

Comme nous l'avons vu, il n'y a pas de transport de cholestérol (molécule hydrophobe) dans le sang sans lipoprotéines pour le rendre soluble dans le plasma. Grâce à ces complexes de protéines et de lipides, le transport, l'échange et l'adressage des cholestérols libres ou estérifiés deviennent possibles. On classe les lipoprotéines selon leur composition et leur densité telles que présentées dans le tableau III. La lipoprotéine la plus riche pour chaque constituant est mise en gras pour mettre en exergue sa caractéristique.

Tableau III : Liste des lipoprotéines plasmatiques selon leur densité croissante (32)

Nom	Densité (g/mL)	Diamètre (nm)	Protéines (%)	Cholestérol estérifié (%)	Triglycérides (%)	Phospholipides (%)
HDL	1,063-1,210	5-12	40-55	12	3-5	20-35
LDL	1,019-1,063	18-25	20-25	35-40	7-10	15-20
IDL	1,006-1,019	25-35	15-20	30	22	22
VLDL	< 1,006	30-80	5-10	10-15	50-65	15-20
Chylomicrons	< 0,95	75-1200	1,5-2,5	3-5	85	7-9

Les valeurs en **gras** mettent en avant le chiffre le plus haut pour chaque colonne.

Une représentation schématique de plusieurs lipoprotéines plasmatiques (figure 11) permet de percevoir les différences de taille et de constitution, essentielles à leurs fonctions respectives.

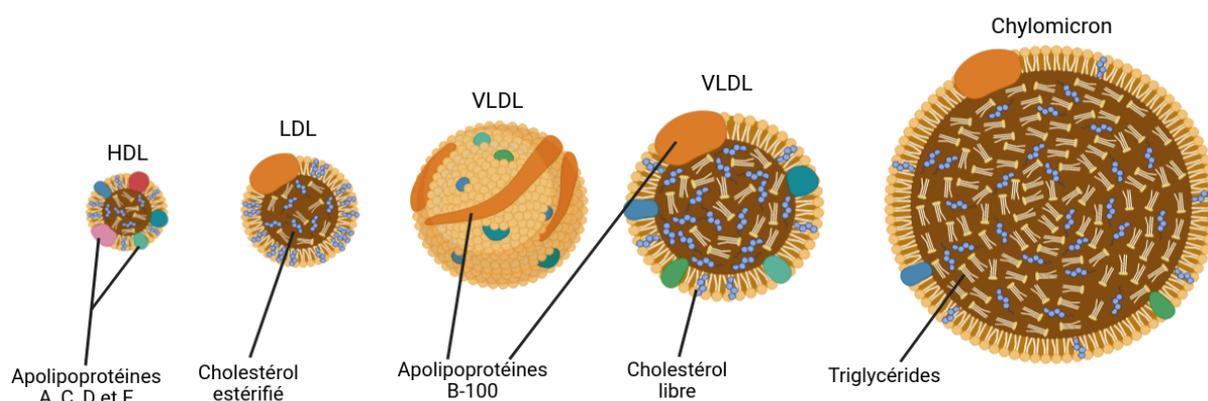


Figure 11: Représentation schématique entière et en coupes des lipoprotéines plasmatiques, et de leurs composants

Chaque constituant n'est légendé qu'une seule fois par souci de clarté, ils sont cependant présents dans les autres lipoprotéines à chaque fois que l'illustration est similaire.

Les lipoprotéines sont des complexes moléculaires sphériques dont la « couronne » se compose de lipides amphiphiles (phospholipides et cholestérol libre) et de protéines. Le « cœur » se compose lui de lipides fortement hydrophobes (triglycérides et molécules de cholestérol estérifié) (33).

Les protéines qui composent les lipoprotéines plasmatiques, appelées apolipoprotéines ou apoprotéines, ont un rôle essentiel de structure, d'activation d'enzymes et d'adressage à travers des récepteurs spécifiques situés sur les tissus cibles (32). Elles sont majoritairement hydrosolubles et faiblement liées aux lipoprotéines ce qui leur permet de faire la navette entre elles facilement. On retrouve principalement 9 apoprotéines (A-I, A-II, B-48, B-100, C-I, C-II, C-III, D et E) dont la B-100 très présente notamment sur le LDL-Cholestérol est reconnue par le LDL-R (récepteur au LDL-Cholestérol). Ce récepteur a une importance centrale dans le modèle dominant de l'athérogenèse puisqu'il est responsable de l'endocytose du LDL-Cholestérol par les cellules endothéliales des artères, amenant à sa potentielle accumulation.

À travers leurs différences structurelles, les lipoprotéines peuvent être reliées à des fonctions spécifiques. Les chylomicrons vont transporter les triglycérides et le cholestérol issus de la digestion vers les tissus périphériques à travers la lymphe déversée dans le sang. Ils seront hydrolysés par des lipoprotéines lipases activées par l'apoprotéine C-II, ce qui permettra la libération des acides gras et du mono-acylglycérol et provoquera leur diminution progressive de volume (figure 11). Ils deviennent alors des remnants (terme désignant les restes de chylomicrons) enrichis en cholestérol, les triglycérides ayant été distribués. Une fois détachés de l'endothélium vasculaire, les remnants retournent dans la circulation sanguine pour être captés par le foie.

Les particules de VLDL-Cholestérol sont, elles, synthétisées par le foie et vont aussi distribuer les triglycérides selon le même mécanisme que les chylomicrons et diminuer de taille. Elles sont cependant moins riches en triglycérides et portent plus d'apoprotéines. Le VLDL-Cholestérol va progressivement évoluer vers le LDL-Cholestérol en passant par une forme intermédiaire l'IDL-Cholestérol. Au cours de cette transformation, toutes les apoprotéines en dehors de la B-100 vont être éliminées, et le cholestérol libre contenu va être estérifié par les enzymes contenues dans le HDL-Cholestérol. En effet les lipoprotéines ont la possibilité de se rencontrer, d'échanger du contenu et de subir des transformations par des enzymes portées par d'autres. Ainsi le HDL-Cholestérol est riche en lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT) capable de transférer un résidu d'acide gras en C3 du cholestérol (estérification entourée en rouge sur la figure 9). L'apoprotéine B-100 est longue, peu hydrosoluble et est donc peu susceptible de migrer sur d'autres lipoprotéines.

Chaque LDL-Cholestérol ne portera qu'une seule apoprotéine B-100 enroulée, recouvrant au minimum 50 % de la surface de cette lipoprotéine. Issu d'une modification progressive du VLDL-Cholestérol, le LDL-Cholestérol est la lipoprotéine la plus riche en cholestérol estérifié. Le LDL-Cholestérol sera capté par les LDL-R présents à la surface des cellules, ce qui permettra son accumulation dans des vésicules d'endocytose. Ces vésicules fusionnent ensuite avec des lysosomes où le LDL-Cholestérol sera rapidement dégradé : le cholestérol estérifié sera hydrolysé en cholestérol libre incorporé dans les membranes. Le cholestérol libre en excès dans les cellules est estérifié à nouveau par une autre enzyme, l'acyl-CoA cholestérol acyltransférase (ACAT), et son accumulation va provoquer la diminution de la synthèse de LDL-R et l'inhibition de la synthèse locale de cholestérol.

Enfin le HDL-Cholestérol est considéré comme une voie de retour vers le foie, retirant le cholestérol des tissus périphériques. Cette lipoprotéine est assemblée directement dans le plasma à partir des autres lipoprotéines, extrayant le cholestérol des membranes cellulaires puis l'estérifiant avec ses LCAT. Le foie étant le seul organe pouvant éliminer une quantité importante de cholestérol par la bile, il fixe le HDL-Cholestérol grâce à un récepteur spécifique à ces apoprotéines, le *Scavenger Receptor-class B type 1 (SR-B1)*.

Dans les plaques d'athérome, on va retrouver des dépôts pâteux jaunes constitués d'esters de cholestérol pratiquement purs, ce qui a amené à soupçonner ceux-ci d'être à l'origine de l'athérosclérose (24,32).

II.2. Apport alimentaire en cholestérol et effet des acides gras saturés

Comme le rappelle Marie-Caroline Baraut dans sa reprise des recommandations nutritionnelles pour la population (appelé RNP) actualisées en 2021, « la recherche scientifique remet en cause régulièrement les recommandations nutritionnelles. L'histoire des lipides en est la parfaite illustration » (34). En effet beaucoup de lipides considérés comme nocifs dans le passé sont devenus nécessaires ou indispensables comme l'acide alpha-linolénique, un oméga-3, au cours du temps. Trois acides gras saturés seraient aujourd'hui considérés comme athérogènes (les acides laurique, myristique et palmitique), tandis que d'autres pourraient être plus favorables (notamment ceux à chaîne courte et moyenne). Et l'on sait depuis quelques années que les personnes « en surpoids n'ingèrent pas forcément plus de lipides que les autres ».

Le cholestérol n'est pas exempt des errements de la science et de la diététique : longtemps associé à l'athérosclérose, l'apport alimentaire en cholestérol pourrait n'avoir finalement que peu d'impact sur la santé cardio-vasculaire. À ce titre, des études récentes ont réanalysé l'effet d'un régime riche en œufs, le jaune étant très riche en cholestérol (2,3 g /100 g de jaune en poudre selon la base Ciqual de l'ANSES). Dans les années 1960 et 1970, la consommation d'œufs était regardée très négativement en raison de ce taux élevé (35). Si la consommation d'un œuf amène en moyenne 180 mg de cholestérol, son apport en acides gras saturés reste très limité. Dans de nombreuses études, il n'a pas été retrouvé de lien entre consommation d'œuf et augmentation du risque cardio-vasculaire. Au contraire, la consommation de plus d'un œuf par jour pourrait même être associée à une diminution du risque coronarien, comparé à la consommation de moins d'un œuf par jour.

En France, il n'y a pas de recommandation chiffrée sur l'apport maximal en cholestérol (34). Si l'on connaît les aliments à fort apport : abats, œufs, fromages et beurre, charcuterie, viande, laitages, poissons gras ; c'est surtout l'apport en acides gras saturés prothrombogènes qui fait l'objet de limitation. Ainsi l'apport en acides gras saturés doit être limité à 12 % de l'apport calorique total avec maximum 8 % de l'apport total en acides laurique, myristique et palmitique considérés comme athérogènes et prothrombogène.

Il a par ailleurs été observé un impact significatif des acides gras saturés sur l'augmentation du taux sérique de LDL-Cholestérol, considéré comme un facteur de risque cardio-vasculaire (34,35). Il est à noter cependant que l'impact d'une consommation importante d'acide gras saturé sur le taux de LDL-Cholestérol est soumis à des variations interindividuelles importantes. Dans certaines études, des variations comprises entre -20 % et + 45 % du LDL-Cholestérol sérique ont été observées après l'augmentation de 6 % de l'apport total en acides gras saturés (35). D'un point de vue génétique, de fortes variations interindividuelles ont été retrouvées sur de nombreuses protéines impliquées, comme les transporteurs intestinaux du cholestérol, les récepteurs du LDL-Cholestérol, les apoprotéines. Ces variations pouvant expliquer des réactions très différentes d'un individu à l'autre au régime alimentaire imposé.

Dans ses recommandations 2019 sur les dyslipidémies, l'ESC propose comme objectif une « alimentation saine, pauvre en graisses saturées et privilégiant les produits céréaliers complets, les légumes, les fruits et le poisson », ainsi qu'éviter toute consommation d'acides gras trans obtenus par hydrogénation des huiles végétales (15). Ils estiment que la diminution de l'apport alimentaire en cholestérol n'a qu'un effet à la marge (< 5 %) sur le taux sérique de LDL-Cholestérol ou de

cholestérol total, ceci avec des niveaux de preuve médiocre (figure 7). Ils recommandent donc de limiter l'apport à moins de 300 mg/jour seulement dans le cas de patients ayant un taux important de cholestérol sérique.

Ainsi l'apport alimentaire en cholestérol est aujourd'hui délaissé au profit de recommandations sur les aliments influant sur le taux sérique de LDL-Cholestérol. Si une baisse des apports est souhaitée, cela reste à la marge et non prioritaire. C'est donc la LDL-cholestérolémie qui sert d'indicateur principal en biologie médicale.

II.3. Taux sérique en LDL-Cholestérol et athérosclérose

Santé Publique France suit l'évolution des taux sanguins de cholestérol depuis de nombreuses années et publie régulièrement un état de la situation en France métropolitaine (36). Les données de 2015 font apparaître une LDL-cholestérolémie moyenne chez les 18-74 ans de 1,3 g/L sans différence selon le sexe. L'hypercholestérolémie, considérée par les auteurs à partir de 1,6 g/L, toucherait 19,3 % de la population (6,0 % auraient une LDL-cholestérolémie supérieure à 1,9 g/L). L'étude n'a pas retrouvé de variation de ces pourcentages entre 2005 et 2016, indiquant une stabilité dans le temps. Cependant il est à noter que la proportion d'adultes ayant eu un dosage de cholestérol a diminué dans cette période du fait de l'évolution du débat public sur la question. La proportion de Français ayant un taux inférieur à 1 g/L représenterait 21 %, et 60 % se situeraient entre 1 et 1,6 g/L.

Les auteurs de ce bulletin estiment que la LDL-cholestérolémie française est relativement élevée comparée aux autres pays européens, mais sans évolution depuis 2005. Ils concluent donc à une situation préoccupante en France « dans la mesure où l'hypercholestérolémie LDL est souvent associée à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire ». Une conclusion à mettre cependant en balance avec la classification de la France comme pays à faible risque cardio-vasculaire lors de l'élaboration récente du SCORE2 (figure 5 page 26).

Si le dosage du LDL-Cholestérol a pris tant de place dans les politiques de santé publique, c'est en raison du rôle que jouerait celui-ci dans la physiopathologie de l'athérosclérose. Bien que maladie d'origine multifactorielle, les plaques d'athérome de l'athérosclérose font apparaître une forte quantité de LDL-Cholestérol en leur sein ce qui a poussé de nombreux spécialistes à intégrer la LDL-Cholestérolémie dans sa genèse (24,32).

II.3.1. Physiopathologie de l'athérosclérose en lien avec le cholestérol

La physiopathologie et la pathogenèse des plaques d'athérome restent malgré les années une hypothèse complexe, tant elle demeure débattue. L'évènement initial semblerait être une lésion des cellules endothéliales d'une portion d'artère, c'est l'hypothèse de la « *response to injury* » (33). On retrouve donc des plaques d'athérome dans les zones artérielles les plus soumises à des contraintes mécaniques comme les ramifications, ce qui serait aggravé par l'hypertension artérielle.

S'ensuivrait un processus de réparation inapproprié induisant une inflammation et la fixation de monocytes qui pénétreraient alors dans l'*intima* des artères puis se convertiraient en macrophages (figure 12). Ces derniers libèreraient des espèces réactives de l'oxygène, responsables de lésions à l'endothélium ainsi que d'une chute de la libération d'oxyde d'azote nécessaire à la vasodilatation des artères : c'est un processus de rigidification et de dysfonction endothéliale qui se développe.

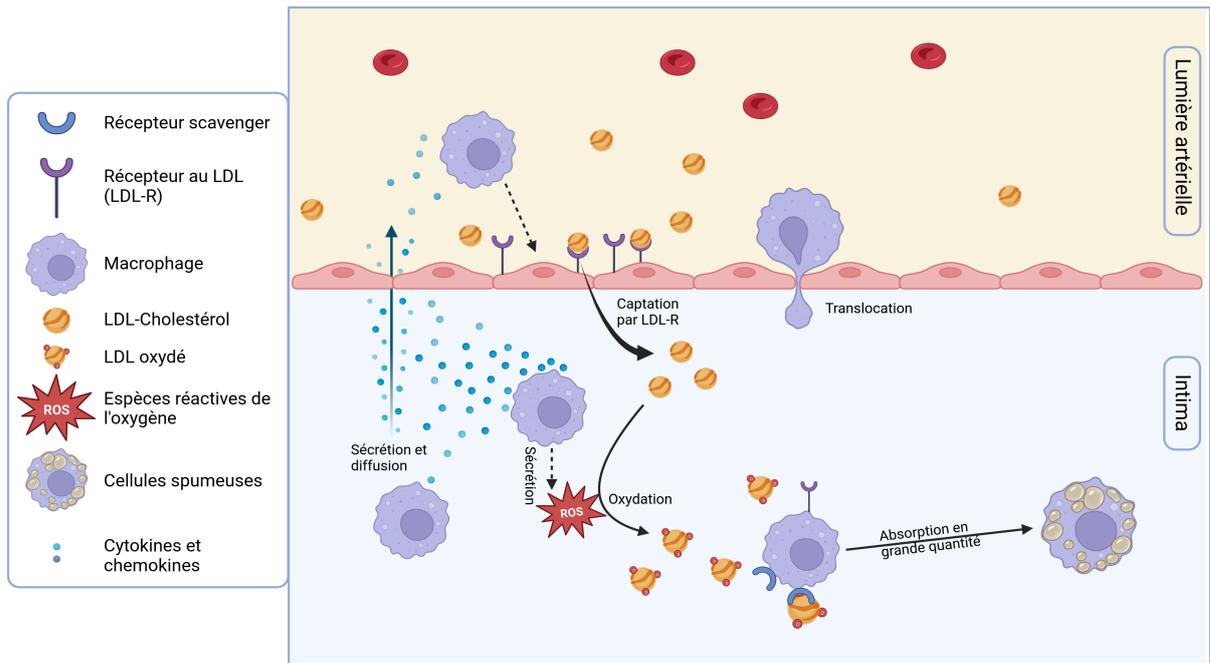


Figure 12 : Place du cholestérol dans la physiopathologie de l'athérosclérose

Dans cette hypothèse, le LDL-Cholestérol aurait tendance à s'infiltrer par augmentation de la perméabilité due à la lésion des cellules endothéliales, et à être oxydé par les espèces réactives de l'oxygène. Ces LDL oxydés participeraient à leur tour à l'inflammation et à la prolifération de muscles lisses dans l'*intima* artérielle, stimulée par les facteurs de croissance libérés par les thrombocytes présents sur la lésion. L'oxydation des LDL serait responsable de la diminution de leur reconnaissance par les récepteurs LDL-R, ils seraient donc absorbés par les macrophages à l'aide de récepteurs épurateurs : les « *scavenger receptors* ».

Alors que les macrophages multiplient la phagocytose des LDL oxydés, la quantité de lipides qu'ils contiennent augmente significativement jusqu'à les faire ressembler à des tâches lipidiques appelées cellules spumeuses sédentaires. Les cellules musculaires en prolifération dans l'*intima* vont aussi capter du LDL oxydé et se transformer en cellules spumeuses responsables de la synthèse de matrice extracellulaire participant à la formation de la plaque d'athérome.

Nombreux sont les éléments de cette hypothèse à n'avoir été démontrés que par des expériences indirectes ou chez d'autres espèces comme les lapins (32). Dans cette hypothèse, le LDL-Cholestérol en excès va s'infiltrer davantage si le taux sérique est très élevé, par un effet de gradient de concentration important. C'est donc un facteur aggravant, mais pas forcément un facteur causal puisque ici ce serait l'agression de l'endothélium ainsi que la réponse immunitaire associée (voire un dysfonctionnement de la réparation artérielle).

L'une des questions qui persiste est la raison pour laquelle le cholestérol en excès ne serait pas éliminé davantage et la régulation de sa synthèse augmentée.

II.3.2. Régulation du taux sérique de cholestérol

La concentration en cholestérol dans le sang est dépendante de la régulation qui intervient sur son transport et sur sa biosynthèse (32). Plusieurs mécanismes résumés dans le tableau IV concordent à une homéostasie du cholestérol sanguin et cellulaire. La HMG-CoA réductase est centrale dans la voie de biosynthèse du cholestérol et constituerait son point principal de contrôle à court et long terme.

Tableau IV : Mécanismes en jeu dans l'homéostasie du cholestérol (32,37)

Régulation de la HMG-CoA réductase à long terme	<p>À long terme l'excès ou le manque de cholestérol dans la cellule va provoquer un retro-contrôle de la quantité d'enzyme synthétisée. Ainsi quand la concentration de cholestérol dans le LDL-Cholestérol ou de mévalonate intracellulaire chute, la synthèse de l'enzyme peut être multipliée par 200.</p> <p>Une séquence régulatrice commune des gènes codant pour l'HMG-CoA réductase ou le LDL-R, appelée élément régulateur des stérols (SRE) serait à l'origine de cette régulation à long terme.</p> <p>La dégradation de la HMG-CoA réductase est aussi en jeu puisqu'une cellule carencée en stérol va pouvoir augmenter la demi-vie de cette enzyme de 1 à 12h, et ainsi maintenir son activité plus longtemps.</p>
Régulation de la HMG-CoA réductase à court terme	<p>Comme d'autres enzymes du métabolisme, la HMG-CoA réductase peut être phosphorylée pour devenir moins active. C'est notamment le cas lorsque la cellule subit une baisse de l'ATP et donc de l'énergie disponible.</p>
Activité des récepteurs spécifiques au LDL-Cholestérol (LDL-R)	<p>La capacité du foie à capter le LDL-Cholestérol va dépendre du nombre de LDL-R présents et fonctionnels à la surface des cellules hépatiques.</p> <p>Les mutations du LDL-R le rendant non fonctionnel sont à l'origine d'hypercholestérolémies familiales génétiques. D'autre part l'augmentation du nombre de LDL-R à la surface des cellules va provoquer une diminution de LDL-Cholestérol circulant.</p> <p>La demi-vie des particules de LDL-Cholestérol est d'environ 2 jours, le foie étant responsable du retrait de 75 % de ceux-ci de la circulation sanguine, principalement par l'intermédiaire des LDL-R.</p>
Activité des transporteurs intestinaux du cholestérol	<p>En dehors des transporteurs cibles de médicaments comme le NPC1L1 (inhibé par l'ézétimibe), ces transporteurs semblent peu étudiés. Il a été montré que lorsque la concentration en cholestérol chute dans les cellules intestinales, le nombre de transporteurs augmente sur la membrane plasmique ce qui permet d'augmenter son absorption. Au contraire, lorsque le niveau de cholestérol est suffisant, le transporteur NPC1L1 est davantage retrouvé dans des compartiments internes des cellules (38).</p> <p>Enfin une régulation génétique en réponse à l'excès de cholestérol va permettre l'expulsion de cholestérol libre dans l'intestin par un transporteur actif (ABCG5 et ABCG8) et l'inhibition de la synthèse de NPC1L1 (39). C'est un récepteur nucléaire, appelé <i>Liver X Receptor</i> (LXR) fonctionnant comme un capteur de la concentration de cholestérol intracellulaire, qui va réguler la transcription de ces transporteurs à la fonction opposée.</p> <p>Un excès de cholestérol dans les entérocytes provoquerait ainsi la diminution de l'absorption du cholestérol émulsifié dans la bile et l'augmentation de l'expulsion du cholestérol libre vers l'intestin.</p>

Ainsi le cholestérol qui entre dans une cellule sous forme de LDL-Cholestérol et qui y est libéré va rapidement provoquer une régulation de sa concentration intracellulaire : il inhibe sa propre biosynthèse et réduit la synthèse des LDL-R (40). Ce n'est cependant pas le cas dans le foie où le cholestérol libre est alors ré-estérifié pour être renvoyé sous forme de VLDL-Cholestérol dans le sang. Si le cholestérol en excès dans les hépatocytes peut être éliminé dans la bile, ce mécanisme d'élimination semble saturable (41). À l'inverse l'interruption de la réabsorption des acides biliaires

dans l'intestin va provoquer une augmentation de la synthèse de LDL-R ainsi que la levée de l'inhibition des enzymes de synthèse des acides biliaires (42).

Beaucoup de questions restent sans réponses dans la régulation du taux cellulaire et sérique de cholestérol (39). Les interconnexions entre biosynthèse endogène, transport par les lipoprotéines sériques, absorption intestinale et cycle entéro-hépatique de la bile restent mal comprises et hautement complexes. Si l'inhibition de la HMG-CoA réductase par une statine peut provoquer l'augmentation de l'expression des transporteurs intestinaux et des LDL-R par un mécanisme compensatoire, ce dernier ne semble pas assez ample pour un ajustement idéal. Ainsi la multiplication par 4 de l'apport en cholestérol n'amènerait qu'une diminution de la biosynthèse de 21 %.

Il semblerait ainsi qu'une dissociation entre taux de cholestérol intracellulaire et sérique puisse exister provoquant une augmentation du taux de LDL-Cholestérol alors même que les cellules continueraient à synthétiser du cholestérol. De plus, les acides gras saturés provoqueraient une augmentation du taux sérique de LDL-Cholestérol en inhibant l'activité des récepteurs au LDL-Cholestérol et en augmentant sa synthèse (35). À travers la consommation du jaune d'œuf (177 mg de cholestérol par œuf en moyenne, mais pauvre en acides gras saturés), il a été montré en 2023 que l'absorption alimentaire de cholestérol était minime et n'avait qu'un effet mineur sur la cholestérolémie. De plus, il n'a pas été trouvé de lien entre la consommation de jaune d'œuf et le risque cardio-vasculaire. Au contraire, leur étude a montré que celle-ci était associée à une diminution du risque cardio-vasculaire coronaire. Cela irait à l'encontre des recommandations 2019 de l'ESC sur les dyslipidémies qui plaide pour une consommation modérée en œuf (et donc en cholestérol) en présence de dyslipidémies.

Ainsi de nombreuses variations génétiques inter-individuelles vont pouvoir influencer sur ces équilibres. Si beaucoup ne sont pas identifiés (33), certains ont fait l'objet de recherches approfondies du fait de leur sévérité. Aujourd'hui devant un taux particulièrement élevé de LDL-Cholestérol sérique, un diagnostic hypercholestérolémie familiale est prioritairement recherché.

II.3.3. Hypercholestérolémie familiale comme modèle

Parmi les défauts de régulation de l'homéostasie du cholestérol la plus importante est l'hypercholestérolémie familiale. Elle fait partie de plusieurs dyslipoprotéïnémies dont les formes sont classifiées de I à V, en fonction du type de défaut biochimique mesuré en biologie médicale (figure 13). Il faut cependant ne pas les confondre avec les dyslipoprotéïnémies secondaires, c'est-à-dire causées par une autre pathologie, qui sont beaucoup plus fréquentes (21).

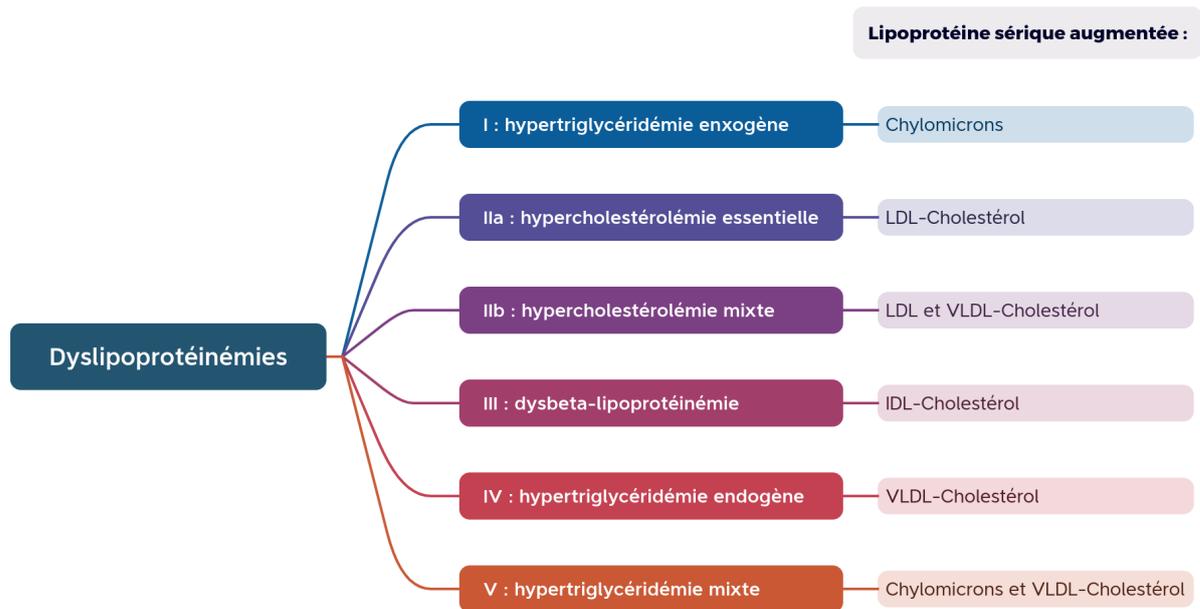


Figure 13 : Classification des dyslipoprotéinémies selon Fredrickson et Lees (21)

Les dyslipoprotéinémies secondaires font apparaître une hypertriglycéridémie isolée (type IV) ou associée à une hypercholestérolémie (type IIb) et font suite notamment à : un diabète, une hypothyroïdie, une atteinte hépatobiliaire ou rénale, une cause médicamenteuse (par exemple immunosuppresseurs ou diurétiques). Le tableau V reprend les traitements responsables d'une dyslipidémie secondaire.

Tableau V : Causes médicamenteuses des hyperlipidémies iatrogènes (37)

Traitement médicamenteux	Élévation du LDL-Cholestérol	Élévation des triglycérides
Progestatifs	+	
Glucocorticoïdes	+	+
Immunosuppresseurs	+	+
Diurétiques thiazidiques	+	+
Stéroïdes anabolisants	+	
Fibrates (si hypertriglycéridémie sévère)	+	
Amiodarone	+	
Isotrétinoïne	+	

L'hypercholestérolémie familiale correspond, elle, à une dyslipoprotéinémie primaire de type IIa. C'est une maladie génétique de transmission autosomique dominante (portée par les chromosomes non sexuels) qui toucherait autour de 1 personne sur 500. Elle se caractérise par un excès de LDL-Cholestérol dans le sang responsable d'un risque coronaire multiplié par 13 si la maladie est hétérozygote. La forme homozygote est considérée comme une maladie orpheline puisque ne touchant qu'une personne sur 1 million et est mortelle avant l'âge de 20 ans sans traitement. Cette forme homozygote a servi de modèle depuis des dizaines d'années à la compréhension du lien entre hypercholestérolémie LDL et mortalité cardiovasculaire (24). Chez ces patients, le cholestérol en

excès va se déposer dans des zones du corps où il ne s'accumule habituellement pas comme lors de xanthomes cutanés. L'envahissement du corps par ces dépôts de cholestérol a donc servi d'explication initiale à la physiopathologie des plaques d'athérome.

L'hypercholestérolémie familiale serait due à des défauts du gène du LDL-R (le récepteur au LDL-Cholestérol permettant son endocytose dans le foie et les tissus périphériques). En fonction de la zone où intervient la mutation, les LDL-R sont complètement non fonctionnels ou peuvent l'être partiellement. Dans la forme hétérozygote, seuls 50 % des récepteurs sont touchés et le taux de LDL-Cholestérol qui en résulte serait multiplié par 2 puisque celui-ci n'est plus retiré de la circulation sanguine avec la même intensité. On estime que cela provoquerait des conséquences prématurées de l'athérosclérose avec des atteintes coronaires apparaissant autour de 50 ans.

Si l'impossibilité pour le corps d'éliminer correctement le LDL-Cholestérol du sang a montré ses effets négatifs sur la mortalité cardio-vasculaire, le parallèle fait chez une personne dont l'hypercholestérolémie n'est pas reliée à une maladie génétique continue de faire débat. Dans ce dernier cas, l'hypercholestérolémie est-elle due à un défaut de régulation de l'homéostasie du cholestérol dont l'origine nous est soit inconnue soit non identifiable en routine ? Ou l'hypercholestérolémie pourrait-elle être parfois physiologique et nécessaire tout en facilitant l'apparition d'effets cardio-vasculaires non désirés ? Ou enfin, nous manque-t-il les outils d'appréciation permettant de classer une hypercholestérolémie comme physiologique ou pathologique amenant à grouper dans les essais cliniques des personnes dont la chute médicamenteuse du taux de cholestérol serait bénéfique ou néfaste, ce qui reviendrait à comparer ce qui n'est pas comparable ?

Beaucoup de questions demeurent et alimentent le débat que nous développerons dans la partie IV.

II.3.4. Anomalies du bilan lipidique et recommandations

Une des questions qui revient régulièrement entre spécialistes des maladies liées à l'athérosclérose est le seuil à partir duquel le taux de LDL-Cholestérol est jugé néfaste. En effet ce dernier a eu tendance à diminuer largement depuis 50 ans. Les recommandations de la HAS de 2017 sur les dyslipidémies estimaient qu'un taux de LDL-Cholestérol supérieur à 3,1 g/L correspondait à un niveau de risque cardio-vasculaire élevé (18). Bien que retirée depuis pour soupçons de conflits d'intérêts, cette recommandation donnait des objectifs de LDL-Cholestérol à atteindre en fonction de chaque niveau de risque (tableau VI correspondant aux niveaux de risque détaillés dans le tableau II p.29).

Tableau VI : Objectifs de LDL-Cholestérol à atteindre en fonction du niveau de risque cardio-vasculaire à 10 ans en prévention primaire

Risque	SCORE1	HAS 2017 (18)	ESC 2019, confirmé en 2021 (15,43)
Faible	SCORE < 1 %	< 1,9 g/L	< 1,16 g/L
Modéré	1 % ≤ SCORE ≤ 5 %	< 1,3 g/L	< 1,00 g/L
Élevé	5 % ≤ SCORE ≤ 10 %	< 1,0 g/L	Diminution de 50 % et taux < 0,70 g/L
Très élevé	SCORE ≥ 10 %	< 0,7 g/L	Diminution de 50 % et taux < 0,55 g/L

De son côté l'ESC, dont les recommandations ont été reprises et traduites par la SFC, a établi en 2019 des seuils d'interventions similaires en prévention primaire. Ceux-ci sont encore diminués en prévention secondaire, à savoir un LDL-Cholestérol maximal de 0,5 g/L (15). Dans le cas où ces seuils sont dépassés, des objectifs encore plus bas sont proposés (tableau VI).

On considère habituellement qu'une concentration en LDL-Cholestérol entre 0,2 et 0,3 g/L est suffisante pour rester en bonne santé (10). Ce qui est un seuil extrêmement bas comparé aux taux habituellement mesurés dans la population générale (Santé Publique France fixe comme seuil d'hypercholestérolémie un taux de LDL-Cholestérol supérieur à 1,6 g/L). L'écart est ici immense.

Observons ici que les objectifs et seuils de LDL-cholestérolémie nécessitant une prise en charge médicamenteuse ont tendance à diminuer à travers le temps. Ainsi en 1994 pour l'ESC, les patients nécessitant un traitement hypocholestérolémiant étaient ceux ayant un cholestérol total supérieur à 3,1 g/L (ou 2,7 g/L avec un risque de mortalité à 10 ans ≥ 20 %, ou 2,3 g/L avec un risque ≥ 40 %) (44). Aujourd'hui ces niveaux de risque ont disparu et ont été remplacés par des niveaux beaucoup plus bas, le maximum étant de 10 %. Comme le montre le tableau VII, les seuils de LDL-cholestérolémie ont eu tendance à diminuer avec le temps sauf pour le risque élevé où celui-ci a réaugmenté en 2016, étant probablement jugé trop bas (trop d'effets indésirables pour pouvoir l'atteindre sans bénéfices significatifs).

Tableau VII : Seuils de LDL-cholestérolémie d'intervention médicamenteuse en fonction du risque cardio-vasculaire à 10 ans en prévention primaire calculé à partir du SCORE1

Risque	SCORE 1	ESC 1998 (45)	ESC 2011 (46)	ESC 2016 (47)	ESC 2019 (15)
Faible	SCORE < 1 %	Non mentionné	> 1,90 g/L	> 1,90 g/L	> 1,90 g/L
Modéré	1 % ≤ SCORE ≤ 5 %		> 1,55 g/L	> 1,55 g/L	> 1,16 g/L
Élevé	5 % ≤ SCORE ≤ 10 %		> 0,70 g/L	> 1,00 g/L	> 1,00 g/L
Très élevé	SCORE ≥ 10 %	> 1,15 g/L (risque ≥ 20 %)	> 0,70 g/L	> 0,70 g/L	> 0,70 g/L

De même les objectifs en LDL-Cholestérol recommandés à partir du moment où une intervention médicamenteuse est initiée ont eu tendance à devenir de plus en plus drastiques (tableau VIII, les changements majeurs apparaissent en gras). Ainsi, le seuil d'intervention de 1998 pour un risque supérieur à 20 % correspond aujourd'hui à l'objectif à atteindre pour un risque inférieur à 1 % en 2019. Soit un resserrement majeur en moins de 20 ans.

Tableau VIII : Objectifs en LDL-Cholestérol selon le risque cardio-vasculaire à 10 ans en prévention primaire

Risque	SCORE 1	ESC 2011 (46)	ESC 2016 (47)	ESC 2019 (15)
Faible	SCORE < 1 %	Pas d'objectif	Pas d'objectif	< 1,16 g/L
Modéré	1 % ≤ SCORE ≤ 5 %	< 1,15 g/L	< 1,15 g/L	< 1,0 g/L
Élevé	5 % ≤ SCORE ≤ 10 %	< 1,0 g/L	Diminution de 50 % (si entre 1 et 2 g/L) et/ou < 1,0 g/L	Diminution de 50 % et taux < 0,7 g/L
Très élevé	SCORE ≥ 10 %	Diminution de 50 % et/ou < 0,7 g/L	Diminution de 50 % (si 0,7 – 1,35 g/L) et/ou < 0,7 g/L	Diminution de 50 % et taux < 0,55 g/L

Il est indispensable de comprendre que toute diminution de seuil et tout resserrement des objectifs à atteindre implique une augmentation mécanique du nombre de personnes traitées par hypocholestérolémiant et donc par statines. Si on se base sur les chiffres de Santé Publique France précédemment détaillés, 76 à 81 % des 18-74 ans auraient un seuil de LDL-Cholestérol supérieur à 1 g/L soit le seuil de traitement par hypocholestérolémiant à partir d'un risque cardio-vasculaire élevé (36). Une portion non négligeable de la population française pourrait donc être touchée par les recommandations de l'ESC 2019. Cet élément essentiel est au cœur des critiques et des suspicions de conflits d'intérêts concernant les experts participants à la construction des recommandations de l'ESC, et notamment le choix des seuils et des objectifs à atteindre. Nous détaillerons ces critiques spécifiques dans la partie IV.3.4 de cette thèse.

Aujourd'hui le LDL-Cholestérol est considéré comme le « mauvais cholestérol » et les recommandations de l'ESC 2019 continuent d'estimer que « plus les valeurs de [LDL-Cholestérol] atteintes sont basses, plus le risque d'événements cardiovasculaires futurs est faible, sans qu'il n'y ait de limite basse pour les valeurs de LDL-Cholestérol ». Cette stratégie s'inscrit donc dans la célèbre expression « *the lower, the better* ».

II.4. La notion de bon et mauvais cholestérol

Il est généralement admis que l'exposition des artères de façon chronique à une concentration importante de cholestérol est la source de l'athérosclérose. Pour illustrer ce propos, l'exemple habituel est celui d'hypercholestérolémies familiales qui exposent dès le jeune âge à une concentration de LDL-Cholestérol importante et qui développe de façon précoce des maladies cardio-vasculaires associées à l'arthrosclérose (10).

En prenant en compte l'outil SCORE1 (figure 4), nous pouvons observer que le doublement de 1,5 à 3,1 g/L de la concentration en cholestérol total a un effet plus important si les autres paramètres sont eux aussi élevés. Par exemple pour un homme de 65 ans le passage d'une tension systolique de 120 à 180 mmHg triple le risque de mortalité, le passage de non-fumeur à fumeur le double. *A contrario*, pour une femme de 40 ans, le doublement du cholestérol, quels que soient les autres paramètres n'a aucun impact sur le risque de mortalité qui reste autour de 0 %.

La notion de mauvais cholestérol s'oppose à celle de bon cholestérol associée au HDL-Cholestérol et se définit à travers des éléments physiopathologiques, identifiés notamment chez l'animal (tableau IX). Il a été observé lors de traitement par une statine qu'une diminution de 0,39 g/L de LDL-Cholestérol serait associée à une diminution de 22 % du risque d'évènements majeurs cardio-vasculaires (10).

Tableau IX : Éléments soutenant la notion de bon et mauvais cholestérol (10)

LDL-Cholestérol = mauvais cholestérol	HDL-Cholestérol = bon cholestérol
Le LDL transporte le cholestérol des organes producteurs (foie, intestin) vers les tissus périphériques et notamment les vaisseaux sanguins lieux de formation des plaques d'athérome	À l'inverse, le HDL recueille l'excès de cholestérol des tissus et le transporte vers le foie pour élimination
Un taux sanguin élevé de LDL-Cholestérol favorise l'accumulation de cholestérol dans les parois artérielles et le développement de l'athérosclérose	Un taux sanguin faible de HDL-Cholestérol est un facteur de risque cardio-vasculaire
L'oxydation du LDL-Cholestérol est à l'origine de son accumulation dans la plaque d'athérome	
La diminution du LDL-Cholestérol par statine diminue le nombre d'évènements cardio-vasculaires observés	Le taux de HDL-Cholestérol serait inversement proportionnel au risque d'évènement cardio-vasculaire d'origine athérosclérotique

Cependant, si cette vision simplifiée (voir simpliste) du cholestérol a permis au grand public de mieux appréhender les enjeux de ses bilans biologiques, l'évolution de la recherche fondamentale a permis de mettre en évidence des sous-éléments plus pertinents dans les processus d'athérogénèse.

II.5. La lipoprotéine(a)

Ainsi ce que l'on a appelé la lipoprotéine(a) ou Lp(a) s'apparente au LDL-Cholestérol dans sa teneur en cholestérol et en apoprotéine B -100, mais intègre aussi une apoprotéine(a) qui se lie à la précédente par des ponts disulfures (21). L'intérêt de la biologie médicale pour la Lp(a) vient des propriétés de l'apoprotéine(a) dont la structure s'apparente au plasminogène sans en avoir les capacités fibrinolytiques. Ainsi une relation forte a été retrouvée entre taux de Lp(a) et risque cardio-vasculaire en lien avec l'athérosclérose (10).

Le taux sérique en Lp(a) ne suit pas une loi normale dans la population, et s'il est indétectable chez certaines personnes, 20 % de la population présente un taux supérieur à 0,5 g/L (21). Le dosage n'est pas un examen de routine, il est recommandé à partir d'un risque cardio-vasculaire modéré, ou si des pathologies liées à l'athérosclérose se déclarent avant 60 ans, ou dans le cas où une histoire familiale le justifie, ou enfin dans le cas où des évènements cardio-vasculaires à répétition se produisent malgré un traitement bien conduit par statine. Ce dosage permet une définition plus précise du risque et est davantage suivi depuis l'apparition des anticorps monoclonaux anti-proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (anti-PCSK9) capables d'en diminuer la concentration en plus de celle en LDL-Cholestérol (contrairement aux statines).

Il a été montré qu'un taux important de Lp(a) malgré un taux de LDL-Cholestérol dans la normale, augmenterait le risque cardio-vasculaire indépendamment des autres facteurs de risque, ce qu'on appelle alors risque résiduel (48). Celui-ci augmenterait à partir d'un taux sérique de 0,3 g/L et ne serait que peu modifié par les habitudes et modifications hygiéno-diététiques renvoyant ainsi à un impact important de la génétique (10). Ce qui expliquerait aussi la grande variabilité inter-individuelle avec des taux sériques mesurés allant de valeurs indétectables jusqu'à des taux mesurés de 10 g/L (48). On estime qu'entre 70 à 90 % des taux importants en Lp(a) seraient hérités génétiquement du

chromosome 6. Chez l'homme le taux resterait majoritairement constant au cours du temps, alors que chez la femme il aurait tendance à augmenter après la ménopause.

Le rôle des Lp(a) dans la physiopathologie de l'athérosclérose ne semble pas encore bien établi. La proximité structurale entre l'apoprotéine(a) et le plasminogène impliquerait un effet modulateur dans l'agrégation plaquettaire et la fibrinolyse. Pour autant, la Lp(a) aurait la capacité d'augmenter la cicatrisation des plaies en amenant le cholestérol jusqu'à celle-ci, tout en diminuant la fibrinolyse, ce qui stabiliserait le clou plaquettaire. En effet le cholestérol est indispensable pour la formation des membranes cellulaires et leur réparation, ainsi que comme bloc structurant la réparation tissulaire. Mais la Lp(a) aurait aussi la capacité à se lier, lors de sa circulation dans le sang, aux phospholipides oxydés par des liaisons covalentes. Le taux de Lp(a) et de phospholipides oxydés serait un prédicteur de pathologies cardio-vasculaires. Enfin, la Lp(a) s'accumulerait 2 à 3 fois plus que le LDL-Cholestérol dans les lésions de la paroi artérielle. Nombre de ces observations sont issues de l'animal et doivent encore être largement confirmées.

L'ESC considère à partir de l'ensemble de ces informations que la Lp(a) reste malgré tout un facteur de risque des pathologies liées à l'athérosclérose moins important que le taux de LDL-Cholestérol (15). Cette lipoprotéine continue d'être étudiée, car un taux élevé toute la vie est un facteur de risque causal de ces pathologies, notamment quand des taux supérieurs à 1,8 g/L sont observés. L'ESC estime donc en 2019 qu'il faut doser la Lp(a) au moins une fois dans la vie des patients pour identifier les taux supérieurs à 1,8 g/L : ils seraient associés à un risque cardio-vasculaire similaire à l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Le dosage de la Lp(a) permettrait alors de reclasser des risques modérés dans une catégorie de risque supérieure. Remarquons cependant que le niveau de preuve (classé C) reste faible et ne permet donc pas de recommander formellement ces dosages.

III. Les statines

Comme nous l'avons vu, le cholestérol a pris une grande place dans la théorie de l'athérogenèse. Cela implique que le modèle théorique principal cherche à diminuer pharmacologiquement sa concentration totale, ainsi que le taux sérique de LDL-Cholestérol. Aujourd'hui encore l'arme thérapeutique majeure reste la classe des statines, entrevue rapidement dans les parties précédentes et que nous allons désormais détailler.

III.1. Structures et pharmacologie des statines

III.1.1. Découverte et mise sur le marché des statines

Si les statines ne sont pas les premiers médicaments hypocholestérolémiants, elles furent jusqu'à récemment les médicaments les plus efficaces pour diminuer le taux sérique de cholestérol total et de LDL-Cholestérol (49). Ils ont fait suite à ceux de la classe des fibrates, toujours utilisés dans l'hypertriglycéridémie. Ce bref historique de leur découverte est résumé figure 14.

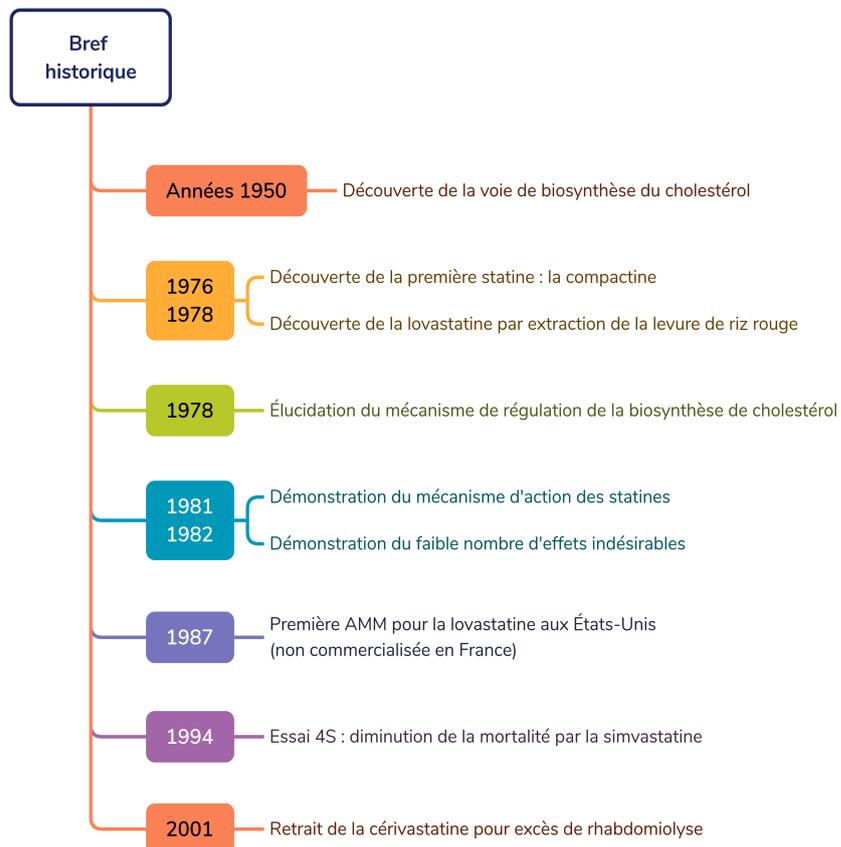


Figure 14 : Bref historique depuis la découverte du métabolisme du cholestérol (24,51)

Les fibrates sont découvertes dans les années 1950 après des intoxications professionnelles en France par des pesticides contaminés au lindane. Ce dernier a des propriétés hypolipémiantes puissantes par stimulation de la lipolyse (1). Mais cette classe médicamenteuse a un effet majoritairement sur les triglycérides et finalement peu sur le taux de cholestérol. De plus l'utilisation des fibrates n'a jamais

été associée à une diminution de la mortalité totale ou cardio-vasculaire, ce qui a très rapidement limité son utilisation au profit des statines (50).

En 1978 Goldstein et Brown décrivent la régulation du métabolisme du cholestérol, ce qui leur a valu le prix Nobel de médecine et de physiologie en 1985 (24). En parallèle de ces travaux, des inhibiteurs spécifiques de la HMG-CoA réductase sont isolés à partir de champignons : la mevinoïine (appelée ultérieurement lovastatine) et la compactine (ou mevastatine). C'est en 1976 qu'Akira Endo découvre la compactine, toute première statine, à partir de cultures de *Penicillium citrinum*. La conjonction de ces découvertes permet de démontrer à partir de 1981, que le blocage de la HMG-CoA réductase par une statine provoque une chute de la concentration intracellulaire en cholestérol, et une augmentation de la synthèse protéique de LDL-R. Ce qui conduit mécaniquement à une augmentation de la captation du LDL-Cholestérol circulant dans le sang et donc à une diminution de son taux sérique de l'ordre de 20 à 40 %.

La première statine autorisée comme traitement de l'hypercholestérolémie est la lovastatine obtenue par fermentation d'*Aspergillus terreus* et commercialisée par le laboratoire Merck en 1987 (24,51). Cette même statine se retrouve dans la levure de riz rouge *Monascus purpureus* utilisée en complément alimentaire, sous le nom de monacoline K. Au moment de son autorisation, il n'y a pas de démonstration d'effets sur l'infarctus du myocarde par la lovastatine : durant plusieurs années les autorisations des statines ne seront basées que sur leur potentiel à diminuer le cholestérol sanguin, fonction pour laquelle il n'y a plus ni doute ni débat. Dans les années 1990 l'utilisation de statines a montré une capacité satisfaisante à diminuer le cholestérol sérique que cela soit dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou dans le cas où la cause n'était pas clairement identifiée. Ce n'est qu'en 1994 avec l'essai 4S que sera finalement démontrée une diminution du nombre d'infarctus du myocarde, mais aussi une diminution de la mortalité chez les patients les plus à risque.

En 1993, sont identifiés les facteurs de transcription SREBP (Sterol Regulatory Element-binding Protein) et les protéines capables de percevoir la diminution des réserves en cholestérol, présentes dans les membranes des cellules. L'ensemble de ces études a montré l'importance de l'augmentation de la traduction des LDL-R, induite par une privation en cholestérol intracellulaire, pour diminuer le cholestérol sérique.

Plus de 40 ans de questions et de controverses vont surgir entre l'élucidation de la voie de synthèse du cholestérol par Merck et l'essai 4S démontrant la diminution de mortalité cardio-vasculaire sous simvastatine (51). Entre autre, le choix de cibler la HMG-CoA réductase n'était pas évident dans les premières années. Des inhibiteurs intervenant sur les phases tardives de la biosynthèse du cholestérol ont d'abord été imaginés, puis abandonnés, car ils donnaient lieu à l'accumulation de précurseurs du cholestérol dans de nombreux tissus. Les débuts de la lovastatine ont aussi été difficiles, car s'ils montraient une activité importante dans la diminution du LDL-Cholestérol sérique, des études animales ont fait apparaître une toxicité importante pour la compactine à la structure proche. Cela a provoqué une pause dans les essais cliniques le temps d'améliorer l'évaluation de la toxicité de cette molécule. En 1982 une étude sur des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote a permis à Merck de dépasser ces difficultés, notamment parce que les effets secondaires observés étaient minimes, qualitativement et quantitativement. Ces résultats obtenus sur un petit groupe de patients ont été confirmés ensuite sur de larges échantillons lors d'essais de phase III.

L'autorisation de mise sur la marché accordée à la lovastatine a permis à de nombreux médecins d'avoir à leur disposition une molécule capable de diminuer rapidement et fortement le taux sérique en cholestérol. La sécurité d'utilisation sera alors confirmée par une étude de phase IV (post-AMM)

ouvrant la voie à une extension de la prescription, ce qui a révolutionné la prise en charge de l'hypercholestérolémie.

En 1988 le développement de la simvastatine en Suède va ouvrir la voie à d'autres statines qui feront progressivement oublier la lovastatine. Seront alors développées la pravastatine en 1991, la fluvastatine en 1994, l'atorvastatine en 1997 et la rosuvastatine en 2003. La cérvastatine développée en 1998 sera un échec retentissant, car malgré son puissant effet hypocholestérolémiant, la fréquence des rhabdomyolyses (dont 50 mortelles) était beaucoup trop importante, ce qui a amené à son retrait dès 2001.

III.1.2. Structures chimiques et mécanisme d'action principal

Le terme statine va recouvrir cette nouvelle classe des inhibiteurs spécifiques de la HMG-CoA réductase qui partageront ainsi le même mécanisme d'action et le même profil pharmacodynamique.

La figure 15 reprend la structure chimique des différentes statines utilisées en thérapeutique en France. La simvastatine est un dérivé hémi-synthétique de la lovastatine, tandis que la pravastatine est synthétisée à partir de la compactine par bio-transformation. L'atorvastatine et la rosuvastatine sont des molécules totalement synthétiques (51).

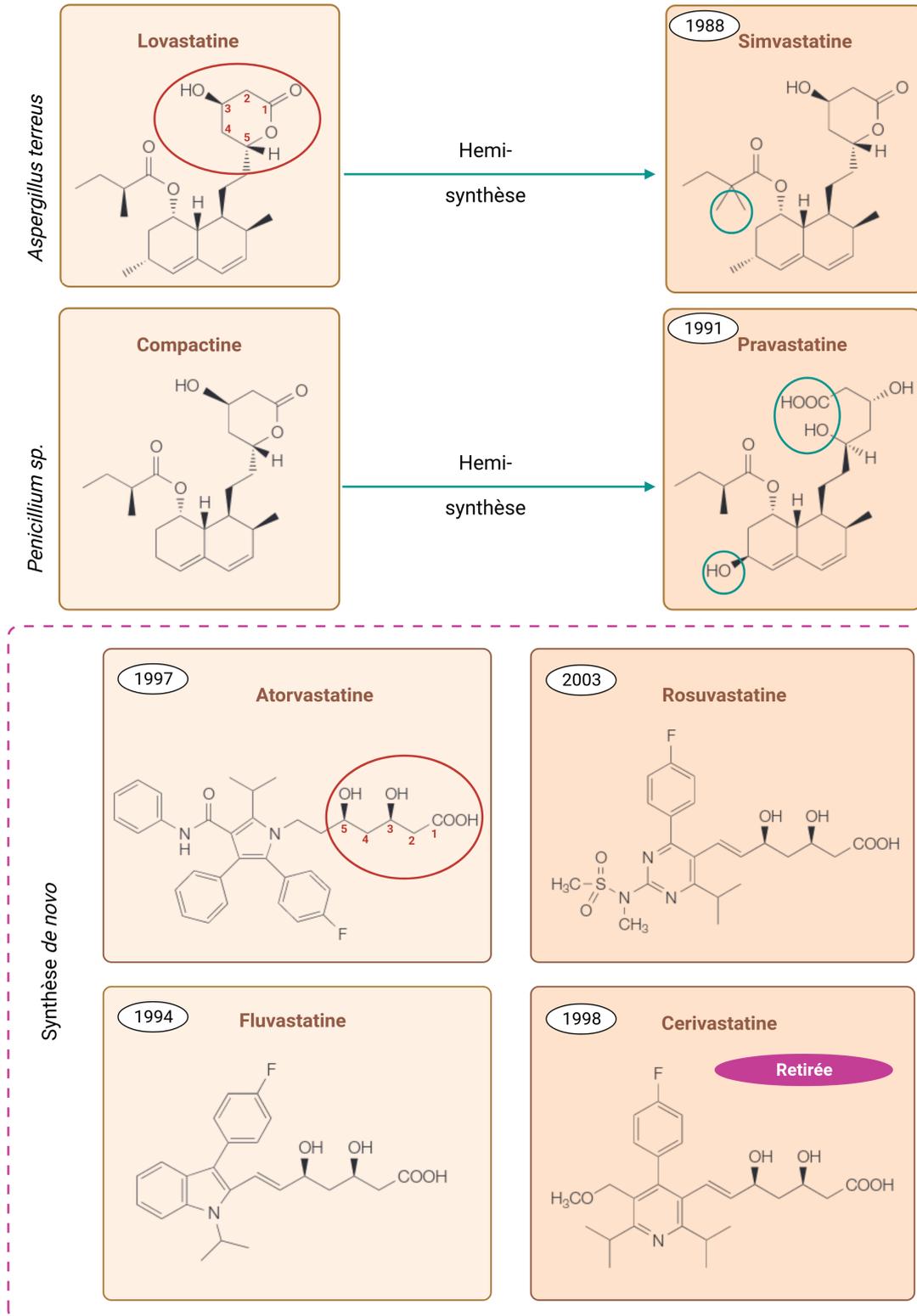


Figure 15 : Relation structure-fonction des différentes statines utilisées en France (50)

Les modifications dues aux hémi-synthèses sont entourées en vert.
 Le groupe d'atome responsable du mécanisme d'action sur l'HMG-CoA réductase est entouré en rouge.

Le mécanisme d'action est visible directement à partir de la structure de la lovastatine, simvastatine et pravastatine. En effet, comme le montre la figure 16, un des cycles de ces molécules est structurellement très proche du β -hydroxy- β -methylglutaryl-Coenzyme A (HMG-CoA) (24,52). Ces statines sont donc des analogues structurels de la HMG-CoA qui vont prendre sa place et provoquer une inhibition compétitive de l'enzyme nécessaire à la synthèse du mévalonate (et donc du cholestérol endogène comme détaillé figure 9 p.35).

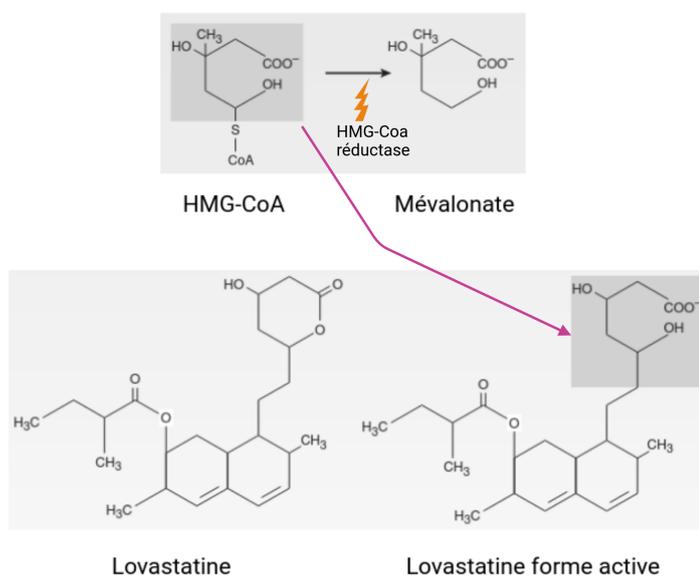


Figure 16 : Similarité structurelle entre le HMG-CoA et le groupe pharmacologiquement actif de la lovastatine (52)

La chute de la concentration en cholestérol intracellulaire et des réserves situées dans les différentes membranes des cellules qui s'ensuit, provoque alors une stimulation de la transcription des gènes codant le récepteur au LDL-Cholestérol grâce notamment aux *Sterol Regulation Element* (SRE, dont la protéine SREBP). Ces facteurs de transcription, véritables capteurs de la quantité de cholestérol disponible dans les cellules, réagissent donc en augmentant la captation du LDL-Cholestérol sanguin afin de maintenir un taux intracellulaire constant de cholestérol malgré l'inhibition de sa synthèse par les statines. Ce mécanisme est confirmé chez les personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale homozygote, donc sans LDL-R fonctionnels, chez qui le traitement par statine n'a qu'un effet limité sur la réduction du LDL-Cholestérol sérique.

Remarquons que l'inhibition de la HMG-CoA réductase est réversible ce qui maintient une biosynthèse partielle du cholestérol dès lors que la concentration en statine intracellulaire diminue ou que la concentration en HMG-CoA augmente fortement. En effet la grande majorité du cholestérol, un lipide indispensable aux cellules, provient de sa biosynthèse ce qui explique que celle-ci ne doit pas être complètement arrêtée. La production de l'enzyme HMG-CoA réductase par les cellules est stimulée par la diminution de la concentration intracellulaire en mévalonate. De la même façon, l'activité de cette enzyme est aussi stimulée en cas de baisse. Pour résumer la diminution de la concentration intracellulaire de mévalonate va stimuler la production de HMG-CoA réductase ainsi que son activité (51). Ainsi des prélèvements hépatiques chez des patients traités par pravastatine 20 mg matin et soir pendant 21 jours, ont montré une multiplication par 12 de l'activité de cette enzyme essentielle, ainsi que le doublement du nombre de LDL-R exprimés.

Les statines ont aussi un effet modeste sur la diminution des triglycérides circulant, mais pas ou peu d'effet sur l'augmentation du HDL-Cholestérol (53).

III.1.3. Effets pléiotropes des statines

Un médicament est dit pléiotrope quand de multiples effets indépendants de leurs mécanismes principaux sont retrouvés. Dans le cas des statines, l'inhibition de la HMG-CoA réductase a une répercussion importante sur la prénylation des protéines (52). La prénylation est une modification post-traductionnelle des protéines par couplage de celle-ci avec un groupe farnésyle (C15) ou géranylgeranyl (C20), des lipides issus de l'isoprène, dont le rôle est notamment l'ancrage aux membranes et l'interaction entre protéines (32).

Lors de la biosynthèse du cholestérol, le mévalonate issu de la HMG-CoA réductase est converti en isopentényl-pyrophosphate (figure 9 et 17), un isoprène phosphorylé. Cette source d'isoprène utilisable par la cellule est transformée en géranyl-pyrophosphate et en farnésyl-pyrophosphate avant que ceux-ci ne soient utilisés pour former le squalène puis le cholestérol.

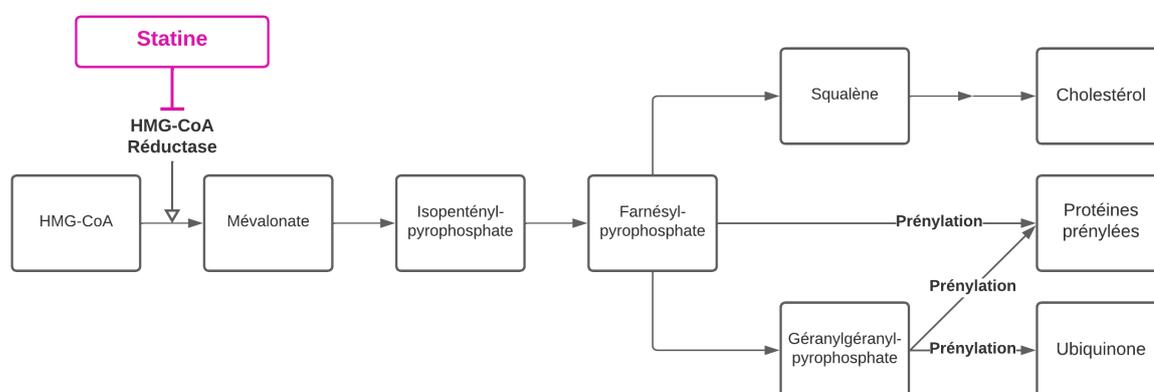


Figure 17 : Lien entre biosynthèse du cholestérol, prénylation et formation de l'ubiquinone d'après (32)

À partir du moment où une statine inhibe la formation de mévalonate, elle inhibe par là-même la synthèse de ces deux isoprénoïdes utilisés dans les modifications post-traductionnelles des protéines (52). La diminution de la prénylation de certaines protéines, induite de façon indirecte par les statines, serait responsable d'un effet vasculaire significatif provoquant une diminution des événements cardiovasculaires coronariens. Cette action bénéfique serait observable beaucoup plus rapidement que l'action des statines sur la plaque d'athérome. Cela pourrait donc expliquer une partie des effets favorables cholestérol-indépendants de ceux-ci, notamment à court et moyen terme, par exemple lorsqu'ils sont ajoutés en prévention secondaire juste après un infarctus du myocarde.

D'un autre côté l'inhibition de la HMG-CoA réductase par les statines va provoquer une diminution de la synthèse d'ubiquinone (aussi appelé coenzyme Q10) puisque le mévalonate est un de ses précurseurs (54). L'ubiquinone est un élément essentiel de la chaîne respiratoire mitochondriale, sa diminution expliquerait donc les myopathies dose-dépendantes retrouvées lors de traitement par statine. La figure 17 résume donc le lien entre mévalonate, cholestérol, prénylation et ubiquinone.

D'autres effets pléiotropes ont été supposés depuis de nombreuses années. Ainsi des effets anti-inflammatoire, anti-hypertenseur, anti-arythmique ou immuno-modulateur ont été recherchés sans qu'un bilan clair puisse être tiré sur ces propriétés hypothétiques (53). Enfin, un potentiel effet

préventif dans la maladie d'Alzheimer a été écarté, ce qui conduit à ne pas recommander sa prescription dans ce cas.

III.1.4. Puissance d'action et pharmacocinétique

Si le mécanisme d'action est le même pour toutes les statines, quelques propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques peuvent participer au choix de l'une par rapport à l'autre, ou du moment de prise idéal.

Globalement, le taux sérique de LDL-Cholestérol est réduit de 6 % à chaque doublement de dose, et l'effet maximal est atteint en 7 à 10 jours (37). On peut donc atteindre une diminution totale de l'ordre de 30 à 60 % du LDL-Cholestérol. Le tableau X reprend les molécules et doses pour chaque type d'intervention aux États-Unis (les données françaises sont légèrement différentes, mais recourent globalement les mêmes dosages (18)).

Tableau X : Puissance d'action des différentes molécules de statine selon le niveau d'intervention médicamenteuse nécessaire sur le taux sérique de LDL-Cholestérol (37)

Traitement intense	Traitement modéré	Traitement léger
Diminution du LDL-Cholestérol de $\geq 50\%$	Diminution du LDL-Cholestérol de 30 à 50 %	Diminution du LDL-Cholestérol de $\leq 30\%$
Atorvastatine 40-80 mg Rosuvastatine 20-40 mg	Atorvastatine 10-20 mg Rosuvastatine 5-10 mg Pravastatine 40-80 mg Simvastatine 20-40 mg Fluvastatine 40 mg (2 fois / jour)	Pravastatine 10-20 mg Simvastatine 10 mg Fluvastatine 20-40 mg

La lovastatine et la simvastatine portent une lactone et ont donc besoin d'être hydrolysées pour devenir actives, tandis que les autres sont directement actives (55). Les caractéristiques pharmacocinétiques de chaque molécule sont résumées dans le tableau XI.

Tableau XI : Propriétés pharmacocinétiques des différentes molécules de statine disponibles en France d'après la base de données publiques du médicament et (55,56)

Molécule	Simvastatine	Pravastatine	Fluvastatine	Atorvastatine	Rosuvastatine
Biodisponibilité	60 à 80 %	34 %	98 %	30 %	50 %
Tmax	2 h	1 h	1 h	1 à 2 h	5 h
Liaison plasmatique	> 95 %	50 %	$\geq 98\%$	$\geq 98\%$	88 %
Demi-vie plasmatique	1,9 h	2 h	2,3 h	14 h	20 h
Passage de la barrière hémato-encéphalique	Oui	Non			
Métabolisme hépatique	CYP3A4	Hors CYP450	Hors CYP450	CYP3A4	10 % surtout le CYP2C9
Élimination majoritaire	Biliaire				
Élimination rénale	13 %	20 %	< 6 %	< 2 %	10 %

En dehors de la fluvastatine (peu prescrite) et de la simvastatine, les statines ont généralement un premier passage hépatique significatif qui diminue leur biodisponibilité (56). On retiendra dans la pratique officinale un métabolisme important par le cytochrome P450 3A4 pour la simvastatine et l'atorvastatine à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses.

III.2. Efficacité clinique des statines

Beaucoup de molécules candidates pour devenir médicament se heurtent à la différence entre résultats obtenus chez l'animal (ou *in-vitro*) et absence d'effets lors des essais cliniques. Une molécule peut très bien inhiber une enzyme dans un tube à essai et ne pas réussir à l'atteindre dans un organe isolé du corps avant d'être éliminée. Ou au contraire, les effets indésirables peuvent devenir plus toxiques que les effets thérapeutiques et bloquer le développement d'un médicament candidat ou autorisé depuis peu de temps (la cêrivastatine n'a été utilisée que 3 ans avant d'être retirée).

Plusieurs études cliniques de retentissement international ont eu un impact majeur, nous nous bornerons ici à aborder les études 4S et HPS qui furent un point de bascule dans la prescription de statines, ces essais ayant démontré un effet sur la mortalité cardio-vasculaire et totale. Nous aborderons ensuite des méta-analyses ayant agrégé des dizaines d'essais cliniques et qui ont permis d'avoir des données sur des échantillons beaucoup plus larges de patients.

En définitive, l'ensemble de ces études, montrent que les « statines diminuent le nombre de crises cardiaques et prolongent la vie » (24).

III.2.1. Étude 4S

L'étude 4S a porté sur 4 444 patients répartis pour moitié entre le groupe traité par placebo et celui traité par simvastatine entre 1988 et 1994 (51,57). Merk a financé cet essai pour démontrer, non plus seulement l'effet sur la diminution du LDL-Cholestérol, mais aussi sur la mortalité cardiovasculaire. Dès sa publication, c'est une révolution : la diminution du cholestérol était proportionnelle à celle de la mortalité cardio-vasculaire. Or la baisse du cholestérol était aussi proportionnelle à la dose de simvastatine, ce qui a induit un lien de cause à effet entre dose de statine et baisse de la mortalité.

Après un suivi de plus de 5 ans, la simvastatine semble diminuer de 25 % le cholestérol total, de 35 % le LDL-Cholestérol et de 42 % la mortalité d'origine coronaire, responsable d'une amélioration significative de la survie à 6 ans (57). Ces résultats se retrouvaient aussi pour les patients de plus de 60 ans et sont synthétisés dans le tableau XII.

Tableau XII : Résultats de l'étude 4S financée par Merk pour lancer la simvastatine (57)

	Placebo	Simvastatine	Différence
Nombre de participants	2 223	2 221	
Mortalité d'origine coronaire	189	111	- 78**
Nombre d'évènements cardio-vasculaire majeurs	622	431	- 191**
Mortalité d'origine non cardio-vasculaire	49	46	NS
Probabilités de survie à 6 ans	87,6 %	91,3 %	

NS : Non Significative ; ** : différence très significative (p < 0,001)

La diminution très significative du nombre d'évènements cardio-vasculaires majeurs (et encore plus si on intègre les évènements mineurs) est très impressionnante. Ceux-ci correspondent ici à la mort

d'origine coronaire, à l'ensemble des infarctus du myocarde y compris ceux qui sont silencieux, et aux arrêts cardiaques non suivis d'un décès.

Grâce à l'essai 4S, les statines sont désormais considérées comme des alliées par les médecins, car diminuant fortement la morbi-mortalité d'origine coronaire (51). On pouvait alors associer statine et baisse de la mortalité et proclamer largement que les statines sauvaient des vies.

Mais ce bénéfice était-il retrouvé dans un temps plus long ? Dans un suivi supplémentaire de 5 ans, il persistait en 1999 une différence significative de mortalité en faveur des statines (58). Dans le groupe placebo 468 patients étaient morts contre 414 pour les statines, soit une différence de 54 décès statistiquement significative ($p = 0,02$). À ce moment la mortalité d'origine cancéreuse était même diminuée après 10 ans de traitement (5 de la période initiale + 5 années de suivi supplémentaire), sans que la différence ne soit suffisamment significative pour conclure. Si ce suivi confirmait l'intérêt des statines dans la diminution de la mortalité, les auteurs notent que l'interprétation des 5 années de suivi supplémentaire doit être faite avec précaution. Durant cette période, la survie spécifique de chaque groupe est restée stable sans qu'un écart entre les deux groupes ne continue à se creuser, appelant à de nouveaux essais cliniques pour affiner l'effet à long terme.

L'étude 4S a permis de montrer qu'un bénéfice important pouvait être tiré des statines sans augmentation de la mortalité non cardio-vasculaire ni de mort violente (51). Cette étude fut la première d'une longue série étudiant des critères cliniques (et pas seulement biologiques) et prenant en compte un nombre significatif de personnes. Pour autant de tels résultats (baisse de 42 % de la mortalité cardiaque pour une baisse de 25 % du cholestérol total), ont été difficiles à retrouver dans les nombreux essais cliniques suivants, et un débat important a donc persisté.

III.2.2. Heart Protection Study et méta-analyse Cochrane

La *Heart Protection Study* (HPS) est une étude réalisée sur 20 536 adultes de 40 à 80 ans au Royaume-Uni présentant des pathologies coronariennes, occlusives artérielles ou diabétiques, et ayant reçu pendant 5 ans soit 30 mg de simvastatine par jour, soit un placebo (59). L'observance des patients a été mesurée à 85 % pour le groupe simvastatine et 17 % des patients du groupe placebo ont pris une statine non prévue dans l'étude, l'objectif étant d'évaluer l'effet dans le monde réel et non dans des conditions idéales d'essai clinique. Ainsi il a été estimé que 2/3 des patients ont été traités correctement et intentionnellement par la simvastatine, induisant une différence de 1 mmol/L (0,39 g/L) de LDL-Cholestérol entre les 2 groupes.

Les résultats principaux sont synthétisés dans le tableau XIII. Ils montrent une diminution significative de la mortalité totale grâce à une réduction relative de 18 % de la mortalité d'origine coronaire, ainsi qu'une absence de différence significative pour les décès d'origine non vasculaire. Cependant aucune réduction significative du nombre d'événements cardio-vasculaires n'a été observée la première année de traitement. Les auteurs ont ensuite identifié un effet du traitement par statine très significatif dans chacune des années suivantes observées séparément.

Tableau XIII : Résultats principaux de l'étude HPS (59)

	Groupe Simvastatine (10 269 patients)	Groupe placebo (10 267 patients)	Différence
Évènements coronaires majeurs	898	1 212	- 314**
AVC	444	585	- 141**
Décès d'origine coronaire	587	707	- 120**
Décès d'origine vasculaire (hors coronaire)	194	230	- 36*
Mortalité totale	1 328	1 507	- 179**

* : différence peu significative ($p = 0,07$) ; ** : différence très significative ($p < 0,001$)

Évènements coronaires majeurs = infarctus du myocarde non mortel + décès d'origine coronaire.

Cet intérêt clinique des statines à moyen et long terme (> 1 an) a été confirmé par une méta-analyse de l'institut Cochrane en 2014 (60). Elle rassemblait 14 303 patients à partir des données de 18 essais cliniques publiés, pour comparer les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu recevant une statine précocement, un placebo ou aucun traitement. La prise de statine ne réduisait pas la mortalité à un, quatre et 12 mois, mais faisait apparaître une tendance à la diminution du risque coronaire proportionnelle à la durée. Ces résultats tendraient à confirmer qu'il semble plus pertinent d'utiliser les statines comme un traitement chronique et non comme traitement aigu.

Pour autant l'effet positif sur l'angor instable semble significatif dès 4 mois et dès 12 mois pour les procédures de revascularisation. L'étude cherche ensuite à savoir pourquoi l'effet serait plus puissant dans le cas de l'angor. Si la restauration de la fonction endothéliale est évoquée comme une possibilité attribuable à l'effet pléiotrope des statines, le classement de nombreux angors instables à l'époque imposerait un classement en infarctus du myocarde aujourd'hui. Ce qui impliquerait alors un effet renforcé sur ce dernier.

L'étude HPS avait rassemblé pour l'époque le plus grand nombre de patients dans une étude clinique unique, permettant de vérifier, en dehors des conditions très contrôlées des essais cliniques des laboratoires pharmaceutiques, l'intérêt des statines sur la mortalité et sur le nombre d'évènements cardio-vasculaires (51). Cette étude a permis de confirmer le bénéfice à utiliser la simvastatine contre l'AVC ischémique et l'infarctus du myocarde. Elle a aussi montré pour la première fois l'intérêt d'un tel traitement en prévention primaire chez les patients diabétiques sans atteintes cardio-vasculaires connues. La confirmation et l'amplification des résultats de l'essai 4S, obtenues sur le terrain par l'étude HPS, ont permis la démocratisation de l'utilisation des statines.

III.2.3. Méta-analyse du *Cholesterol Treatment Trialists*

Pour autant plus de 20 ans après l'essai 4S, le débat de savoir si les statines étaient efficaces demeurait toujours vif (61). Pour répondre définitivement aux interrogations qui persistaient, plusieurs méta-analyses ont tenté d'agrèger les résultats de nombreuses études cliniques, afin de conclure sans doute possible. Un groupe de travail appelé *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* (CTT) a été créé en 1994 suite au constat qu'aucun essai clinique isolé ne permettait de réunir assez de participants pour résoudre les incertitudes persistantes sur le sujet de la diminution du cholestérol et des statines (62). La spécificité du CTT est qu'il a accès aux dossiers individuels (dont entre autres les analyses biologiques, effets indésirables, médicaments pris, évènements cardio-vasculaires) de l'ensemble des participants des différentes études prises en compte. Le protocole défini en 1995 puis poursuivi après a permis l'agrégation des résultats obtenus au cours du temps et d'atteindre plus de

174 000 participants répartis sur 27 essais cliniques en 2015 (63). C'est donc bien une collaboration entre les différents investigateurs de ces études qui a été réalisée et maintenue dans le temps (62).

La méta-analyse publiée en 2010 par le CTT est une pierre angulaire dans la théorie du cholestérol et de l'effet de sa diminution pour prévenir les décès et événements cardio-vasculaires (64,65). En effet, elle montre une relation de type log-linéaire entre le taux de LDL-Cholestérol sérique et le nombre d'évènements cardio-vasculaires. Ce type de relation impliquerait que l'effet bénéfique de la réduction du LDL-Cholestérol perdure et augmente dans le cas où une diminution supplémentaire du cholestérol est obtenue par un traitement intensif par statine.

En 2015 la méta-analyse publiée complète et affine les résultats obtenus en 2010. Celle-ci a condensé le maximum d'informations puisque basée sur 22 essais cliniques statine *versus* placebo et 5 essais étudiant l'intérêt d'un traitement intensif à base de statine (61). Le but de cette méta-analyse était de mesurer pour une baisse de 1,0 mmol/L de LDL-Cholestérol (0,39 g/L) le nombre d'évènements cardio-vasculaires majeurs, d'infarctus du myocarde, d'AVC, de revascularisations coronaires ainsi que la mortalité dans chaque groupe. Le suivi des patients dans les études prises en compte couvrait 2 à 7 ans avec une médiane à 4,9 années.

Les résultats montrent une diminution significative de la mortalité totale sous statine : baisse de 9 % pour chaque palier de 1,0 mmol/L. Le tableau XIV reprend ces résultats par nombre de patients et nombre d'évènements évités.

Tableau XIV : Résultats de la méta-analyse 2015 du CTT basée sur 174 149 participants (61)

Évènements identifiés par 1,0 mmol/L de diminution de LDL-Cholestérol	Statine (ou traitement intensif)	Placebo (ou traitement léger)	Différence
Évènements coronaires majeurs	5 230	6 665	- 1 435**
Revascularisation coronaire	5 469	6 910	- 1 441 ^Ø
AVC	2 414	2 799	- 385 ^Ø
Décès d'origine vasculaire	4 798	5 379	- 581 ^Ø
Décès d'origine non vasculaire	3 084	3 160	- 76 ^Ø
Mortalité totale	8 370	9 087	- 717 ^Ø

Ø : significativité de la différence absente, car développée en 2010 (65) où tous ces résultats étaient très significatifs (p < 0,001) ; ** : différence très significative (p < 0,001)

L'effet de la diminution du LDL-Cholestérol était similaire chez les hommes et les femmes ainsi que chez les patients dont le SCORE était inférieur à 10 % sur 5 ans. De plus les statines permettraient une diminution du nombre d'évènements coronaires majeurs de 24 %, de la mortalité d'origine vasculaire de 12 % et d'AVC de 15 % par baisse de 1,0 mmol/L. Il n'y a cependant pas d'effet significatif sur la mortalité d'origine non vasculaire.

Ainsi la méta-analyse conclut que pour une diminution de 1 mmol/L (0,39 g/L) de LDL-Cholestérol par les statines, les évènements cardio-vasculaires majeurs sont réduits d'un quart à un cinquième (- 20 à - 25 %). Enfin l'effet se retrouverait autant en prévention primaire que secondaire, dans les cas de risque faible comme élevé, et dépasserait largement les effets indésirables produits.

L'équipe a souligné le fait que les laboratoires pharmaceutiques ayant financé ces essais n'ont eu aucun rôle dans l'analyse des données et la rédaction de cet article, une précaution nécessaire à la vue de la longueur des liens d'intérêts déclarés par certains auteurs. Pour autant, l'accès direct aux dossiers

individuels des patients inclus dans les 27 études, fut un facteur simplificateur déterminant, car il permet la comparaison des différentes études entre elles malgré les différences méthodologiques.

III.2.4. « *The Lower, the Better* »

Que cela soit dans l'étude HPS ou dans les méta-analyses du CTT, la réduction du risque cardio-vasculaire semble être proportionnelle à celle du LDL-Cholestérol, quel que soit le taux sérique initial de celui-ci (51). Que ce taux soit déjà bas n'empêcherait pas d'observer une diminution du risque, ni ne provoquerait une augmentation des effets indésirables observés. Cela supporterait donc l'idée selon laquelle : « tout patient avec une maladie liée à l'athérosclérose, a un taux de LDL-Cholestérol trop haut pour lui ou elle, indépendamment du fait qu'il pourrait être considéré comme trop bas par rapport à la population générale ». Dans l'étude HPS on observe ainsi une diminution du nombre d'évènements vasculaires sous simvastatine d'approximativement - 25 % indépendamment du sous-groupe analysé (< 1 g/L, entre 1 et 1,3 g/L, et ≥ 1,3 g/L).

Cette notion est en partie simplifiée par l'aphorisme « *The Lower, the Better* », très souvent utilisé dans le cadre des traitements hypocholestérolémiants. Bien que l'étude 4S et HPS soutiennent ce concept, il a pris encore davantage d'importance depuis l'essai IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes : Vyctorin Efficacy International Trial*). Celui-ci comparait un groupe traité par simvastatine 40 mg seule à un groupe où était ajouté en plus l'ézétimibe 10 mg (inhibant l'absorption intestinale de cholestérol comme vu dans la p.40) pour obtenir une réduction supplémentaire du taux sérique de LDL-Cholestérol (66). Après un suivi médian de 6 ans, il a été conclu que la diminution supplémentaire du cholestérol permettait une réduction supplémentaire du nombre d'évènements cardio-vasculaires. De plus, la diminution du LDL-Cholestérol au-delà des valeurs cibles précédemment utilisées semblait apporter un bénéfice additionnel à celui obtenu dans les essais 4S et HPS.

Ainsi après analyse des résultats de ces essais, on pourrait conclure que les bénéfices attendus sont dus à la diminution du LDL-Cholestérol et que ceux-ci sont proportionnels à cette diminution, puisque on retrouve des résultats similaires en utilisant des hypocholestérolémiants autres que les statines (66).

III.3. Les Statines en France

III.3.1. Marché français

En raison de ces résultats considérés très positivement, les statines sont considérées comme un marché à part entière, celui de la lutte contre les dyslipidémies. En 2017 le nombre de décès attribuable aux maladies cardio-vasculaires était estimé à 17,7 millions de personnes dans le monde par l'OMS, dont 7,4 millions d'origines coronariennes et 6,7 millions d'AVC . Or le LDL-Cholestérol est considéré comme un facteur de risque sur lequel on peut intervenir et qui peut être réduit de 30 à 50 % par les statines. Celles-ci représentaient 2/3 des ventes dans le traitement des dyslipidémies en 2014 et leur dépassement par d'autres classes de médicaments n'a pas encore été observé (notamment suite aux échecs des protéines de transfert des esters de cholestérol (CETP) dont nous parlerons ultérieurement) (67). Les statines ont donc rapporté 10 milliards de dollars en 2014 si on prend en compte les États-Unis, le Japon, la France, l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne et le Royaume-Uni.

En France en 2018, il a été estimé qu'un adulte sur 10 a été exposé à au moins un hypocholestérolémiant, dont une statine dans 83 % des cas (68) : 14 % de pravastatine, 14 % de simvastatine, 38 % d'atorvastatine et 17 % de rosuvastatine. Le reste des prescriptions était constitué de 6 % d'ézétimibe, 10 % de fénofibrate et 5 % d'autres molécules. Ces chiffres sont obtenus à partir de l'Échantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB) constitué par la Caisse Nationale de l'Assurance

Maladie (CNAM), à partir des dépenses de santé de 1 % de la population prise en charge par l'assurance maladie en France.

La dépense française est très sensible à l'arrivée sur le marché des génériques de chaque molécule puisque la substitution est quasi-automatique dans de nombreuses officines. Ainsi la figure 18, fait apparaître un marché évalué aux alentours de 117 millions d'euros en 2019 pour l'atorvastatine qui est la molécule dominante (69). À titre de comparaison sur la même année, les antidépresseurs représentaient 220 millions d'euros en France. Bien que toujours très vendues, les polémiques successives sur les statines que nous détaillerons dans la partie IV de cette thèse, ont érodé leur prescription et observance. En France en 2019, les statines sont quasi-exclusivement prescrites entre 20 et 60 ans et on les retrouve chez 62 % des patients après 60 ans.

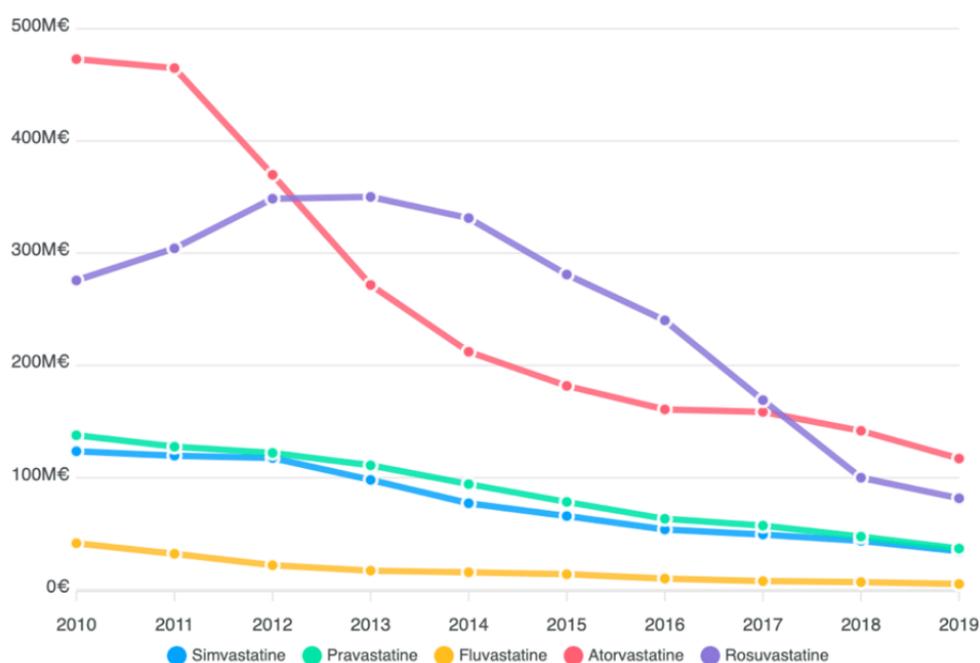


Figure 18 : Évolution des dépenses de l'Assurance Maladie sur les différentes statines, issue de la thèse d'exercice de Sarah Nadaud, pharmacienne (69)

Les génériques des statines ont été commercialisés en France en 2005 pour la simvastatine, en 2006 pour la pravastatine, en 2012 pour l'atorvastatine et en 2017 pour la rosuvastatine.

On le voit donc malgré un marché en baisse et l'arrivée d'autres molécules sur le marché, que ce dernier reste particulièrement important ces dernières années.

III.3.2. Place dans la stratégie thérapeutique

En France, le retrait des recommandations de la HAS en 2018 sur la prise en charge des dyslipidémies n'en a pas diminué le besoin, et les médecins s'appuient sur les statines dans de nombreuses situations cliniques.

En médecine générale, après évaluation du risque cardio-vasculaire par le SCORE, la stratégie va dépendre du niveau de prévention (29) :

- en prévention secondaire, l'efficacité d'un traitement par statine pour diminuer le LDL-Cholestérol et la mortalité cardio-vasculaire semble clairement établie ;

- en prévention primaire, il existerait une réduction relative de la mortalité de 15 % qui implique de sélectionner les patients, puisque le bénéfice serait d'autant plus important que le risque cardio-vasculaire est élevé, indépendamment du taux sérique de LDL-Cholestérol initial.

Dans le cas de la prévention primaire, le choix de prescrire une statine s'appuie sur la volonté d'une diminution du risque absolu, par rapport à la probabilité de survenue d'un effet indésirable. Cette balance bénéfice-risque est moins évidente qu'en prévention secondaire et implique une plus grande difficulté à choisir les patients qui pourraient bénéficier d'une telle intervention médicamenteuse.

Quand un médicament est nécessaire, les statines en générale et la pravastatine en particulier semblent être le premier choix, devant les fibrates et l'ézétimibe (29,70).

Par exemple, dans le cas d'une prise en charge en ville post-accident ischémique transitoire (dysfonction neurologique due à une ischémie cérébrale durant moins d'une heure), l'objectif est aussi de prendre en charge l'origine athéromateuse quand elle est avérée. Dans cette situation l'atorvastatine peut être débuté à 10 mg/j les 4 premières semaines, et si la tolérance est bonne, augmenter la dose de 10 mg toutes les 4 semaines, jusqu'à atteindre 40 mg/j (71). Globalement, à partir du moment où une pathologie est d'origine athéromateuse on retrouve la mise en place d'une statine selon des objectifs qui varient en fonction des recommandations suivies (la plupart du temps de la SFC et donc de l'ESC).

L'article de référence pris en compte semble être celui du CTT, avec le chiffre clef de 20 % de diminution des événements cardio-vasculaires pour une baisse de 0,4 g/L de LDL-Cholestérol sous statine retrouvé plusieurs fois dans les ouvrages consultés (28,72). C'est un chiffre facile à se rappeler et à utiliser, donc aussi un argument marketing.

Certains estiment cependant qu'il « n'y a pas de preuves d'efficacité du traitement par statines chez les patients en insuffisance cardiaque même d'origine ischémique, chez ceux traités par hémodialyse, en cas de sténose aortique, chez les patients très âgés et même chez les patients continuant à fumer » (28).

La prise en charge par statine va aussi dépendre des effets indésirables rencontrés ou probables, ainsi que des contre-indications impliquant une bascule sur un autre traitement.

III.4. Effets indésirables liés au traitement par statine

Aujourd'hui après des décennies d'utilisation, les effets indésirables des statines sont bien connus et dans de nombreux cas, leur fréquence aussi. Rappelons que plusieurs étapes permettent la collecte des effets indésirables : les essais cliniques, la pharmacovigilance, la pharmaco-épidémiologie, et enfin les méta-analyses permettant de grossir le signal observable en augmentant le nombre de patients pris en compte statistiquement. Le passage des phases de développement à la vie réelle du médicament est souvent associé à la découverte inattendue d'effets indésirables couvant à bas bruit et non identifiables sur les échantillons contraints des études préliminaires.

Les statines restent un médicament considéré comme sûr et peu pourvoyeur d'effets indésirables graves. Ainsi le CTT considère que si les myopathies et la rhabdomyolyses apparaissent chez 0,5 et 0,1 ‰ des patients traités sur 5 ans, en comparaison des 43 ‰ d'événements cardio-vasculaires évités, le bénéfice des statines dépasse largement le risque (61). Ce rapport se retrouverait même chez les patients de risque cardio-vasculaire inférieur à 10 %, pour qui 11 ‰ événements sont évités par le traitement. Ainsi le CTT considère que le risque serait à minima 50 fois plus faible que les bénéfices.

Certaines études utilisent plutôt la notion de « *statin number needed to harm* » soit le nombre de personnes à traiter pendant 5 ans pour obtenir l'effet indésirable étudié, et qui ne serait pas apparu chez le même nombre de patients n'ayant pas reçu de statine (73). Par exemple pour l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë, ce nombre nécessaire pour nuire calculé en 2010, serait de 434 patients pour

les femmes et de 593 pour les hommes traités pendant 5 ans. Pour les femmes, il faut traiter 259 patientes pour l'apparition d'une myopathie modérée ou sévère, 136 patientes pour un trouble hépatique sévère, et 33 patientes pour une cataracte (74).

Ces chiffres sont à mettre en comparaison avec le nombre de personnes à traiter pour obtenir un effet bénéfique sur lequel nous reviendrons dans la partie IV.2.

Effets indésirables de classe

La classe des statines en général produit des effets indésirables liés à l'inhibition de l'HMG-CoA réductase ou de sa structure commune appelée effet de classe. On la répartit en fonction des systèmes physiologiques atteints.

Le tableau XV recense les effets indésirables intégrés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) français de la simvastatine par les agences de régulation du médicament. On remarquera qu'aucun effet indésirable n'a de fréquence supérieure à 1 ‰ des patients traités, ce qui fait dire que les statines sont bien tolérées et possèderaient donc une balance bénéfice risque positive (61).

Tableau XV : Effets indésirables des statines selon leur fréquence (Base de données publique des médicaments pour le RCP du Zocor)

Fréquence	Effet indésirable	Système physiologique
Très fréquent (> 1/10)	Aucun effet indésirable n'est listé dans le RCP de la simvastatine à ces fréquences	
Fréquent (1/10 à 1/100)		
Peu fréquent (1/100 à 1/1 000)		
Rare (1/1 000 à 1/10 000)	Anémie	Hématologie
	Céphalées, paresthésies, vertiges	Nerveux
	Neuropathies périphériques	Nerveux
	Vision floue, troubles visuels	Oculaire
	Constipation, douleurs abdominales, diarrhées, nausées, vomissements, flatulence, pancréatite	Gastro-intestinal
	Hépatite, ictère	Hépatobiliaire
	Rash, prurit, alopecie	Peau et tissu sous-cutané
	Myopathie dont myosite, rhabdomyolyse, myalgies, crampes musculaires	Musculosquelettique
Très rare (< 1/10 000)	Anaphylaxie	Immunitaire
	Insomnie	Psychiatrique
	Perte de mémoire	Nerveux
	Insuffisance hépatique (fatale ou non)	Hépatobiliaire
	Éruptions lichénoïdes médicamenteuse	Peau et tissu sous-cutané
	Rupture musculaire	Musculosquelettique
	Gynécomastie	Reproduction
	Asthénie	
Indéterminée	Dépression	Psychiatrique
	Myasthénie dont oculaire	Système nerveux
	Pneumopathie interstitielle	Respiratoire
	Tendinopathie, myopathies nécrosantes à médiation auto-immune	Musculosquelettique
	Dysfonction érectile	Reproduction

L'encyclopédie Meyler's des effets indésirables des médicaments recense pour l'essentiel les mêmes effets indésirables que le RCP de la simvastatine pris pour référence ici. Dans un certain nombre de cas, l'effet indésirable peut être compensé ou annulé par la prise d'ubiquinone (coenzyme Q10 notée coQ10) : il serait donc dû à la diminution du farnésyl-pyrophosphate cellulaire qui permet la

prénylation et la synthèse de coQ10 (vu pour mémoire figure 17). La diminution de la synthèse de coQ10 a un impact significatif sur de nombreux patients, ce dernier étant essentiel dans le transport des électrons de la chaîne respiratoire mitochondriale, pouvant aller jusqu'à provoquer des encéphalomyopathies (75).

Une atteinte hépatique est possible durant l'initiation et le traitement au long cours, en raison de l'importance de cette localisation dans l'effet pharmacodynamique des statines. Dans l'étude HPS citée dans le RCP de la simvastatine, le suivi de l'élévation rare des enzymes hépatiques a été réalisé. Au cours de cette étude, « malgré le nombre important de patients testés, très peu d'élévations des concentrations d'alanines aminotransférases ont été retrouvées, et il n'y avait pas d'élévation excessive significative parmi ceux traités par simvastatine » (59). Pour autant, des précautions d'emploi ont été ajoutées dans le RCP puisque depuis la mise sur le marché, des cas d'insuffisances hépatiques fatales ou non ont été rapportées. Le traitement par statine est désormais contre-indiqué en cas d'affection hépatique évolutive ou d'élévation prolongée inexplicée des transaminases sériques. Des essais sur le long terme ont en effet été nécessaires pour mettre en avant des élévations persistantes de enzymes hépatiques, notamment lors de traitements intensifs à haute dose comme la simvastatine à 80 mg/jour (75).

De nombreux effets indésirables restent en cours d'investigation, notamment quand leur fréquence est inconnue ou difficile à identifier comme certaines formes d'hypersensibilité. Elle implique des symptômes reliés à une réaction immuno-allergique, telle que : angio-œdème, syndrome lupique, pseudopolyarthrite rhizomélique, dermatomyosite, vascularite, thrombocytopénie, éosinophilie, accélération de la vitesse de sédimentation, arthrite et arthralgie, urticaire, photosensibilité, fièvre, bouffées vasomotrices, dyspnée et malaise.

Atteintes musculaires

Les statines provoquent des atteintes musculaires doses dépendantes bien étudiées (76) : myalgies, élévations des créatines kinases sériques d'origine musculaire (CPK), et potentielles destructions musculaires massives avec développement d'une insuffisance rénale aiguë (rhabdomyolyse). Cette dernière voit sa fréquence augmentée lors d'association avec d'autres médicaments hypolipémiants comme les fibrates et l'ézétimibe, lors de pathologies musculaires préexistantes, lors d'une consommation excessive d'alcool, en présence d'un âge avancé et d'insuffisance hépatique (pouvant conduire à une contre-indication d'utilisation). Enfin les interactions pharmacocinétiques provoquant une augmentation de la concentration en statine sont aussi associées à ces atteintes : dans le cas de la simvastatine et de l'atorvastatine on citera en exemple les inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 qui vont diminuer leur métabolisme comme le jus de pamplemousse ou la clarithromycine.

On séparera les manifestations biologiques (augmentation des créatines kinases et apparition de myoglobulinurie), des manifestations cliniques (douleurs et sensibilités musculaires), et des complications (insuffisance rénale aiguë) (75). Le mécanisme impliquerait un stress mitochondrial incluant le manque de coenzyme Q10 et de mévalonate. Cela provoquerait le dysfonctionnement des mitochondries avec fuite de leur calcium et perte de la régulation du cycle calcique du réticulum sarcoplasmique indispensable au fonctionnement musculaire. En résulteraient des apoptoses, des remodelages et une possible dégradation et dégénérescence du tissu musculaire. La prise de co-Q10 pourrait réduire la sévérité de la douleur de 40 %.

Enfin la rosuvastatine et la pravastatine semblent mieux tolérées par les patients sensibles aux myalgies induites par statines (37).

Effet sur la glycémie

L'élévation de la glycémie à jeun et sur le long terme (mesurée par l'hémoglobine glyquée) est notée comme un effet indésirable en cours d'investigation dans le RCP de la simvastatine. En effet, une étude de pharmacoépidémiologie sur 83 000 patients exposés à une statine aux États-Unis, a montré une augmentation significative du risque relatif d'aggravation du diabète de + 37 % (77). Ce risque était proportionnel à l'intensité de la diminution de la LDL-cholestérolémie. Cependant les études de ce type ne peuvent démontrer un lien de causalité, elles viennent seulement conforter les résultats observés dans les essais cliniques.

Ainsi une étude sur 8 749 participants non diabétiques de 43 à 79 ans suivis pendant 5 ans, montre que le risque relatif de développer un diabète de type 2, serait 46 % plus important chez les patients traités par statine (78). On retrouve aussi une sensibilité à l'insuline diminuée de 24 % et une baisse de la sécrétion d'insuline de 12 % de façon dose dépendant pour l'atorvastatine et la simvastatine.

En 2015 le CTT estimait pour sa part le risque d'apparition de diabètes de type 2 induit par statine à + 10 % relativement au groupe contrôle, une valeur très inférieure à celle retrouvée précédemment (61).

Enfin l'ESC confirmait en 2020 cet effet indésirable en estimant qu'il fallait traiter 255 patients par statine pour provoquer 1 diabète de type 2 (15). Ce risque serait aggravé par les statines les plus puissantes, aux plus hautes doses, à un âge avancé, et si un terrain propice au diabète était déjà présent (notamment surpoids et résistance à l'insuline déjà identifiés). Ce risque resterait cependant mineur et serait estimé inférieur aux bénéfices à attendre d'un traitement par statine, notamment chez les personnes à haut risque cardiovasculaire.

Effet de la simvastatine dans le cerveau

La simvastatine est une des rares statines à passer la barrière hémato-encéphalique (55). Elle aurait donc théoriquement la propriété de diminuer la synthèse du cholestérol dans le cerveau. En effet, le cholestérol ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique et est quasi exclusivement synthétisé dans les astrocytes et les neurones. La simvastatine aurait donc un potentiel curatif à l'égard de maladies neurodégénératives, mais aussi d'effets indésirables, le cerveau étant en grande partie constitué de molécules synthétisées à partir du cholestérol, comme la myéline (79). Le sujet est d'une grande complexité et a suscité de nombreux travaux de recherche. Par exemple, si la simvastatine semble diminuer la sévérité initiale de la sclérose en plaques chez l'animal, elle semble aussi inhiber la prolifération et la différenciation de progéniteurs des oligodendrocytes et bloquer leur myélinisation. Ainsi dans des modèles animaux, la simvastatine serait responsable d'une démyélinisation de certaines zones du cerveau. La difficulté ici consiste à pouvoir évaluer l'effet de plusieurs dizaines d'années de traitement par simvastatine sur les processus de myélinisation. Aujourd'hui encore, l'effet positif ou négatif à long terme reste complexe à trancher (15).

Autres effets indésirables

De nombreux autres effets indésirables sont en permanence en surveillance, notamment dans les Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Ils sont trop nombreux pour être listés ici et n'aboutissent pas forcément à une modification du RCP. La méthode d'identification s'appuie souvent sur une étude des cas recensés dans la base nationale de pharmacovigilance française à un moment donné pour identifier ou non la présence d'un sur-risque en présence du médicament.

Pour ne citer qu'un exemple, le centre de Lille a publié en 2019 une revue de 67 cas d'hémorragies sous statines, un risque non mentionné dans les RCP des médicaments correspondants (80). Ils en ont

conclu que cette étude montrait un sur-risque hémorragique sous statine, notamment la première année d'utilisation, avec ou sans traitement anti-coagulant associé.

Ainsi, bien que les effets indésirables dans les RCP des médicaments soient la base de toute analyse, il ne faut pas oublier tous ceux qui n'y sont pas listés. Ils peuvent être très rares et mineurs, mais bien présents, et se retrouver chez certains patients qui ne comprennent pas ce qui leur arrive.

III.5. Polémiques à répétition

Comme nous l'avons vu, les statines sont venues apporter une solution à un problème d'hypercholestérolémie, dont l'importance dans la population générale dépend de la limite fixée, jugé responsable des maladies provoquées par l'athérosclérose (10). En un sens, les statines sont venues combler un vide pharmacologique pendant 20 ans, jusqu'à l'arrivée de l'ézétimibe puis des anti-PCSK9. Mais le manque d'efficacité de la première et le coût des deuxièmes, font que plus de 35 ans après la première autorisation de mise sur le marché (AMM) pour une statine, elles restent très utilisées en prévention secondaire en France (15,68). Leur efficacité est indubitable pour faire diminuer de façon dose-dépendante le taux sérique de LDL-Cholestérol. Leur sécurité d'utilisation semble aussi garantie par une faible fréquence des effets indésirables inscrits au RCP, et de plus rarement sévères.

Si ces molécules restent majoritairement une réussite industrielle pour les laboratoires pharmaceutiques qui les ont développées, cette classe médicamenteuse a dû affronter régulièrement de nombreuses polémiques (1,3,51) :

- sur la réalité de l'efficacité clinique et pas seulement biologique ;
- sur la toxicité à long terme, notamment après l'échec de la cérivastatine ;
- sur l'intérêt de traiter les personnes âgées et la question des troubles cognitifs que pourraient induire une diminution importante du taux sérique de cholestérol ;
- sur l'absence d'augmentation de la survie globale dans certains essais cliniques ;
- sur la faible durée de certains essais cliniques ;
- et bien d'autres points encore.

Les déclarations selon lesquelles les polémiques étaient définitivement éteintes, après chaque nouveau résultat concluant à l'intérêt des statines, ont toujours été contredites et remises en question. Le poids des conflits d'intérêts et l'ampleur économique des statines continuent de peser sur les chercheurs souhaitant conclure enfin toutes polémiques (81).

Nous allons donc développer en détail dans la partie suivante, l'ampleur et les arguments soutenus par les critiques des statines. Mais aussi plus largement les critiques du modèle, selon lequel le cholestérol est responsable des plaques d'athérome, et la logique qui associe la baisse de celui-ci à celle des maladies cardio-vasculaires.

IV. Les critiques du modèle dominant

IV.1. « Cholestérol, le grand bluff ? »

Le documentaire de Anne Georget reprend en détail l'histoire de la découverte du cholestérol comme facteur de risque de l'athérosclérose afin de mettre en lumière les incohérences scientifiques qui sous-tendent la lutte des sociétés industrialisées contre le cholestérol (1). Nous allons reprendre certains des arguments de ce documentaire pour les remettre en perspective et vérifier les éléments scientifiques avancés. Quand nous le pourrons, les éléments établis il y a plusieurs dizaines d'années seront confrontés à des articles scientifiques récents confirmant ou infirmant ceux-ci.

IV.1.1. La « diet-heart hypothesis »

Ce documentaire commence par les réponses qu'il a fallu apporter pour faire face à « l'épidémie » de crises cardiaques des années 1950 (1). Il a été nécessaire de se reposer sur les recherches scientifiques commencées dès les années 1910, dans lesquelles des artères ont été disséquées pour analyser la constitution des plaques d'athérome présentes. C'est parce qu'on y retrouva 25 fois plus de cholestérol comparé aux artères saines, que la théorie du cholestérol comme élément causal de l'athérosclérose semble s'être installée (1,24). La découverte de l'électrocardiogramme, permettant d'observer les infarctus du myocarde en train de se produire, a donné une explication à ce qu'on pouvait prendre auparavant pour des indigestions.

On se met alors à nourrir des animaux de laboratoire pour évaluer l'impact de l'alimentation. Des lapins nourris avec du cholestérol pur développent des athéroscléroses importantes (24). Des souris isolées et nourries sans cholestérol en synthétisent elles-mêmes. Or une étude de 1938 sur des personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale a montré un risque 20 fois supérieur de développer une crise cardiaque avant 50 ans.

L'idée qui émerge est donc double :

1. la consommation de cholestérol est athérogène ;
2. en faisant baisser le taux de cholestérol dans le sang, on diminuerait le développement de la maladie coronaire.

Au début des années 1950, Ancel Keys va devenir le défenseur important de ce concept selon lequel ce que l'on mange est responsable de l'athérosclérose (82). Comme les personnes obèses ou en surpoids meurent souvent des conséquences de l'athérosclérose, la consommation de graisse en serait donc responsable (83). Pour lui le dépôt de graisse abdominale, de cholestérol au niveau des paupières (xanthomes) et celui retrouvé dans les plaques d'athérome sont issus du même mécanisme. Il utilisera souvent des parallèles qui lui seront reprochés par la suite, car corrélation n'est pas causalité.

La « *diet-heart hypothesis* » est en partie basée sur l'idée qu'une modification de l'alimentation en remplaçant les graisses saturées par des huiles végétales riches en acide linoléique (C18:2, un oméga 6), va forcer la diminution du taux de cholestérol et donc mécaniquement diminuer la mortalité cardiaque (84). Cette hypothèse repose notamment sur l'expérience randomisée en double aveugle réalisée sur 9 570 personnes dans le Minnesota entre 1968 et 1973, et publiée en 1989 (85). Dans cette étude, toutes les personnes décédées devaient subir une évaluation post-mortem du grade et du niveau d'occlusion des lésions athérosclérotiques coronaires, aortiques et cérébrovasculaires (en réalité 57 % seulement des décès ont été suivis d'autopsie par manque d'autorisation par un proche). À la rigueur apparente de cette étude essentielle (déterminante à l'époque pour l'hypothèse) est opposée une réévaluation complète des résultats bruts réalisée en 2016 (84). En effet des critiques et des éléments

importants de l'étude n'ont pas été publiés à l'époque et beaucoup de questions posées à l'origine par les auteurs dans leurs documents de travail n'ont pas été détaillées dans l'article publié.

Par exemple : « est-ce que l'intervention a réduit la progression de l'athérosclérose coronaire ou aortique ? », ou « est-ce que l'intervention a réduit le nombre d'infarctus du myocarde confirmé par autopsie ? » ; des questions potentiellement importantes donc. La réévaluation de 2016 de cette étude nous apporte des conclusions intéressantes à ces questions :

1. la diminution du cholestérol par l'acide linoléique est réelle, mais n'apporterait aucun bénéfice en termes de mortalité ;
2. il est même possible que pour les plus de 65 ans, cette intervention augmente le risque de mortalité ;
3. contrairement à l'hypothèse, les participants qui ont eu les plus grosses diminutions de leur taux de cholestérol ont eu une élévation de leur risque de mortalité ;
4. une baisse de 0,3 g/L en cholestérol sérique serait associée à un risque 22 % plus élevé de décès toutes causes confondues (35 % quand ≥ 65 ans) ;
5. suite aux autopsies, il s'avère que 41 % de ceux dont le cholestérol avait été diminué ont eu au moins 1 infarctus du myocarde contre seulement 22 % pour le groupe contrôle. De plus, la baisse du cholestérol n'aurait provoqué aucune diminution de l'athérosclérose aortique ou coronaire.

La prise en compte de 5 autres études sur le même type d'intervention diététique confirme ces résultats, à savoir aucun bénéfice en termes de mortalité cardio-vasculaire ou toutes causes confondues de décès. Le remplacement partiel des graisses saturées par des oméga 6 ne changerait donc rien en termes de mortalité.

L'équipe ayant réalisé la réévaluation en 2016 s'est donc posée la question de savoir « pourquoi la diminution du taux sérique de cholestérol ne produit pas d'améliorations cliniques ? ». Une des réponses proposées est que l'observation d'une baisse du taux sérique de cholestérol peut être causée par des processus physiologiques assez divers. Or ce sont ces processus qui ne sont pas encore identifiés à l'époque : certains amélioreraient la santé cardio-vasculaire et d'autres l'aggraverait sans qu'un lien avec la variation du taux de cholestérol ne soit établi. Par exemple, l'augmentation de l'apport en acide linoléique pourrait provoquer, en plus de la baisse attendue du cholestérol, une augmentation de l'oxydation de cet acide ainsi qu'une plus importante production de messagers secondaires impliqués dans l'inflammation comme les endocannabinoïdes et les eicosanoïdes.

Ainsi, si l'étude du Minnesota a permis de se poser de nombreuses questions, ses limites ne devraient plus lui permettre d'être citée en l'état pour justifier le lien entre cholestérol et maladies liées à l'athérosclérose. Les auteurs de 2016 concluent clairement que la publication incomplète des résultats a provoqué une surestimation des bénéfices et une sous-estimation des risques d'une telle intervention diététique.

IV.1.2. Le cholestérol, un ennemi qui tombe à pic

Les nombreux scandales sanitaires, chimiques et pharmaceutiques nous ont permis au cours des 20 dernières années de sortir d'une vision complotiste de ces questions. Par exemple en se basant sur des documents internes issus du domaine public dans le cas du sucre (86), issus de réquisitions par le FBI pour Monsanto, par des lanceurs d'alerte dans le cas du tabac, par des affaires judiciaires dans le cas de la contamination aux tensioactifs fluorés par la firme DuPont. On sait aujourd'hui grâce à l'ensemble de ces « affaires » comment fonctionnent les entreprises ou multinationales pour échapper aux situations qui peuvent leur faire perdre de l'argent.

Le débat qui démarre dans les années 1950 sur l'impact négatif du sucre sur la santé cardio-vasculaire, va voir s'opposer une association pour la promotion des bienfaits du sucre la *Sugar Research Fondation* (SRF) et des scientifiques qui ont rapidement découvert qu'une consommation importante en sucres simples (notamment glucose et saccharose) avait des conséquences néfastes sur l'incidence des maladies coronariennes (86,87). En 1954 on recherche déjà les facteurs de risque des décès par infarctus du myocarde chez les personnes de moins de quarante ans. Ce qui a amené à se poser la question du rôle du sexe, du taux de cholestérol, de la pression artérielle, de la cigarette, et de l'histoire familiale (24).

Dès 1957, John Yudkin remet en question plusieurs des certitudes qui se dessinent déjà sur le lien entre consommation de graisse, taux de cholestérol et thromboses coronaires (87). Il affirme que certaines des données épidémiologiques ne rentrent pas dans l'hypothèse qui relie consommation de graisse d'un pays et son taux de mortalité par infarctus du myocarde. Nous avons annoté la figure 19 de ce travail pour mettre en lumière une donnée déterminante : il n'y a pas de proportionnalité entre la consommation de graisse d'un pays et cette mortalité. Si l'on observe les données de l'époque entre la France et la Finlande la différence de consommation est minime comparée à la différence de mortalité. Malgré cela ces figures seront reprises pour argumenter ou contre-argumenter, parfois même pour aller dans l'hypothèse inverse de J. Yudkin (88).

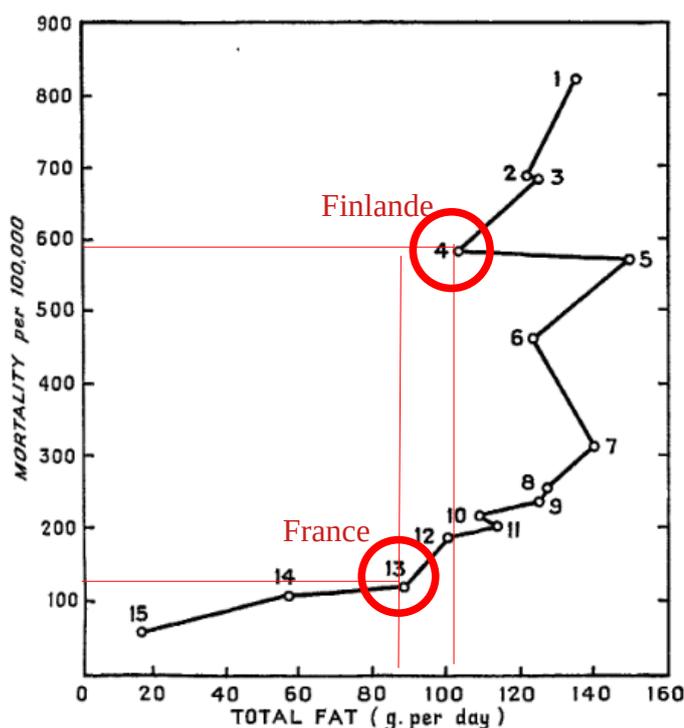


Figure 19 : Mortalité cardio-vasculaire en fonction du pays et de l'apport en graisse totale issue d'une étude de 1957 (87) ; annotée en rouge

- (1) USA, (2) Australie, (3) Canada, (4) Finlande, (5) Nouvelle-Zélande, (6) Royaume-uni, (7) Danemark, (8) Suède, (9) Norvège, (10) Pays-Bas, (11) Suisse, (12) Allemagne de l'ouest, (13) France, (14) Italie, (15) Japon

Il est difficile d'en dire plus à propos de cette étude puisque la déclaration de « mortalité coronaire » n'existe que depuis les années 1920. Il est possible que l'énorme augmentation de la mortalité cardio-vasculaire à partir de cette date soit en partie due à un biais de déclaration. La « mortalité

coronaire » étant probablement plus importante en 1930 que ce que les chiffres disponibles disaient, la variabilité déclarative devant aussi être assez importante en fonction des pays pris en compte.

Malgré cela, on voit bien que dès le début des années 1960 le débat qui nous occupe dans cette thèse est posé. Et si certains chercheurs sont déjà convaincus du lien entre le cholestérol et les maladies cardio-vasculaires, d'autres comme J. Yudkin vont rechercher d'autres explications comme le sucre, les revenus, le temps passé devant la radio ou la télévision, et la consommation de margarine (graisses hydrogénées industriellement).

Face à ce risque de voir le sucre pointé du doigt, la SRF va contre-attaquer en créant des partenariats avec des chercheurs connus pour écrire des articles qui seront fortement lus et cités. Ceci avec comme objectif principal de détourner l'attention vers l'apport en graisse. L'idée est simple, mais très intéressante économiquement : si l'apport en graisse pouvait être diminué de 20 % en termes de calories, alors les industries du sucre pourraient récupérer ce volume calorique tout en permettant « une amélioration immense de la santé générale » (86).

Le défi est de taille pour la SRF, car en 1965 plusieurs études vont suggérer que le taux de glucose dans le sang est un meilleur prédicteur de l'athérosclérose que ne l'est le taux de cholestérol. Le saccharose induirait en effet une hypertriglycéridémie délétère pour les artères. À chaque fois qu'une étude lie sucre et maladies coronariennes, les chercheurs subventionnés par la SRF doivent modifier leur article de *review* pour y intégrer de nouveaux arguments. L'article soutenu par la SRF sort finalement en 1967 dans le *New England Journal of Medicine* (88) et va notamment réutiliser les données de J. Yudkin (87) tout en changeant le mode de présentation (Figures 19 et 20) donnant ainsi l'impression que consommation de graisse saturée et mortalité coronaire forment une exponentielle.

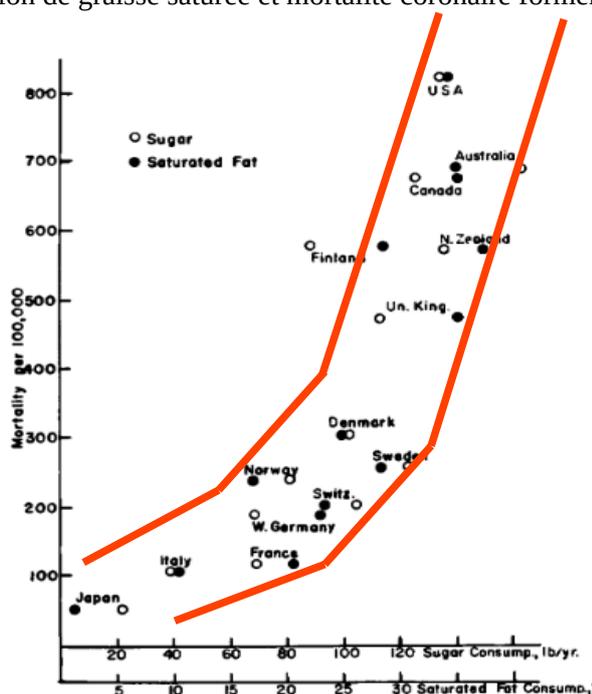


Figure 20 : Données de Yudkin et al. reprises par leurs critiques subventionnées (88). Ici les graisses saturées consommées sont en pourcentage de l'apport calorique total ; Annotée en rouge

L'article répond à la commande de la SRF et tente d'argumenter dans le sens demandé : le sucre (glucose, fructose, saccharose) améliorerait le profil lipidique du sérum et serait donc bon pour la santé cardio-vasculaire. Ce qui donne un article qui élimine les triglycérides comme marqueur de santé cardio-vasculaire pour ne considérer comme valable que le taux de cholestérol (86).

À la vue de ce que le sucre cause comme problème de santé aujourd'hui, il est aisé de voir ici l'argumentation fallacieuse. Mais à l'époque, l'article était écrit de telle façon que l'on ne sait plus quoi penser. De plus le lien avec la SRF n'étant pas déclaré, on ne sait plus qui parle : les chercheurs ou les industries du sucre ?

Grâce à ce détour dans les stratégies d'influence de l'industrie du sucre, nous avons pu comprendre comment la science a pu être manipulée, comment l'opinion a été dirigée vers le cholestérol, et pourquoi il est si difficile d'avoir un débat clair sur le sujet. Toute implication de sociétés commerciales dans le débat ne fait que le brouiller et le complexifier. C'est la raison pour laquelle ces études antérieures à 1960 sont si déterminantes : elles montrent les chemins qui auraient pu être pris avant que l'intérêt économique ne s'en mêle. Si le documentaire d'Anne Georget nous amène si loin dans le temps c'est pour retrouver la clarté scientifique initiale et faire la part des conflits d'intérêts (économiques, scientifiques, stratégiques nationaux).

IV.1.3. L'homocystéine, un coupable dérangeant ?

En 1975, Kilmer McCully publie ses recherches sur une potentielle origine inattendue de l'athérosclérose : l'homocystéine. Dans la méthode consistant à nourrir des lapins avec des mélanges renforcés pour voir l'effet de ces régimes, ceux contenant des doses importantes de méthionine ou d'homocystéine provoquaient des thromboses et des embolies pulmonaires (89). K. McCully tente alors de proposer un mécanisme différent pour la formation des plaques d'athérome ce qui conduira rapidement et injustement à sa mise à l'écart en 1979 avant d'être réhabilité 20 ans plus tard (90). Cette ostracisation est celle d'une voix dissonante de la théorie dominante selon laquelle le cholestérol est le responsable des maladies coronariennes. En osant sortir du tout-cholestérol, il perdit ses financements, se retrouva dans un sous-sol, et quitta rapidement sa carrière à l'école médicale de Harvard. La réaction de ceux qui croyaient dans l'hypothèse du cholestérol a été intense et rapide.

Tout démarre de l'observation d'un lien familial chez des enfants très jeunes subissant des crises cardiaques avant l'âge de 10 ans et dont les artères ressemblent à celles de personnes âgées. K. McCully découvre alors qu'il existe une corrélation forte entre le taux d'homocystéine et la genèse de l'athérosclérose. Il a fallu attendre les années 1990 pour que ses observations soient confirmées par de nombreuses autres études.

L'homocystéinurie est aujourd'hui une maladie génétique orpheline reconnue, due à un déficit en enzymes essentielles à son élimination. Une élévation du taux sérique d'homocystéine est aussi retrouvée, même si de façon moins importante, chez les fumeurs de cigarettes. De même lors de la consommation excessive de protéines riches en méthionine (notamment les viandes rouges) quand elle est plus ou moins associée à un manque de consommation de vitamine B6, B9 ou B12 mimant alors le mécanisme impliqué dans l'homocystéinurie (que nous ne détaillerons pas ici volontairement par souci de simplicité) (91). Cette situation correspond par exemple à la consommation importante de viande rouge avec de la nourriture industrialisée contenant peu de vitamines B. Enfin le taux d'homocystéine augmente progressivement avec l'âge.

L'élévation du taux sérique d'homocystéine pourrait donc être une piste dans l'athérogenèse qui serait liée à la modification de l'équilibre oxydant/antioxydant au détriment des cellules endothéliales, provoquant une augmentation de l'oxydation du LDL-Cholestérol participant à la formation des plaques d'athérome. La concentration augmentée en homocystéine serait aussi associée à l'augmentation de la réaction inflammatoire impliquant : macrophages, cellules musculaires lisses et l'endothélium ; tous trois nécessaires aux phases initiales de l'athérogenèse (91). Par ailleurs, la création d'un environnement oxydatif réduirait la résistance des artères aux stress, notamment en diminuant les capacités antioxydantes naturelles des cellules. Les radicaux libres générés en présence d'homocystéine seraient de plus responsables d'une dysfonction endothéliale.

Par son caractère divergent, la théorie de l'homocystéine comme point de départ de l'athérogenèse a d'abord été violemment rejetée par les tenants du cholestérol comme « boucheur d'artère ». La reconnaissance de l'homocystéinurie puis la compréhension moléculaire du rôle de l'homocystéine ont donné une place à cette théorie sans qu'elle ne s'intègre réellement dans la physiopathologie de l'athérogenèse (92). Pourtant une hyperhomocystéinémie légère à modérée semblerait être un facteur de risque causal de l'athérosclérose (91). Elle augmenterait la coagulation intra-artérielle, ce qui aggraverait le risque de thromboses induites dans les pathologies athérosclérotiques. De plus elle participerait à la diminution de la fonction endothéliale, diminuant par là, la capacité des artères à s'adapter à la diminution du flux sanguin provoquée par les plaques d'athérome (93).

IV.1.4. Le paradoxe des tribus Maasäi

De 1964 à 1977 George Mann, qui participera plus tard à l'étude Framingham, publie des études sur les tribus Maasäi (82,94). Il avait été remarqué dans les années 1930 que ces tribus du Kenya avaient une alimentation extrêmement riche en graisses saturées issues de la viande, du sang des animaux et du lait. La classe des guerriers ne consommait pas de légumes et si l'on appliquait les observations faites aux États-Unis sur cette population, elle devrait être très touchée par des lésions athérosclérotiques, avec un taux de cholestérol très élevé et une mortalité cardio-vasculaire importante. Or l'hypothèse d'analogie ne se vérifiait pas : on ne retrouvait pas d'hypertension ni de signes cliniques impliquant la présence d'athérosclérose. Des observations similaires avaient été réalisées dans les villages de montagne en Suisse, avec la même dissociation entre alimentation riche et absence de pathologies liées à l'athérosclérose.

En 1964 lorsqu'il publie ses premiers résultats c'est donc tout le contraire de l'hypothèse américaine qu'il observe et mesure à l'aide d'une clinique mobile (94). Il va comparer ses résultats à ceux de noir-américains des bases militaires et retrouver les éléments suivants :

1. le poids moyen ne dépasse jamais $61 \pm 1,2$ kg pour une taille moyenne de $1,73 \pm 0,27$ m ;
2. chez les 25-55 ans, la tension artérielle systolique se situe quasiment toujours entre 100 et 150 avec un maximum de personnes entre 110 et 140. Seul 6 des 436 Maasäi ont plus de 160 et seulement chez les plus de 44 ans ;
3. le taux sérique de cholestérol total est en moyenne inférieur de 40 % à celui des états-unis pris pour référence, et inférieur de 30 % à celui des tribus pastorales proches.

Ainsi la consommation importante en graisse et protéine ne modifierait pas l'équilibre pondéral, la cholestérolémie totale et la tension artérielle dans ces populations. De même, les ECG réalisés ne correspondaient absolument pas à ceux des états-unis de plus de 30 ans pris en comparaison. Il faut néanmoins observer que très peu de Maasäi dépassent 55 ans (seulement 3 retrouvés pour l'étude). De plus, la sélection naturelle a modifié les représentations des personnes malades par l'absence de soins médicaux disponibles à l'époque.

Cette étude de 1964 pose donc la question de savoir si les Maasäi avaient un mécanisme de protection ou si les certitudes scientifiques se trompaient sur le lien entre graisses saturées absorbées et athérosclérose. Bien que pionnière, trop de questions restaient à résoudre dans cette étude qui amena ultérieurement G. Mann à réaliser des autopsies sur 50 Maasäi décédés pour comprendre pourquoi aucune pathologie athérosclérotique n'était visible dans cette population.

En 1972 il publie donc ses nouvelles observations, à savoir que l'on retrouve bien des lésions athérosclérotiques aortiques et coronaires comparables à celles observées chez des états-unis âgés (95). Mais contrairement à ces derniers, l'élargissement des vaisseaux compense la diminution du flux et il retrouve très peu de lésions avancées. En effet, contrairement aux états-unis pris en contrôle, ces lésions athérosclérotiques des Maasäi montrent que lorsqu'une plaque d'athérome commence à se

former, elle est rapidement recouverte d'une chape fibreuse qui se calcifie ce qui stabilise les lésions et bloque leur progression.

George Mann, après de nombreuses années d'études des Maasaï, en vient à la conclusion que ce serait le manque d'activité physique plutôt que la consommation de cholestérol le problème. À partir de l'initiation et durant les 15 années de leur vie de guerrier, on retrouve chez eux des taux sériques de cholestérol les plus bas dans toutes les tribus malgré une alimentation exclusive à base de viande et de lait durant cette période. C'est une des raisons pour lesquelles dans un article justement nommé « *Diet-Heart : End of an Era* » en 1977 il remet entièrement en question l'utilité des régimes pour lutter contre l'épidémie de maladies coronaires (82). Pour lui deux éléments disqualifient ces « régimes pour le cœur » :

1. ayant participé à l'étude Framingham (pour rappel détaillée p.30), il a observé qu'il n'y avait aucune relation entre les habitudes alimentaires de l'époque et la cholestérolémie (et d'ajouter « plus les essais cliniques sont bien conçus et moins les interventions sur le régime alimentaire semblent fonctionner ») ;
2. pour lui les médicaments de l'époque (fibrates et résines échangeuses d'ions) avaient un impact deux fois plus efficace sur la baisse de cholestérol que les régimes, or ces médicaments ne montraient pas de diminution de la mortalité : « si les médicaments n'aidaient pas, les régimes avaient peu de chances de le faire non plus ».

Ancel Keys est ici directement visé comme ayant grandement exagéré l'importance de l'alimentation en graisse et les régimes qui visent à diminuer leur absorption. Il remet en question son étude fondatrice dite « des 7 pays », jugeant l'interprétation de A. Keys comme étant « naïve au point d'être prise en exemple dans les salles de classe ». Pour G. Mann la « *diet-heart hypothesis* » a été une errance qui n'a plus de base scientifique solide.

IV.1.5. L'étude dite des « sept pays »

Analyser objectivement les études de cohortes sur 7 pays réalisées par Ancel Keys est quasiment impossible, tant ces travaux ont créé la controverse et tant la volonté de convaincre a biaisé le débat (on retrouve même un site internet dédié à ces études pour en assurer l'héritage). Pour autant sa place historique est centrale, car elle donne à analyser de nombreuses corrélations mathématiques entre des facteurs de risque et la mortalité cardio-vasculaire (96). Le nombre d'articles publiés ainsi que la quantité de travail réalisé ne doit pas effacer la difficulté à interpréter correctement tous les résultats fournis au fur et à mesure des années par A. Keys et ses soutiens.

L'ambition était immense, mais se confronte mal aux biais extrêmement nombreux qui parcourent ces travaux : compare-t-on ce qui est comparable ? Pour ne prendre qu'un seul exemple parmi tant d'autres, que met-on derrière le terme « acides gras saturés » ? À cette époque la source est très différente entre la France (beurre, crème, fromage) et les États-Unis qui durcissent les huiles végétales par hydrogénation pour obtenir de la margarine. Or l'hydrogénation par fortes température et pression en présence de nickel va aussi produire des acides gras *trans* d'origine technologique associés à un risque accru d'évènement cardio-vasculaire selon l'ANSES (97). Dans cet exemple, nous avons donc la comparaison de la mortalité cardio-vasculaire en fonction de la consommation d'acides gras saturés entre plusieurs pays, sans que la valeur qualitative de ceux-ci ne soit isolée. À travers cet exemple, on peut comprendre la difficulté de s'appuyer sur les corrélations réalisées par A. Keys : si pour chaque calcul un certain nombre de paramètres significatifs varient entre les cohortes, alors le résultat ne permet pas de trancher sur le lien de causalité.

Un des plus célèbres résultats de l'étude des 7 pays est le graphique (Figure 21) relatant la mortalité cardio-vasculaire en fonction du taux sérique de cholestérol total repris en 1995 après une analyse du suivi sur 25 ans (98).

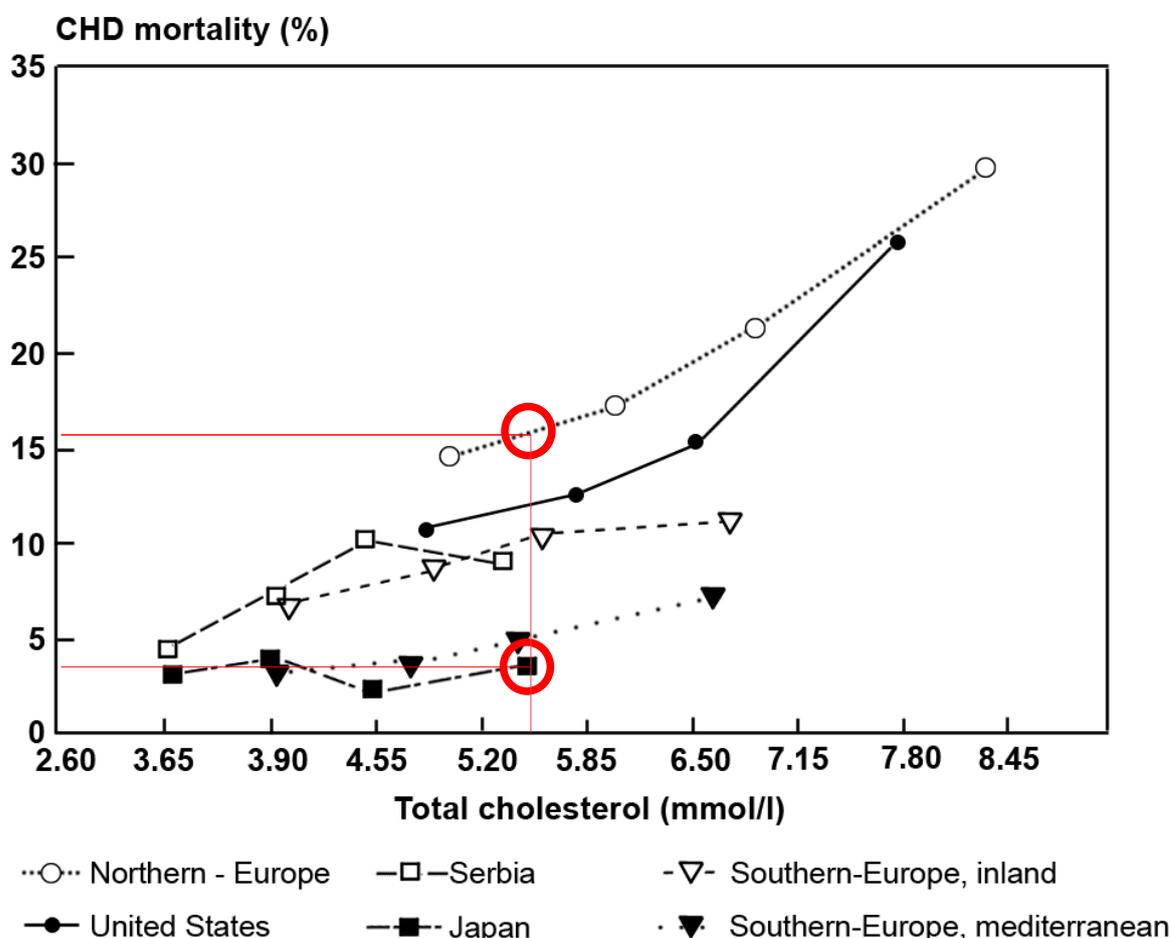


Figure 21 : Résultat le plus repris de l'étude dite des 7 pays (98,176) ; Annoté en rouge

Ce graphique pose de grosses interrogations depuis le début, car le niveau de risque varie très différemment en fonction des cohortes des pays étudiés de l'avis même de l'équipe qui a créé ce graphique. Ainsi pour un taux de cholestérol total autour de 5,45 mmol/L (2,11 g/L), la mortalité cardio-vasculaire varie de 4 % au Japon à 12 % aux États-Unis et même 15 % en Europe du Nord. Du simple au double pour un même taux de cholestérol. On retrouve donc la même problématique rencontrée par J. Yudkin en 1957 (Figure 19) malgré l'ajustement des données par la tension artérielle et le fait de fumer. Ce graphique a été repris en l'état dans les recommandations 2012 de l'ESC pour souligner le problème majeur que constituent les variables inconnues : qu'est-ce qui fait varier le taux de mortalité cardio-vasculaire à cholestérol total identique (99) ? Une des hypothèses avancées est le « régime méditerranéen » constitué de fruits, légumes, farines complètes, poisson, huiles insaturées dont celle d'olive, peu d'alcool, de viande rouge et de laitages. Cependant cette recommandation s'appuie toujours sur la notion de régime « bon pour le cœur » dont nous avons dit déjà dans cette thèse en quoi elle est contestée.

De nombreuses critiques utilisent ce graphique pour expliquer que le taux de cholestérol ne change rien à la mortalité (1,3). De leur point de vue une mortalité cardio-vasculaire stable à cholestérol augmenté au Japon, ainsi que des mortalités qui apparaissent déconnectées du taux de cholestérol dans différentes cohortes suffisent à invalider le cholestérol comme agent causal de l'athérosclérose.

L'étude des 7 pays a probablement voulu trop démontrer et trop convaincre. Elle a permis à beaucoup de médecins et chercheurs de se poser de nombreuses questions importantes (notamment autour de la cigarette et de la tension artérielle). Mais à trop vouloir trouver l'élément ultime causal de l'athérosclérose, elle a surtout créé de la polémique. Alors qu'à l'origine elle participait au débat, sa place dans l'argumentation semble avoir pris une place disproportionnée délétère au progrès scientifique.

IV.1.6. *The International Network of Cholesterol Sceptics (THINCS)*

Dans son documentaire, Anne Georget donne la parole à un des membres du THINCS (1). Cette association d'une centaine de membres a publié un livre au titre évocateur « Le gras et le cholestérol ne causent pas de crise cardiaque, et les statines ne sont pas la solution » (100). Leur objectif est de démonter la logique, graisse alimentaire → cholestérol élevé → crise cardiaque, qu'ils estiment injustement répétée en boucle depuis les années 1970 au point d'être entrée dans l'inconscient de tous les soignants et patients. Face à cette logique (déjà remise en cause par J. Yudkin et G. Mann comme nous l'avons vu) qui a infusé toutes les politiques de santé publique depuis, le THINCS veut expliquer comment la science s'est trompée. Par exemple :

- nourrir des lapins herbivores avec du cholestérol pour créer des plaques d'athérome est un non-sens, de plus les résultats sur des carnivores n'ont pas permis de transposer ces résultats ;
- pourquoi A. Keys n'a gardé que 7 pays alors qu'il y avait des résultats pour 22 sachant que la France était un gros consommateur de graisse saturée avec peu de maladies coronariennes ?
- le manque de place laissé aux autres recherches et notamment le sucre ;
- prendre le taux sérique de cholestérol total ne fait plus sens depuis qu'on a réussi à séparer les différentes lipoprotéines entre LDL, VLDL, et HDL-Cholestérol. Or les corrélations étaient souvent réalisées sur le cholestérol total ce qui donnerait des résultats ininterprétables ;
- trop d'intérêts économiques sont en jeu dans les essais sur l'abaissement du risque cardio-vasculaire par les statines, ce qui fausserait forcément ces études.

Ce livre cherche lui aussi à convaincre et si on ne sait plus qui croire au bout d'un certain nombre de pages, leur travail a été assez sérieux pour ouvrir une brèche et permettre à d'autres travaux d'émerger (101). Pour eux, l'athérosclérose est une maladie à la genèse complexe qui ne saurait être expliquée par un seul paramètre.

IV.1.7. La critique de Michel de Lorgeril

Michel de Lorgeril est un cardiologue chercheur au CNRS, auteur prolifique devenu polémique avec ses livres sur le cholestérol puis la série sur les risques de la vaccination. La tendance à aborder ces problématiques sous l'angle polémique (*Dites à votre médecin que le cholestérol est innocent il vous soignera sans médicament*, titre de son livre en 2007), doit nous inciter à la prudence et ne pas prendre des assertions pour des vérités. C'est une des raisons qui rendent si complexe l'analyse du débat autour du cholestérol et des statines : chaque partie du débat a tendance à exposer des arguments d'autorité, ce qui impose la croyance ou non, car ils sont souvent difficiles à vérifier (102,103). Nous nous sommes donc appuyés sur les articles publiés en tant que chercheur et non sur ses livres écrits en son nom propre.

En 1999 M. de Lorgeril semble encore confiant dans la nécessité de diminuer le cholestérol sérique de ses patients. Il cherche à comprendre si des mécanismes indépendants du cholestérol sont en jeu, ce qui expliquerait pourquoi les patients traités par statines ou par fibrates ne voyaient pas leur risque cardio-vasculaire diminuer franchement (104). Il cite par exemple l'atorvastatine qui augmenterait la concentration sanguine de fibrinogène pro-emboligène et tente de montrer que le fénofibrate

contrairement à la simvastatine serait responsable d'une augmentation du taux d'homocystéine pro-athéromateuse. Et de conclure à l'époque, que l'absence d'augmentation de l'homocystéine sérique lors de traitement par simvastatine, expliquerait son efficacité dans la lutte contre les maladies coronariennes.

En 2006 le changement de pied est important, mais franc lorsqu'il demande si « la diminution du cholestérol entraîne-t-elle moins de morts brutales d'origine cardiaque ? » (105). Le ton est offensif et il développe un élément important de son argumentation, à savoir que le choix des chiffres à analyser définirait la pertinence d'une étude clinique. Pour lui, seul l'effet sur la mortalité cardio-vasculaire et totale devrait constituer les critères d'évaluation principaux d'une étude. Les effets indésirables à court et long terme des traitements contre les maladies coronariennes seraient aussi susceptibles d'annuler tout ou partie des bénéfices de ces traitements. La mort brutale d'origine cardiaque est définie par le fait de décéder avant ou dans le service des urgences, ce qui représentait à l'époque 75 % de la mortalité cardiaque aux États-Unis. Or selon sa bibliographie, ces décès brutaux seraient déterminés avant tout par le diabète et la consommation de tabac chez les femmes, et non par un taux sérique important en cholestérol dans la population générale. Ce en quoi l'outil SCORE2 que nous avons présenté dans la première partie de cette thèse semble lui donner en partie raison, le cholestérol étant dans cet outil un facteur aggravant des personnes atteintes de plusieurs facteurs de risque déjà présents.

Une des problématiques qui sera rapidement prise en compte en France, est la différence entre prévention primaire et secondaire. Quand M. de Lorgeril parle de « population générale », il parle de prévention primaire, c'est-à-dire l'effet de la diminution de cholestérol sur une population non malade présentant une hypercholestérolémie. La HAS n'a pas tranché cette question depuis l'abrogation de ses recommandations en 2018, mais semble privilégier davantage la prise en compte d'un risque cardio-vasculaire global dont la dyslipidémie n'est pas le centre (19). Dans le cadre de la prévention secondaire, c'est-à-dire l'effet de la diminution du cholestérol sur une population ayant des maladies cardio-vasculaires, il cite une méta-analyse de 13 études ne retrouvant aucune diminution de la mortalité totale chez les femmes traitées (106). Serait retrouvée par contre une diminution de la mortalité d'origine coronaire, ce qui impliquerait une augmentation d'autres causes de mortalités sans que l'on sache lesquelles (105). La liste des essais cliniques analysés est importante, mais ne semble pas permettre de faire apparaître de diminution de la mortalité totale, même si dans certains cas la mortalité cardio-vasculaire ou d'origine coronaire peut diminuer légèrement en risque relatif.

En 2010, tout en continuant à travailler activement sur le « régime méditerranéen », M. de Lorgeril va publier une remise en question de l'essai JUPITER. Cette étude publiée en 2008 par Paul Ridker est surprenante parce qu'elle a cherché à traiter par rosuvastatine des patients non identifiés comme étant à risque par les recommandations officielles (cholestérol dans la normale par exemple). Au contraire, l'étude estimait à risque des patients présentant une élévation de la CRP ultra-sensible, un marqueur biologique de l'inflammation considéré par aspécifique (107). Autrement dit l'essai JUPITER cherchait à démontrer pour une statine un effet indépendant de la baisse du cholestérol, donc du mécanisme d'action principal, en prévention primaire. Pour mieux comprendre ce choix, il est nécessaire de savoir que P. Ridker possède les droits de brevet sur l'utilisation de la CRP ultrasensible dans l'évaluation du risque cardio-vasculaire.

Un an après l'étude, P. Ridker se trouve obligé de publier un commentaire où il affirme que « les données de l'essai JUPITER mettent fin à la controverse pour savoir si le traitement par statine est efficace sur la mortalité toutes causes » (107). Un espoir vite déçu puisque dans ce commentaire, une des figures de l'article initial a été remplacée : elle donnait selon M. de Lorgeril, l'impression que la mortalité toutes causes placebo ou rosuvastatine, se rejoindraient si l'étude avait été plus longue (4).

Il faut y regarder de très près pour comprendre la modification d'image entre l'article initial de 2008 et la mise au point de 2009 : dans la première l'échelle de temps va jusqu'à 5 ans alors que dans la deuxième elle s'arrête à 4 ans ce qui permet de masquer le moment où la mortalité traité/non traité se rejoignent (pour des raisons de droit à l'image, nous n'avons pas pu reproduire ces figures). Il est clair que si l'on ne sait pas où regarder, on ne le voit pas et on est au contraire impressionné de la puissance des résultats d'efficacité de cette étude JUPITER.

Le fait que P. Ridker ait eu besoin de répondre aux critiques sur l'essai qu'il a analysé est déjà un signe du sérieux des contradicteurs, qui ne sont pas cités, mais qui devaient être suffisamment nombreux et importants pour nécessiter une mise au point. La plus grande critique émise a été l'arrêt précoce de l'essai JUPITER puisque si des patients ont été suivis pendant 5 ans maximum, le suivi médian n'a été que de 2 ans. Un temps jugé insuffisant pour pouvoir observer un effet négatif sur la mortalité totale, les statines faisant partie des traitements chroniques pris sur des dizaines d'années.

Mais surtout M. de Lorgeril tente d'expliquer la difficulté de lire des études comme JUPITER quand on n'en a pas l'habitude. Et cela peut rapidement devenir très technique, car il cherche à savoir si le critère d'évaluation principal de l'essai, à savoir les événements cardio-vasculaires majeurs, n'est pas trop composite. C'est à dire composé d'éléments objectifs (infarctus du myocarde) et de décisions médicales subjectives (admission hospitalière), pouvant être influencés par l'appréciation des médecins impliqués. Pour lui il aurait été plus intéressant de se concentrer sur les infarctus de myocarde mortels ou non et sur les AVC, deux chiffres qui sont objectifs et moins sensibles à la subjectivité. Ces données font partie des critères d'évaluation secondaires qui détaillent chaque sous-ensemble du critère primaire. Il pointe aussi le manque de données sur la mortalité cardio-vasculaire qui oblige à faire les calculs soit même (tableau XVI). Or ces calculs apportent selon lui une information très importante : il n'y a pas de différence de mortalité cardio-vasculaire entre le groupe traité et le groupe placebo. La conclusion qu'il tire de ce calcul est que l'étude a été arrêtée trop tôt et ne permet pas de savoir si la forte diminution des événements cardio-vasculaires observée sous rosuvastatine aurait permis une baisse de la mortalité cardio-vasculaire à moyen et long terme.

Tableau XVI : Calcul de la mortalité cardio-vasculaire dans l'essai JUPITER (4)

Critère d'évaluation secondaire	JUPITER	Mortalité calculée	JUPITER	Mortalité calculée
	Rosuvastatine		Placebo	
Infarctus du myocarde non mortel	22	31-22	62	68-62
Infarctus du myocarde (tous)	31	= 9	68	= 6
AVC non mortel	30	33-30	58	64-58
AVC (tous)	33	= 3	64	= 6
Mortalité cardio-vasculaire totale calculée par Michel de Lorgeril (4)		12		12

Enfin, un élément qui pose beaucoup question selon lui est le ratio entre infarctus du myocarde non mortel et ceux entraînant le décès, notamment dans le groupe placebo : 6/68 soit 8,8 % ce qui représenterait une mortalité très faible due à l'infarctus du myocarde (celle sous rosuvastatine est ici de 29 % des infarctus totaux). Or les statistiques de l'Organisation Mondiale de la Santé ne donneraient jamais moins de 40 % de mortalité due à un infarctus du myocarde (avant l'hôpital et

jusqu'aux 4 semaines qui suivent). La différence du ratio de mortalité calculée ici serait significative ($p < 0,01$) entre groupe traité et placebo. Pourtant ce qui pose un problème majeur est le taux de mortalité qui serait 3 fois plus important dans le groupe traité par statine (nombre de morts plus important pour un effectif divisé par 2 environ dans le groupe rosuvastatine). Se basant sur ces calculs, sur la comparaison avec d'autres essais cliniques similaires et sur les divergences de mortalité dans le groupe placebo par rapport aux statistiques communément admises, M. de Lorgeril dénonce donc un gros problème méthodologique pour l'étude JUPITER.

Rapporté aux conflits d'intérêts de P. Ridker, à savoir sa rémunération comme expert pour le laboratoire ayant mis sur le marché la rosuvastatine et ayant payé pour l'essai JUPITER, on comprend mieux pourquoi cette étude a suscité la controverse.

Revenant sur sa critique de l'essai JUPITER, M. de Lorgeril parle de « la plus énorme arnaque de la médecine scientifique » destinée à justifier la mise sur le marché de la rosuvastatine après plusieurs essais négatifs (108). Les enjeux économiques étant importants après la frayeur causée par l'essai ENHANCE (détaillé p.82), qui imposa la nécessité de prouver un effet clinique et pas seulement biologique (baisse du LDL-Cholestérol par exemple) pour convaincre les instances de régulations du médicament. Pour justifier son utilisation du mot « arnaque », M. de Lorgeril va réutiliser les arguments qu'il a publiés en 2010, mais sans le filtre nécessaire à la publication dans une revue scientifique. Les mots utilisés sous-entendent une volonté de cacher la vérité : « essai [...] stoppé [...] contraire aux bonnes pratiques cliniques », « chiffres de la mortalité cardio-vasculaire étaient masqués », « les chiffres présentés étaient cliniquement impossibles », « courbes de mortalité [...] grossièrement falsifiées ». Il revient à cette occasion sur l'impact dans le débat de son travail en 2010, mais souligne ne jamais avoir obtenu de réponse argumentée et ne pas avoir été le seul à avoir souligné les « malfaçons » répétées de JUPITER. Cette attitude à la fois très rigoureuse dans ses écrits professionnels et très polémique dans ses écrits en nom propre, lui vaut le rejet d'une partie de l'opinion médicale. Cela ne remet pas en cause pour autant la pertinence de ses remarques et son travail sur le régime méditerranéen.

IV.1.8. Le régime méditerranéen

Le régime méditerranéen est le pendant positif de la critique que fait Michel de Lorgeril des statines. Il correspond à l'essentiel de son travail pendant plusieurs années, l'objectif étant de proposer des changements alimentaires réellement efficaces sur la mortalité cardio-vasculaire. La question initiale posée peut être résumée par la simple phrase : « qu'est-ce que mangent les gens qui ne font pas d'infarctus » (1) ?

L'étude des 7 pays soulevait un problème au sujet des pays d'Europe du Sud dont la France (99) : pourquoi ces pays ont-ils si peu de mortalité cardio-vasculaire pour un taux de cholestérol aussi élevé que dans les pays d'Europe du Nord ? Très vite la notion d'un régime alimentaire protecteur sans pour autant modifier le taux sérique de cholestérol a fait son chemin.

Dans un article de 1999 qui fut beaucoup cité et repris, M. de Lorgeril va présenter les résultats d'une étude réalisée à Lyon dans le cadre de la prévention secondaire post-infarctus du myocarde (109). Les patients sont suivis pendant 4 ans à travers plusieurs critères d'évaluation, dont certains composites comme ceux qu'il critiquera en 2010 (probablement de par sa propre expérience). L'objectif n'est pas la diminution du taux sérique de cholestérol, mais de voir l'effet d'un régime de type méditerranéen après un premier infarctus du myocarde (résultats synthétisés dans le tableau XVII).

Tableau XVII : principaux résultats de l'étude clinique sur le régime méditerranéen réalisé à Lyon dans le cadre d'une prévention secondaire post-infarctus du myocarde (109)

	Groupe contrôle (204 patients)	Régime méditerranéen (219 patients)	Différence
Mortalité d'origine cardiaque	19	6	- 13**
Infarctus du myocarde	25	8	- 17 ^Ø
Mortalité toutes causes	24	14	- 10*
AVC	4	0	- 4 ^Ø
Taux de cholestérol total (g/L)	2,39 (± 0,40)	2,40 (± 0,41)	
LDL-Cholestérol (g/L)	1,64 (± 0,38)	1,61 (± 0,36)	
Traitement hypolipémiant déjà présent	34 %	26,5 %	

Ø : significativité inconnue ;

* : différence moyennement significative ($p \leq 0,05$) ;

** : différence significative ($p \leq 0,01$)

Ce type de régime, nommé et construit à partir des produits consommés en Crète avant l'arrivée de la nourriture industrielle, a été résumé pour l'étude par une part de l'apport énergétique total de :

- moins de 31 % de l'absorption en calories sous forme de graisses ;
- autour de 8 % d'acides gras saturés ;
- moins de 4 % d'acide linoléique (oméga 6) ;
- plus de 0,8 % d'acide alpha-linoléique (oméga 3).

Une utilisation extensive de l'huile d'olive comme source principale d'acides gras était recommandée pour atteindre ces chiffres. Cette étude a montré des différences significatives dans la mortalité cardio-vasculaire sans modification majeure du taux sérique de cholestérol (total, LDL-Cholestérol, HDL-Cholestérol). Il faut cependant garder à l'esprit que dans les deux groupes, au moins 85 % des patients étaient déjà traités par anti-agrégant plaquettaire ou par anticoagulant.

Cette étude reste citée avec d'autres articles, parmi les modifications hygiéno-diététiques pour améliorer les risques cardio-vasculaires, dans les recommandations 2019 de l'ESC en cas de dyslipidémie (15). Les personnes suivant une alimentation de type méditerranéenne à base d'huile d'olive vierge ou de graines oléagineuses auraient autour de 30 % de diminution de l'incidence d'évènements cardio-vasculaires comparé à un régime pauvre en lipide. Il est donc recommandé en complément de suivre une alimentation pauvre en graisses saturées, et davantage à base de produits non raffinés, de végétaux, de fruits et de poissons.

Un outil de mesure a été créé par l'assurance maladie au Royaume-Uni à partir des recommandations du *National Institute for health and Care Excellence* (NICE) l'équivalent anglais de la HAS, pour aider à la prise en charge des patients nécessitant de passer sous ce type d'alimentation (110). Le tableau XVIII reprend une partie de cet outil pour en comprendre la logique. Dans l'outil original, chaque choix nutritionnel est accompagné de conseils pour mieux les comprendre.

Tableau XVIII : extrait de l'outil d'évaluation de la mise en œuvre du régime méditerranéen traduit de l'anglais (110)

Question	Choix nutritionnel à discuter (si réponse négative)
L'huile d'olive est-elle votre source de graisse principale pour cuisiner ?	Choisir des graisses plus saines
Consommez-vous plus de 4 cuillères à soupe d'huile d'olive par jour ?	Consommer des graisses de qualité est meilleur que de consommer peu de graisses
Consommez-vous plus de 2 portions (200 g/portion) de légumes par jour ?	Manger beaucoup de fruits et légumes
Consommez-vous plus de 3 portions (80 g/portion) de fruits par jour ?	
Consommez-vous au moins 3 portions (100-150 g) de poisson ou de produits de la mer chaque semaine ?	Manger plus de poisson blanc et de poissons gras
Consommez-vous moins de 1 portion (100-150 g) de viande rouge / hamburger / autre produit à base de viande chaque jour ?	Choisissez les viandes maigres et prenez en compte la méthode de cuisson
[...] (14 lignes au total dans l'outil initial)	
Total des oui et des non	Conclusions et conseils d'amélioration

Considéré désormais comme le modèle d'une alimentation favorable pour la santé et la qualité de vie, le régime méditerranéen issu à l'origine de l'étude des 7 pays est un des socles pour la prévention des maladies cardio-vasculaires à chaque fois qu'il s'agit de recommander une modification alimentaire (43,111,112). Cependant si ses bienfaits sont désormais plutôt bien établis grâce à des scores comme celui présenté ci-dessus, l'observance de telles modifications fait encore débat notamment si on se place du point de vue de l'interaction des aliments entre eux et non uniquement du point de vue des catégories nutritionnelles (111). Par exemple, les essais cliniques sur l'apport uniquement d'oméga-3 ont été décevants et la prise médicale de tels compléments serait même une source de fibrillations auriculaires et flutters (113).

Dans une méta-analyse de 2008 fréquemment citée (111), l'adhésion au régime méditerranéen a été calculée à l'aide d'un outil de mesure permettant de prendre en compte les variations des 12 études utilisées. Grâce à cela il a été conclu que si les modifications alimentaires de type méditerranéen sont associées à une baisse de la mortalité cardio-vasculaire et générale, cette baisse est plus importante si l'observance de ce régime est forte. Une augmentation de 2 points dans le score d'adhésion au régime (sur une échelle de 0 à 9), provoquerait une diminution de 9 % de la mortalité cardio-vasculaire et générale pour un suivi médian de 8 années.

Si ces résultats sont aujourd'hui clairement établis, le risque de biais reste important. Une étude importante de 2013 qui analysait l'intérêt de telles habitudes alimentaires en prévention primaire a dû être retirée en 2018 pour défaut de répartition aléatoire entre les groupes testés (112). Si la conclusion de 2018 reste la même, elle a permis de vérifier si des différences dans les modes de vie n'avaient pas biaisés les résultats attribués au régime méditerranéen.

En dehors des paramètres contrôlés d'une étude clinique, il est maintenant reconnu que des paramètres tels que conditions socio-économiques, obésité, activités sportives et qualité alimentaire sont reliés (43). Gardons à l'esprit que le lien entre activité physique volontaire et soucis de son alimentation

peut être un biais important : les personnes qui font attention à leur alimentation sont aussi celles qui s'astreignent le plus à un exercice physique régulier.

IV.1.9. Conclusions sur le documentaire de Anne Georget

Il est difficile de savoir qui s'exprime du point de vue de la science et qui tord la science pour qu'elle colle à son discours. Nous avons donc confronté les points de vue exprimés dans le documentaire « Cholestérol, le grand bluff » avec les articles publiés à l'époque et depuis. Nous sommes arrivés à la conclusion que le documentaire est bien basé sur des recherches scientifiques publiées pour sa partie sur le cholestérol. Nous sommes plus mesurés sur les conclusions à donner à celles-ci, car contrairement au THINCS nous estimons que le cholestérol reste un facteur de risque à prendre en compte comme le SCORE2 le fait, notamment quand il atteint un niveau important. Un facteur parmi d'autres cependant, et non l'alpha et l'oméga de la lutte contre l'athérosclérose.

Notre attention a été attirée par certaines oppositions non soulevées dans le documentaire à savoir entre G. Mann qui explique qu'il n'existe pas de régime bon pour le cœur, et la mise en avant du régime méditerranéen par M. de Lorgeril. On peut cependant se risquer à synthétiser le travail de G. Mann pour prouver que l'activité physique pourrait venir à bout du risque d'une alimentation jugée pro-athérogène, alors que M. de Lorgeril voulait démontrer qu'à activité physique similaire une alimentation de type méditerranéen était protectrice dans l'évolution de l'athérosclérose. Ces deux axes de recherche ne sont pas exclusifs ni antinomiques.

Ce documentaire a enfin pour force de rappeler que lorsque des enjeux financiers sont en jeu, les intérêts objectifs divergent. Pour vendre un médicament contre le cholestérol, il faut prouver que c'est indispensable. Pour savoir la place réelle du cholestérol dans l'athérogenèse on ne peut compter que sur la recherche sans but lucratif à majorité publique. Nous estimons qu'il est indispensable de ne pas confondre les deux (114) : n'attendons pas d'un laboratoire pharmaceutique qu'il dénonce l'absence d'effet de son médicament ou que l'effet biologique de son médicament n'apporte pas d'amélioration clinique. Ce n'est pas dans son intérêt. Comprendre le rôle du cholestérol dans l'athérosclérose ou au contraire son rôle secondaire en arrière-plan de la photographie est de l'intérêt du patient et donc de la recherche libre des pressions financières.

IV.2. Critiques sur les résultats des essais cliniques

En 2013, Philippe Even a publié un livre remettant en cause le cholestérol comme élément athérogène au titre évocateur « La vérité sur le cholestérol » (3).

Il fut professeur de médecine et ancien doyen de la faculté de Paris-Neker. Connu pour son approche provocatrice des problèmes auxquels il se confronte, il a ligué contre lui une partie de la communauté médicale en publiant avec Bernard Debré le *Guide des 4 000 médicaments utiles, inutiles ou dangereux*. Il sera radié de l'ordre des médecins en 2016 non pour ses idées, mais pour son manque de confraternité puisqu'il attaque régulièrement ses collègues pour leur manque d'esprit critique vis-à-vis des médicaments qu'ils prescrivent (115).

Nous nous intéresserons aux critiques qu'il a formulées puisqu'il a choisi d'analyser les articles à la base de la théorie du cholestérol pour formuler ses arguments. Nous tenterons dans la mesure du possible d'analyser et de remettre en contexte certaines de ses critiques.

IV.2.1. La polémique ENHANCE

Avant de développer les arguments de P. Even, il est nécessaire de revenir sur la polémique qu'a suscitée une étude clinique qui devait à l'origine prouver l'intérêt d'un double traitement hypocholestérolémiant sur la progression de l'athérosclérose.

À partir de 2008, la *Federal Drug Administration* (FDA) fait le choix de prendre en compte l'étude ENHANCE (*ezetimibe and simvastatin in hypercholesterolemia enhances atherosclerosis regression* dont le nom ne correspond pas à l'acronyme) : elle inquiète sur le lien réel entre diminution du cholestérol et diminution du risque cardio-vasculaire. En effet jusqu'à présent, une diminution du taux de cholestérol était suffisante pour justifier de l'efficacité d'un médicament hypocholestérolémiant (108). Or cette étude importante n'a pas été en mesure de démontrer de bénéfices cliniques à la diminution supplémentaire du taux sérique de cholestérol par l'association de deux médicaments hypocholestérolémiants aux mécanismes complémentaires (116). Comprenons qu'à l'origine, elle n'était pas conçue pour cela puisqu'elle devait mesurer l'évolution de l'épaisseur des tuniques *intima-media* des artères carotides et fémorales, et non des critères cliniques. Le lien entre les deux n'est pourtant pas clairement établi. Mais le plus déroutant pour l'étude ENHANCE est qu'elle montre que malgré l'efficacité sur la baisse du LDL-Cholestérol des médicaments testés, il n'y a aucun effet sur la progression de l'athérosclérose.

La polémique est importante avant même la publication des résultats, ce qui oblige le *New England Journal of Medicine* à publier un commentaire préliminaire pour contextualiser ceux-ci. L'avertissement final est édifiant, puisqu'il conseille aux patients qui persistent à avoir un taux de LDL-Cholestérol élevé malgré une dose adaptée de statine, à ne pas abandonner leurs efforts alimentaires et d'exercice physique régulier.

Le Congrès des États-Unis, l'opinion publique et les médias se sont intéressés de près à ce que montrait ou non cet essai clinique. Ce qui a obligé le laboratoire pharmaceutique financeur de l'étude à délivrer une partie des données dès janvier 2008, ainsi que l'ensemble des données brutes pour permettre une analyse indépendante de ceux-ci qui sera publiée par le *New England Journal of Medicine* (NEJM) en avril 2008.

Elle confirme alors l'absence d'effets de la baisse du LDL-Cholestérol sur la progression de l'athérosclérose.

Selon un deuxième commentaire associé au premier, l'essai ENHANCE soulèverait au minimum 4 questions (117) :

1. l'étude n'a-t-elle pas été trop courte ? D'autres études montrant des effets plus importants après 1 à 2 ans de traitement ;
2. les patients de l'étude ayant une hypercholestérolémie familiale, ils étaient souvent déjà traités depuis des années par statines. Cela pourrait expliquer que les diamètres mesurés étaient à la base déjà faibles par rapport à d'autres études et donc une baisse supplémentaire du LDL-Cholestérol ne pouvait pas les diminuer davantage ;
3. l'ajout d'un autre hypocholestérolémiant qui ne soit pas une statine ne permet pas de bénéficier des effets pléiotropes de celle-ci. Or ces effets ont peut-être plus d'importance que supposée à l'origine ;
4. il va devenir important de se demander, lorsqu'on diminue le taux de LDL-Cholestérol, non seulement depuis quand, mais aussi comment cela a été obtenu.

On le voit, la qualité de l'analyse indépendante des données fournies par le laboratoire pharmaceutique empêche que cette étude critique soit rejetée avec dédain comme c'est parfois le cas lorsque les résultats ne collent pas avec un dogme établi. Pour autant les questions posées, dont le but était de montrer les limites de l'étude et donc le fait qu'on ne pouvait pas tout jeter en se basant uniquement dessus, pourraient renforcer de façon paradoxale les résultats d'ENHANCE :

1. l'étude est trop courte, mais c'est celle du laboratoire pharmaceutique ;

2. à quoi sert cette diminution supplémentaire de cholestérol si elle n'a aucun effet sur les plaques d'athérome ;
3. si les effets pléiotropes sont si importants, alors il faut remettre en question l'intérêt de cibler une diminution de LDL-Cholestérol ;
4. est-ce finalement un mécanisme autre qui permet de diminuer les évènements cardio-vasculaires et non pas la baisse unique du LDL-Cholestérol ?

Nous estimons que chaque question initiale renvoie en miroir à une question qui renforce l'étude ENHANCE, ce qui explique la polémique que sa publication a créée et pourquoi elle est centrale dans la critique que font ceux qui réfutent le dogme du tout-cholestérol.

Si la polémique sur le cholestérol et son rôle dans l'athérogenèse n'a jamais cessé, elle a clairement été relancée par cette étude clinique aux résultats inattendus, par ceux-là mêmes qui l'ont subventionnée (116). C'est dans ce cadre que Philippe Even va écrire son livre publié 5 ans après.

IV.2.2. Notions statistiques essentielles

Analyser des essais cliniques demande de l'expérience. Face aux résultats apparents qui sont mis en exergue par les auteurs qui veulent naturellement mettre en avant les réussites de leur travail, il faut réaliser un deuxième travail plus critique. Pour réussir cela, Philippe Even nous apporte des éléments permettant de repenser les résultats affichés. En effet, entre les résultats bruts d'un article et la partie discussion, des distances plus ou moins importantes de l'ordre du subjectif peuvent apparaître. Certaines conclusions sont largement surestimées même si le conditionnel est utilisé.

Réduction relative et absolue du risque

On retrouve deux types distincts de diminution du nombre d'évènements (par exemple infarctus du myocarde, AVC, décès) :

- la réduction relative correspond à la diminution du nombre d'évènements dans le groupe traité par rapport au groupe contrôle (placebo majoritairement) ;
- la réduction absolue correspond quant à elle, à la diminution du nombre d'évènements dans le groupe traité par rapport au nombre total de personnes traitées.

Le tableau XIX devrait permettre de comprendre plus facilement ces notions essentielles pour la suite, en s'appuyant sur un exemple tiré du livre de P. Even et de l'essai clinique JUPITER.

Tableau XIX : calcul des effets relatifs et absolus d'un traitement

		Exemple (3)	Essai JUPITER (4,118)
Effectif en nombre de patients	Groupe contrôle (A)	2 000	8 901
	Groupe traité (B)	2 000	8 901
Évènements cardio-vasculaires sur 2 ans	Groupe contrôle (C)	100	251
	Groupe traité (D)	80	142
Évènements cardio-vasculaires évités sur 2 ans	$E = C - D$	$100 - 80 = 20$	109
Réduction relative du nombre d'évènements	$(C - D) / C$	20 %	44 %
Réduction absolue du nombre d'évènements	E / B	$20 / 2\,000 = 1\%$	1,2 %

Toute la question renvoie finalement à l'évaluation de la balance bénéfico-risque. Si on diminue de 1 % par an (10 000 pour 1 million) le nombre d'évènements cardio-vasculaires sans aucun effet indésirable, alors le progrès thérapeutique est clair : on a aidé 10 000 patients. Mais si cette diminution est assortie d'effets indésirables graves à hauteur de 10 % des personnes traitées alors le bénéfice est potentiellement négatif. C'est notamment ce que l'on essaie de mesurer en pharmaco-épidémiologie ou dans les essais cliniques à travers la mortalité totale sur le long terme comme nous l'avons vu dans l'essai JUPITER.

Nombre de patients à traiter

Si on regarde la colonne de l'essai JUPITER, une réduction du risque relatif de 44 % correspondrait à seulement 1,2 % de réduction du risque absolu (118). Ce qui amène certains auteurs à préférer la notion de nombre de patients à traiter (NAT), c'est-à-dire le nombre de personnes traitées par un médicament pour obtenir 1 effet positif comme par exemple 1 évènement cardio-vasculaire en moins. Dans l'essai JUPITER, le NAT calculé serait de 500 patients traités pour éviter 1 infarctus du myocarde (mortel ou non).

Un point de comparaison est intéressant pour savoir situer l'intérêt d'un médicament. Les bêta-bloquants sont des traitements qui ont fait leurs preuves en clinique depuis longtemps. Dans le cas de patients présentant une insuffisance cardiaque post-infarctus, le NAT des bêta-bloquants est de 33. On mesure l'énorme différence avec les statines à partir de ce chiffre : il faut traiter 15 fois plus de patients dans l'essai JUPITER (119).

En miroir a été étudiée la notion de nombre de traitements inutiles (NTI) calculé simplement comme étant le $(100 - 100/\text{NAT})\%$, mais dont le message est plus frappant. Transformé ainsi cela donnerait $(100 - 100/33) = 97\%$ de personnes traitées sans intérêt pour les bêta-bloquants, un médicament considéré comme indispensable dans de nombreuses situations. Le choix de ces paramètres invite selon les auteurs à se poser des questions sur le poids à faire peser sur les patients et sur le besoin d'évaluer le bénéfice-risque à partir de représentations moins favorables pour les laboratoires qui commercialisent les médicaments (119).

Mortalité coronaire et létalité

Il est important de séparer la mortalité coronaire et post-AVC, qui resterait stable malgré le nombre de traitements hypocholestérolémiant prescrit chaque année, et la létalité. Cette dernière correspond à la mortalité immédiate, qui elle, a diminué fortement grâce aux progrès des services d'urgences cardiologiques et neuro-vasculaires.

Cependant l'argument souvent retrouvé dans nos lectures qui consiste à dire que les traitements sont inutiles, car la mortalité d'origine coronaire ne diminue pas d'année en année se confronte à une autre réalité non prise en compte : la mortalité serait peut-être en hausse sans ces traitements.

Nombre de patients et significativité

Le problème de l'étude des complications cardio-vasculaires est que ces complications sont rares même chez les personnes à risque (notamment parce qu'en prévention secondaire une grande majorité des patients prend déjà un anti-aggrégant plaquettaire ou un anticoagulant). Il faut donc des milliers de patients suivis pour pouvoir analyser des dizaines de mortalités cardio-vasculaires ou d'AVC.

Cela pose souvent un problème lors de l'analyse de l'effet des statines sur la mortalité cardio-vasculaire et totale. En effet, comme les échantillons sont limités à quelques milliers de personnes, peu de mortalité est dénombrée et les différences entre les groupes sont souvent non significatives. Dans le cadre de la prévention primaire, c'est encore pire puisque la mortalité est encore inférieure.

Une des raisons avancées, et critiquée, est que l'effet des statines est tellement faible qu'il faut de grands échantillons pour obtenir enfin des différences significatives indécélables autrement (3).

Avis de Goldstein et Brown sur la durée des études cliniques (120)

Selon P. Even, « des essais cliniques [traitant] cinq ans des personnes de 60 ans pour prévenir les complications peu fréquentes de lésions vieilles de trente ans et dont la plupart ne se manifestent qu'après 75 ans, n'ont aucun sens » (3).

Son avis s'appuie notamment sur celui de Michael S. Brown et Joseph L. Goldstein tous deux prix Nobel de médecine et de physiologie en 1985 pour leurs découvertes concernant la régulation du métabolisme du cholestérol (121). Selon eux si on se base sur les études qui observent différentes populations, la réduction importante du LDL-Cholestérol par les statines aurait dû apporter une réduction relative largement supérieure à 40 % sur 5 ans de l'incidence des infarctus du myocarde (un chiffre déjà ambitieux comme nous le verrons) (120).

Il a été montré que chez les personnes porteuses d'une mutation diminuant la production de PCSK9, le taux de LDL-Cholestérol était inférieur de 28 % ce qui provoquerait une réduction relative de la prévalence des maladies d'origine coronaire de 88 %. L'hypothèse est donc la suivante : pour voir une réelle réduction des infarctus du myocarde, il faudrait une baisse du LDL-Cholestérol sur une vie entière. C'est le cas dans les pays à faible risque cardio-vasculaire comme au Japon. Un des paramètres manquant aux essais cliniques serait alors la durée pendant laquelle le cholestérol est diminué. Mais pas seulement : dans les essais en prévention secondaire, les participants ont probablement une athérosclérose déjà bien installée.

Il faudrait donc selon Goldstein et Brown diminuer le LDL-Cholestérol bien avant la formation des plaques d'athérome. Ainsi des essais cliniques qui ne prennent pas en compte cela, seraient voués à être décevants. Cependant si leur hypothèse se vérifiait, il faudrait traiter toutes les hypercholestérolémies dès le jeune âge en prévention primaire.

Ou bien il faudrait un programme pour diminuer le cholestérol chez les personnes identifiées à très haut risque cardio-vasculaire dès l'âge de 30 ans, longtemps donc avant les conséquences cliniques (3). Ce serait un défi énorme en termes d'observance et un changement complet des recommandations actuelles.

Problématique des méta-analyses

P. Even s'est refusé à réaliser une méta-analyse de l'ensemble des essais cliniques qu'il a pris en compte (3). Cette méthode consistant à ajuster les paramètres des études pour pouvoir les analyser ensemble est devenue un outil fréquemment utilisé pour prendre de la hauteur sur un médicament ou un effet indésirable. Cependant, beaucoup de méta-analyses sont des condensés statistiques dont l'issue dépend beaucoup de la méthode utilisée pour sélectionner les études publiées et pour obtenir un élément chiffré interprétable. Ce qui est souvent appelé « ajustement » par leurs auteurs est aussi appelé « manipulation de données » par certains de leurs critiques, notamment quand ceux qui les réalisent sont affiliés ou soutenus officiellement par des laboratoires pharmaceutiques.

Mais l'inverse se produit aussi, comme par exemple dans ce cas du tiotropium inhalé qui faisait apparaître un sur-risque de 50 % d'infarctus du myocarde comparé à d'autres traitements dans une méta-analyse de 17 essais cliniques sur le sujet. Or la FDA a estimé que ce médicament ne posait pas de risque pour la santé (122). La justification venant justement des faiblesses des analyses mêlant de nombreux essais différemment configurés et parfois non compatibles entre eux. Il a été évalué que plus de 4 000 méta-analyses ont été écrites en 2010 et manqueraient de la rigueur méthodologique suffisante. Cela amènerait fréquemment à des conclusions inappropriées, notamment quand l'hypothèse initiale n'est pas assez bien définie.

L'institut Cochrane aux États-Unis est une référence dans la rigueur à apporter à une méta-analyse. Les avis de cet institut sont lus avec attention et apportent des éclairages repris par les agences de régulation étatiques. Pour eux, un élément permet d'identifier un biais classique des méta-analyses : si les essais cliniques cités sont les plus faciles à trouver, alors c'est qu'ils ont plus de chance d'être positifs vis-à-vis de l'hypothèse formulée. Or une méta-analyse rigoureuse nécessite d'aller aussi rechercher les essais cliniques négatifs « enterrés dans d'obscurs journaux ou publiés dans une autre langue » (122). Attention donc au biais de sélection des essais pris en compte.

IV.2.3. Récapitulatif des essais cliniques

Dans son livre P. Even a repris 33 essais cliniques réalisés entre 1994 et 2010 résumés dans la figure 22 (3).

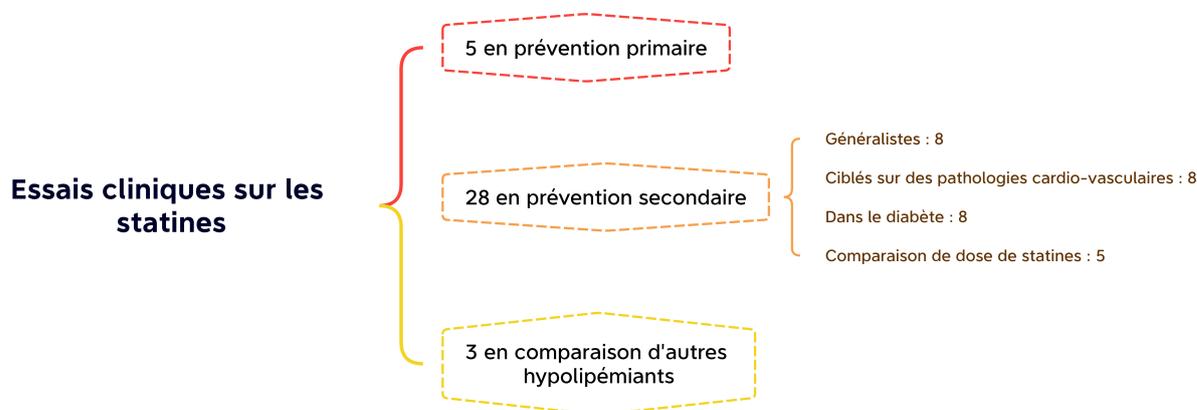


Figure 22 : Récapitulatif du nombre d'études réanalysées par P. Even (3)

Il insiste, comme M. de Lorgeril pour repositionner l'efficacité selon 4 critères : la mortalité cardiaque, les AVC, les complications cardio-vasculaires majeures et les non-majeures. Cependant contrairement aux auteurs des essais cliniques analysés, il estime que les résultats sont positifs pour les patients seulement si la mortalité cardiaque est réduite (soit 4 des 30 essais) ou si les statines améliorent au moins 2 critères sur les 4. Il estime alors que seulement 1/3 des essais sont positifs et que ceux-ci n'apportent qu'une réduction absolue « minuscule de la fréquence des accidents » cardio-vasculaires ou vasculaire-cérébraux (3). Il calcule donc que le NAT varie entre 100 et 1 000 patients en fonction des études. Cela correspond dans certains essais cliniques à 99 % de patients traités sans bénéfice clinique pour éviter 1 évènement cardio-vasculaire.

Nous avons fait le choix de ne pas reprendre l'entièreté des essais cliniques réanalysés par P. Even. À la place nous avons relu certains articles afin de vérifier ses arguments et si ses écrits ne tirent pas des interprétations trop éloignées du texte brut. Nous avons repris les résultats directement dans les articles d'origine et les avons comparés à son analyse. Ces éléments sont synthétisés dans le tableau XXII.

Tableau XX : mortalité toutes causes en fonction de différents essais cliniques

Année	Essai	Prévention	Participants	Suivi	Réduction du LDL-C	Mortalité d'origine coronaire				Mortalité non cardiaque (ou non coronaire quand précisé dans l'étude)			Avis global de P. Even (3)
						Contrôle	Statine	RR annoncée	RA calculée	Contrôle	Statine	RR calculé	
1994	4S (57) Simvastatine 20 mg	Secondaire	4 444	5 ans	- 35 %	189	111	- 42 % (p ≤ 0,001)	- 4 %	49	46	- 6 %	Positif
1998	AFCAPS (123) Lovastatine 40 mg	Primaire	6 605	5 ans	- 25 %	15	11	- 26 % (NS)	- 0,1 %	63	52	- 17 %	Négatif
2001	MIRACL (124) Atorvastatine 80 mg	Secondaire	3 086	4 mois	- 42 %	68	64	- 5,9 % (NS)	- 0,3 %	Non présent			Négatif
2002	PROSPER (125) Pravastatine 40 mg	Secondaire	5 804 (> 70 ans)	3 ans	- 34 %	122	94	- 24 % (p < 0,05)	- 1 %	184	204	+ 11 %	Négatif
2005	TNT (126) Atorvastatine 10 mg (contrôle) ou 80 mg	Secondaire	10 001	5 ans	- 24 %	127	101	- 20 % (p = 0,09)	- 0,5 %	155	183	+ 18 %	
2006	ASPEN (127) Atorvastatine 10 mg chez des diabétiques de type 2	Total	2 410	4 ans	- 30 %	38	37	NS	0 %	32	31	NS	Négatif
		Primaire	1 905			24	19	- 26 % (NS)	- 0,5 %	20	22	+ 10 %	
		Secondaire	505			14	18	+ 29 % (NS)	+ 1,5 %	12	9	- 25 %	
2009	STENO-2 (128) Atorvastatine chez le diabétique de type 2 sous traitement intensif hypoglycémiant		130	8 ans	- 34 %	7	7	0 %					Positif

NS : non significatif ; RR : réduction relative ; RA : réduction absolue

Dans la plupart des cas, la dose maximale de statine a été donnée (simvastatine 20 mg/j, atorvastatine 80 mg/j, lovastatine 40 mg/j) (57,123–125). Quand cela a été mesuré, l'élévation des transaminases hépatiques ou la survenue d'effets indésirables musculaires a été significativement plus importante dans le groupe traité par statine. Dans notre réalité de l'officine les doses maximales sont rarement prescrites, car pourvoyeuses de trop d'effets indésirables et donc d'un effondrement de l'observance. Nous estimons donc que loin de ces essais cliniques calibrés, les résultats obtenus en vie réelle sont largement inférieurs à ce que l'on peut obtenir lorsqu'on est suivi régulièrement et traité à la dose maximale acceptable.

L'étude PROSPER est interpellante (125). La mortalité toute cause ne montre pas de différence significative (- 3 %, $p = 0,74$), et la mortalité par cancer est plus importante dans le groupe traité par pravastatine même si ce dernier résultat est peu significatif (+ 28 %, $p = 0,08$). Pour les plus de 70 ans, le traitement par statine ne semble pas améliorer la mortalité non cardiaque, il semble même potentiellement l'aggraver.

L'étude TNT l'est aussi pour d'autres raisons (126). Cet essai a été conçu pour évaluer l'intérêt d'un traitement intensif par statine afin de ramener le LDL-Cholestérol à moins de 1 g/L (0,77 g/L moyen). Or l'amélioration du nombre total d'évènements cardio-vasculaires majeurs (- 22 % de RR, $p < 0,001$) ou de l'ensemble des évènements cardio-vasculaires (- 19 % de RR, $p < 0,001$) ne parvient pas à masquer les autres chiffres, décevants. En effet, il n'y a pas de diminution de la mortalité toutes causes avec 80 mg d'atorvastatine malgré la baisse de la mortalité ou des incidents cardio-vasculaires. On ne sait pas de quoi sont morts tous ces patients puisque ce n'est pas détaillé dans l'article, en dehors du fait qu'une seule cause spécifique de décès n'a pas été identifiée (126). Ce résultat questionne réellement l'intérêt d'atteindre des objectifs de LDL-Cholestérol inférieurs à 1 g/L puisque la mortalité non cardio-vasculaire semble alors augmenter.

Dans notre lecture, nous avons été surpris par la faible prise en compte de la mortalité toutes causes. Des critères très larges comme les évènements cardio-vasculaires ont souvent été pris comme critère déterminant des essais cliniques. On voit aussi une divergence nette entre les réductions obtenues dans l'essai 4S il y a 30 ans pour le lancement de la simvastatine et celles obtenues désormais (divisées par 2 et résultats pas toujours significatifs) (57).

Dans tous ces essais, l'effet des statines pour diminuer le cholestérol total et le LDL-Cholestérol a toujours été observé. Il n'y a aucun doute sur l'efficacité biologique de cette classe de médicaments, uniquement sur leur efficacité clinique.

L'essai ASPEN est un exemple d'étude clinique négative chez des diabétiques de type 2. Les différences entre les groupes placebo et atorvastatine 10 ne sont pas significatives selon leurs auteurs (127). La mortalité toutes causes est similaire malgré la baisse de 30 % du LDL-Cholestérol. On retrouve même une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire en prévention primaire. La conclusion de cette étude est étonnante, car ils utilisent de nombreux arguments pour expliquer pourquoi la baisse du LDL-Cholestérol n'a pas permis de diminution significative clinique. Or on est en droit de se demander pourquoi ils cherchent à expliquer un échec qui n'en est peut-être pas un : peut-être ont-ils simplement obtenu des résultats négatifs de l'intérêt des statines dans ce cas. Enfin comme P. Even, on peut être surpris après de tels résultats que les auteurs puissent conclure que « ces données ne doivent pas détourner du fait que la majorité des patients diabétiques, spécialement ceux avec un risque cardio-vasculaire avéré, sont à risque cardio-vasculaire et qu'ils méritent une diminution de leur LDL-Cholestérol pour atteindre les cibles actuellement recommandées » (3,127). Il est très étrange de recommander l'inverse de ce que montre son essai clinique.

De son côté, l'essai STENO-2 évalue l'effet d'un traitement hypoglycémiant intensif chez des diabétiques de type 2. Dans le groupe traité intensivement, l'atorvastatine jusqu'à 80 mg a été utilisée chez 85 % des patients. Si nous avons choisi l'essai STENO-2 pour terminer notre analyse, c'est parce qu'il montre selon ses auteurs

une réduction relative de 20 % des événements cardio-vasculaires chez les patients diabétiques de type 2 ayant un taux élevé de cholestérol et traités par atorvastatine en prévention secondaire, mais sans diminution de la mortalité cardio-vasculaire. Ce qui pose la question centrale qui émerge de ces études : des statines pour quoi faire ?

En effet beaucoup d'essais cliniques mettent en avant la réduction relative d'événements cardio-vasculaires comme facteur d'amélioration de la qualité de vie : moins de temps à l'hôpital, moins de temps chez le spécialiste et moins de soucis. Il faut garder à l'esprit cet aspect, car si l'on analyse uniquement la mortalité d'origine coronaire, les statines ne sont pas à la hauteur.

À travers sa relecture des études cliniques, P. Even conclut en ce qui concerne la mortalité cardio-vasculaire que la réduction relative moyenne quand on compare statine et placebo est de -13 % (inférieur à ce que l'on a observé dans notre échantillon du tableau XX). Ce qui donne une réduction absolue moyenne de 0,7 % et donc un NAT de 770 patients à traiter inutilement pour éviter 1 décès d'origine cardio-vasculaire chaque année.

Si l'on s'en tient aux critères d'évaluation composites comme les complications cardio-vasculaires majeures, la réduction du risque relatif est de 20 %, celle du risque absolu de 2,3 % et donc le NAT est de 240 patients pour 1 complication évitée/an.

Ce qui l'amène à conclure plus globalement que 99,6 % des traitements ont été inefficaces à éviter des pathologies cardiaques liées à l'athérosclérose. Ce chiffre s'explique par un NAT de 240 / an ce qui correspond à 0,4 complication cardio-vasculaire majeure évitée pour 100 patients traités. Ce qu'il appelle le NTI (Nombre de Traitements Inutiles) étant alors de $100 - 0,4 = 99,6$ %.

On comprend alors l'importance des chiffres présentés pour conclure. Une réduction de la mortalité cardio-vasculaire (relative) de 13 % est donc beaucoup plus vendeur que 99,6 % de patients qui ne seront pas aidés par le traitement, et qui en plus en subiront les effets indésirables (3,119).

Lorsque nous avons démarré ce travail, nous étions convaincus de retrouver une exagération chez P. Even et des résultats plus importants que ce qu'il annonce dans son livre. Or après cette analyse, nous aurions tendance à être plus critiques encore que lui : dans de trop nombreux cas, les résultats obtenus le sont avec des significativités qui ne dépassent la marge d'erreur acceptée par de nombreux chercheurs ($p < 0,01$ étant l'idéal, $p = 0,05$ étant la limite, $p > 0,05$ pouvant être lié au hasard).

IV.2.4. Le « bon » et le « mauvais » cholestérol, épuisement d'un concept

La notion de bon et de mauvais cholestérol est un excellent concept marketing : il est facile à comprendre, binaire, ne demande pas de réflexion particulière pour le prendre en main (3). Devant leur analyse sanguine, les patients peuvent facilement se raccrocher à ce concept : il y a un taux maximal de cholestérol total et de LDL-Cholestérol ; et ils doivent atteindre un taux minimal de HDL-Cholestérol.

À cela se rajoute une image facile à comprendre : le tuyau d'évier bouché représentant les artères lorsqu'il y a trop de cholestérol. Or cette image ne correspond pas à la réalité puisque le cholestérol ne bouche pas les artères directement, c'est la plaque d'athérome issue d'une pathogenèse complexe qui le fait.

La notion de bon cholestérol, apparue après des résultats de l'étude Framingham en 1988, reliait l'augmentation du taux sérique de HDL-Cholestérol à la diminution de la mortalité cardio-vasculaire d'origine coronaire (129). Cependant il s'avère que ce serait davantage un taux sérique bas de HDL-Cholestérol qui augmenterait le risque coronarien. Ces questions font donc l'objet d'un débat controversé depuis (24).

P. Even s'appuie sur deux éléments pour rejeter la notion de « bon » cholestérol (3). Le premier est que plusieurs études cliniques ont soit montré l'inverse, soit aucune différence (sauf à avoir un taux sérique de

cholestérol total supérieur à 2 g/L). Le deuxième est que les essais cliniques médicamenteux visant à augmenter le taux sérique de HDL-Cholestérol ont été des échecs, notamment ceux testant la niacine et les inhibiteurs du CETP (bloquant le cholestérol estérifié dans les lipoprotéines qui le ramènent vers le foie). À ce titre l'essai iLLUMINATE testant l'effet de l'augmentation du HDL-Cholestérol de 72 % obtenue par le torcetrapib a dû être arrêté dans sa 2^e année en raison de l'augmentation de la mortalité cardio-vasculaire obtenue après seulement 12 mois (130). Dans cet essai la hausse du HDL-Cholestérol a été associée à une baisse de 25 % du LDL-Cholestérol (le torcetrapib était associé à l'atorvastatine), mais aussi à une augmentation de la tension artérielle, du sodium sanguin, de la mortalité cardio-vasculaire et toutes causes (+ 21 % et + 58 % respectivement vis-à-vis du groupe atorvastatine seul). Le détail de la mortalité non cardio-vasculaire indique aussi + 71 % pour cause de cancer et l'apparition de décès par infection chez 10 % des patients suivis (absente dans le groupe témoin).

Une catastrophe pour les promoteurs de cet essai clinique, bien loin de la théorie et des essais précliniques sur lesquels était basé le développement de ce médicament. Épidémiologiquement, l'augmentation de 10 mg/L du HDL-Cholestérol était associée à une baisse de 2 % du risque cardio-vasculaire (131). La théorie voulait que tout ce qui facilitait l'élimination du cholestérol ou qui augmentait l'efflux du cholestérol des macrophages spumeux vers les particules de HDL-Cholestérol, visible biologiquement par l'augmentation de ce dernier, soit une source d'amélioration cardio-vasculaire. Des modèles animaux de l'athérosclérose, comme des lapins nourris au cholestérol puis traités par torcetrapib, montraient une diminution significative de leur athérosclérose. Encore une fois la transposition est un échec ou alors ces modèles animaux n'ont-ils aucun sens ? Appliqué tel quel, le dogme du bon et du mauvais cholestérol s'est soldé par un échec conduisant à se poser la question de la véracité de la théorie. Avant l'essai iLLUMINATE les certitudes étaient partagées et publiées.

Le réveil fut brutal et inattendu. À ce stade de notre thèse, nous nous posons sérieusement la question de l'enfermement d'une pensée dans un biais de confirmation (c'est-à-dire la prise en compte amplifiée des informations qui confirment nos certitudes). Les certitudes étaient telles avant l'essai iLLUMINATE que les laboratoires pharmaceutiques parlaient déjà de profits importants (3). Or le torcetrapib cause une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire, un « éclair dans un ciel bleu » qui force à se confronter brutalement à la réalité. Il est par exemple avancé que le HDL-Cholestérol produit par ce médicament serait pro-athérogène soit l'inverse du « bon cholestérol » attendu (130). Or quand un dogme est atteint, c'est tout l'édifice qui peut souffrir : s'il n'y a pas de bon cholestérol, y en a-t-il vraiment un mauvais ?

Si le taux sérique de HDL-Cholestérol est un paramètre permettant de prédire le risque de mort ou de récurrence après un premier syndrome coronarien, il apparaîtrait aussi que l'efflux du cholestérol serait relié à la diminution de la production des cellules du système immunitaire qui participent à l'athérogenèse. Or corrélation ne signifie pas causalité et la théorie de l'augmentation du HDL-Cholestérol pour diminuer le risque cardio-vasculaire est remise sérieusement en question (132). Ainsi le taux de HDL-Cholestérol serait-il simplement un marqueur biologique de ce risque et non un agent participant à celui-ci.

La question de la composition des particules de HDL-Cholestérol est déterminante aujourd'hui. L'analyse quantitative et qualitative de l'ensemble des protéines contenues dans ces lipoprotéines plasmatiques semble montrer une diversité de forme et de structure inattendue (133). Il est même possible qu'en fonction des protéines le composant le HDL-Cholestérol soit pro-athérogène ce qui amènerait à parler davantage de sous-populations de cette lipoprotéine.

Une vision manichéenne sur le cholestérol n'a donc plus de sens aujourd'hui, seule la prise en compte de la complexité biologique peut faire sens. Ainsi si les patients répondeurs aux statines, ayant un taux bas de LDL-Cholestérol, continuent à avoir un risque résiduel important, comment continuer de parler de « mauvais cholestérol » ? Rappelons ici que les particules de LDL-Cholestérol sont les véhicules permettant d'amener le cholestérol vers les cellules qui en ont besoin et que le terme de mauvais ne s'appliquerait alors qu'à partir d'un taux particulièrement important.

On le voit, le concept de bon et mauvais cholestérol est aujourd'hui épuisé par la complexité de la réalité.

IV.2.5. Conclusion sur le livre de Philippe Even

S'il a le mérite de poser un certain nombre de bonnes questions, de mettre en avant le moyen de débusquer des contre-vérités, le livre de P. Even a surtout fait preuve de beaucoup de méthode en relisant entièrement les essais cliniques sur les statines (3). S'il est exigeant, nous aurions tendance à l'être davantage encore sur les effets décevants des statines sur la mortalité cardio-vasculaire.

En revanche nous n'agréons pas la méthode, qui consiste à rejeter l'ensemble des autres critères. Si cela se confirme dans la pratique quotidienne, une diminution des évènements liés aux complications de l'athérosclérose pourrait être positive pour les patients.

De la même façon si nous avons trouvé intéressante sa critique des conflits d'intérêts, nous ne comprenons pas pourquoi il cite certaines études produites par ces mêmes personnes. Rejeter le dogme du cholestérol et citer les tenants du dogme quand ce qu'ils disent va dans notre sens, fait perdre parfois l'intérêt de cette voix critique. Sa critique sur la place prise par les éditoriaux des grands journaux scientifiques et médicaux qui tordent les résultats obtenus par la science est particulièrement intéressante. Mais les citer quand ils correspondent à son point de vue reste là aussi à questionner. Le manque d'équilibre critique nous paraît être la faiblesse de ce livre.

Pour autant, réanalyser toutes ces études cliniques sous un regard critique sans les fusionner pour les analyser comme un tout (méta-analyse) reste clairement sa force.

IV.3. Critiques des années 2020

En 2016 un éditorial du *British Medical Journal* (BJM) appelait à une revue indépendante des données sur les statines. En réaction à un énième éditorial appelant à la fin du débat puisque « le nombre de preuves sur les statines » semble ferme et définitif, l'éditeur en chef du BJM rappelait que les personnes ayant un intérêt personnel à ce que le débat n'ait pas lieu, ne devraient pas décider quelles sont les questions « trop dangereuses pour être posées » (134). Pour lui les douleurs musculaires sont trop fréquentes pour être traitées de « désinformation » et leur fréquence dans les essais cliniques semble sous-estimée probablement par l'exclusion des personnes en faisant l'expérience. Il rappelle aussi la nécessité d'avoir des preuves plus détaillées sur le bénéfice de traiter les personnes âgées et le besoin de pouvoir évaluer indépendamment les données brutes issues des essais cliniques sur les statines.

La fin des années 2010 n'a pas apporté une fin au débat, mais une rigueur dans la prise en compte des intérêts divergents. Que cela soit la contestation des conflits d'intérêts à la HAS, la prise en compte d'une balance bénéfice/risque défavorable à partir d'un âge avancé, le choix particulier d'une statine dans des situations très spécifiques, ou la prise en compte des effets indésirables les plus fréquents dans l'observance réelle au traitement, les années 2020 nous semblent mieux permettre de faire la lumière sur les statines. Le débat reste passionné, mais les positions sont devenues plus précises comme nous allons le voir.

IV.3.1. La méta-analyse 2022 du JAMA *internal medicine*

Le *Journal of the American Medical Association* (JAMA) a publié une méta-analyse de 21 essais cliniques randomisés pour répondre à la question de l'« association entre la diminution du taux de LDL-Cholestérol par les statines et celle, relative et absolue, de la mortalité, des infarctus du myocarde ou des AVC » (64). Une question qui a tendance à créer la polémique depuis l'essai 4S en 1994.

Comme nous l'avons vu, les méta-analyses sont à prendre avec prudence. Si nous avons fait le choix de présenter celle-ci parmi tant d'autres, c'est parce qu'elle reprend à son compte les points d'attention déjà énoncés par leurs critiques, pour tenter de fournir une réponse qui ne serait pas entachée des doutes méthodologiques (qui semblent ponctuer inlassablement l'histoire du cholestérol dans les maladies cardio-vasculaires) :

- prise en compte du risque absolu et pas seulement des réductions relatives qui « peuvent potentiellement gonfler l'importance clinique d'une intervention et pourrait exagérer des associations futiles » ;
- choix de la mortalité toutes causes comme critère d'évaluation principal, et des infarctus du myocarde et AVC comme critères secondaires ;
- choix de 3 analystes indépendants pour extraire les données ou pour évaluer la qualité méthodologique ainsi que la fiabilité des résultats des essais sélectionnés ;
- utilisation de l'échelle ROB-2 développée par l'institut Cochrane pour analyser le risque de biais dans les essais randomisés ;
- lecture complète des articles et pas seulement les titres et résumés ;
- utilisation de la méthode « *Random-effects (DerSimonian and Laird) method for meta-analysis* » qui au lieu de supposer que toutes les études choisies sont en train d'estimer un seul et même effet véritable, suppose au contraire que ces études sont en train d'estimer des effets véritables différents, mais liés entre eux ;
- prise en compte du financement de l'ensemble des études incluses par les laboratoires pharmaceutiques ;
- rejet des critères d'évaluation composites (développés p.76) qui restent problématiques puisqu'ils varient en fonction des essais cliniques au lieu d'être définis universellement.

Trois éléments sont pris en compte comme point de départ de cette méta-analyse. Premièrement, la logique allant de l'accumulation du LDL-Cholestérol dans les parois artérielles à la baisse maximale du LDL-Cholestérol pour prévenir l'athérosclérose, reste une théorie (même si elle est largement populaire). Ensuite, les méta-analyses du CTT (détaillées p.58) ont montré une proportionnalité logarithmique entre taux de LDL-Cholestérol et événements cardio-vasculaires. Enfin, comme le BJM le soulignait en 2016, beaucoup d'analyses sont basées sur des données patients inaccessibles aux chercheurs indépendants et ne sont donc pas reproductibles.

Il est très intéressant de voir pris en compte l'ensemble des critiques méthodologiques énoncées précédemment par de nombreux chercheurs. Cette méta-analyse est donc dans son temps, faisant un choix délibéré de synthétiser critiques et rigueurs développées au cours des 20 dernières années. Le détail des essais cliniques sélectionnés et rejetés, leur évaluation ROB-2, ainsi que leur gradation sur la qualité des statistiques utilisées, sont présents dans les suppléments de l'article. Ils sont une source importante d'information sur la qualité des études cliniques utilisées et justifient les arguments des auteurs.

Les résultats retrouvent des chiffres comparables à ce que l'on avait calculé dans le tableau XX : une réduction absolue de 0,8 % pour la mortalité toutes causes, de 1,3 % pour l'infarctus du myocarde et de 0,4 % pour l'AVC. La réduction relative (statine VS placebo) est de 9 % pour la mortalité toutes causes, de 29 % pour l'infarctus du myocarde et de 14 % pour l'AVC. Les auteurs de cette méta-analyse n'ont pas pu conclure quant au lien entre importance de la diminution du LDL-Cholestérol et importance de la réduction de la mortalité toutes causes : l'hétérogénéité entre les résultats obtenus provoquerait un manque de fiabilité sur la conclusion à adopter. Et de rappeler que souvent les bénéfices cardio-vasculaires des statines sont énoncés en réduction relative ce qui induirait en erreur, car leur conclusion ressemble à la nôtre : il faudrait traiter 77 personnes pendant 4,4 ans en moyenne pour prévenir 1 infarctus du myocarde.

Encore une fois l'utilisation du niveau de réduction relative du risque cardio-vasculaire est mis en avant comme étant trompeur, source de confusion et induirait en erreur même les médecins qui s'appuieraient sur ces chiffres pour prendre une décision thérapeutique (135). Face à une réduction relative de 29 % de l'infarctus du myocarde, la population comme les médecins seraient nombreux à surestimer de 10 ou 100 fois le bénéfice du traitement. D'après cette analyse, beaucoup comprendraient que pour 1 000 personnes traitées 290 éviteraient un infarctus du myocarde. Or le nombre réel semble être de 8 ‰ soit une erreur majeure d'appréciation de la réalité. Ainsi si la réduction absolue est une information transparente, celle relative est trompeuse (volontairement ou non).

Les auteurs de cette méta-analyse estiment que la prise en compte de la réduction relative amène à conclure que le bénéfice des statines est au mieux modeste et que la majorité des patients qui les prennent n'en reçoit pas de bénéfice clinique (64). Les recommandations européennes 2019 de l'ESC pour les dyslipidémies sont donc remises en question par cette étude. Contrairement à l'ESC, les auteurs de la méta-analyse publiée dans le *JAMA internal medicine* ne peuvent conclure à une relation logarithmique entre réduction du LDL-Cholestérol et du risque cardio-vasculaire.

IV.3.2. Faut-il prescrire des statines chez les plus de 70 ans ?

La prescription de statines chez les personnes âgées est un débat dans le débat : si les effets sont si faibles dans la population générale, ne va-t-on pas exposer les plus de 70 ans à des effets indésirables inutilement ?

Pour faire le point, la *therapeutics letter* de mars-avril 2021 a voulu analyser les essais cliniques spécifiquement dans cette tranche d'âge. Elle remarque que la majorité de ces études incluent des hommes de 50 à 70 ans. Or en Colombie-Britannique 47 % des hommes et 33 % des femmes de plus de 70 ans prennent une statine, dont la moitié en prévention primaire (136). Ces médicaments sont donc utilisés pour un public chez qui ils n'ont pas été testés largement.

La *therapeutics letter* est une petite publication bimensuelle gratuite sous forme de lettres publiées par la *Therapeutics Initiative* de l'Université de Colombie-Britannique. C'est une organisation qui se veut indépendante du gouvernement et des laboratoires pharmaceutiques pour proposer des évaluations objectives des médicaments. Leur objectif affiché est de contre-balancer les informations subventionnées par l'industrie pharmaceutique (137).

Une précédente conclusion de la *therapeutics letter* les avait amenés à ne pas recommander les statines en prévention primaire et à discuter sérieusement la balance bénéfico-risque en prévention secondaire en raison d'effets indésirables sérieux significatifs (136). Pour les plus de 70 ans, ils estiment que les statines ne diminuent ni la mortalité en prévention primaire ni en prévention secondaire. La réduction des événements cardio-vasculaires en prévention secondaire reste cependant intéressante (bien qu'inférieure à celle retrouvée chez les moins de 70 ans). Un bémol persiste malgré tout sur la notion d'événements cardio-vasculaires qui reste un critère d'évaluation composite manipulable, mais qui peut aussi être vue comme un indicateur de qualité de vie (moins de temps passé à l'hôpital ou chez le médecin).

Dans un article, Benoit Boland pose lui la question pour les plus de 80 ans, puisqu'à partir de 75 ans le lien entre taux important de cholestérol et événement cardio-vasculaire commencerait à s'inverser : un cholestérol bas pourrait être la source de davantage de problèmes que de bénéfices cliniques (138). La notion d'espérance de vie est alors à prendre en compte et il pourrait être recommandé de ne traiter par statine que les patients en prévention secondaire dont l'espérance de vie dépasse 1 an. Pour lui, il s'agirait donc de ne pas prescrire ces médicaments en prévention primaire, quel que soit le taux de cholestérol sérique, qu'il conseille d'ailleurs de ne pas mesurer, y compris chez les diabétiques.

L'ESC recommande pour sa part (en se basant sur la méta-analyse critiquée par la *therapeutics letter*) un traitement par statine en prévention primaire pour les moins de 75 ans. Pour les plus de 75 ans, ils estiment cependant qu'il faut réserver l'initiation de ce type de traitement, aux personnes à risque cardio-vasculaire

évalué comme Haut à Très-Haut selon le SCORE (> 10 % sur 10 ans) (15). Une position qui tranche avec les deux précédentes.

Pour Benoit Boland, les plus de 80 ans ont des spécificités physiologiques à prendre en compte (138) :

- le LDL-Cholestérol diminue et est largement influencé par l'inflammation et la dénutrition ;
- aucune artère n'est indemne d'athérosclérose, la prévention primaire n'aurait donc pas de sens ;
- la plupart des événements cardio-vasculaires à ces âges seraient dus aux autres pathologies chroniques inflammatoires, cancéreuses ou infectieuses ;
- la variabilité d'état de santé est très importante allant de l'excellente forme physique et mentale à une dépendance très importante sans mobilité ;
- la mortalité dans plusieurs études, serait plus basse dans les groupes où la cholestérolémie est la plus haute (par exemple - 0,9 % pour chaque augmentation de 10 mg/L de cholestérol total dans une étude japonaise).

Citant une étude sur la dé-prescription de statine il estime qu'elle permettrait une amélioration de la qualité de vie tout en ne modifiant pas la durée de survie quand elle était estimée à moins de 1 an.

L'étude PROSPER (dont nous avons déjà parlé tableau XX) incluant des patients de 70 à 82 ans avait pour sa part montré une réduction relative de 24 % des décès d'origine coronaire. Au prix cependant, d'une augmentation relative possible de la mortalité non cardiaque de 11 %, notamment par cancer, AVC et « non vasculaire » sans qu'une cause spécifique puisse être significativement attribuée à la statine employée (125).

Benoit Boland rappelle que les plus de 80 ans seraient plus à même de subir les effets indésirables des statines en raison de la baisse de leur fonction rénale et hépatique, de leur fréquente polymédication et d'une sarcopénie (syndrome gériatrique conduisant à la détérioration de la capacité musculaire avec l'âge) (138). Les myalgies induites par les statines pourraient aussi venir aggraver le risque de chute et de faiblesse musculaire. Des difficultés cognitives ont pu être aggravées elles aussi de façon dose-dépendante et améliorées légèrement à l'arrêt du traitement hypocholestérolémiant.

En conclusion, si la HAS continue de recommander l'utilisation (voir l'initiation à faible dose) de statines en prévention secondaire d'accident ischémique transitoire (AIT) ou d'infarctus cérébral pour les plus de 80 ans, il semble aujourd'hui impossible de recommander son utilisation en prévention primaire à cette tranche d'âge (139). À partir des avis étudiés il nous a semblé déterminant de ne pas avoir une règle toute faite, mais d'évaluer pour chaque patient la corrélation entre traitement, âge, importance des effets indésirables et niveau de risque cardio-vasculaire.

Un patient de 75 ans multi-ponté, ayant fumé 30 paquets-années et ayant un niveau de risque haut ne devrait probablement pas être soumis aux mêmes recommandations qu'une patiente de 85 ans sans aucun facteur de risque ayant eu un seul AIT sans séquelles.

IV.3.3. Position de la revue Prescrire

La revue mensuelle éditée par l'association *Mieux Prescrire*, est connue pour son exigence et son indépendance (pour plus de détails prescrire.org onglet « Qui est Prescrire »). Dépendante quasi-exclusivement de ses abonnés, relue par plusieurs professionnels pour chaque article, la liberté de ton semble totale. Ce qui agace comme rassure en fonction du professionnel de santé (140). Classant chaque mois l'intérêt thérapeutique des nouvelles molécules ou des nouveaux génériques (avec un effet de recul important), proposant ses propres recommandations (premiers choix Prescrire), ou éditant chaque année la *liste des médicaments à écarter des soins*, la critique est forte mais argumentée. Nous avons donc fait le choix, comme pour la *therapeutics letter*, de prendre en compte leur voix dans cette thèse.

En 2006 ils recommandent la pravastatine quand il faut choisir une statine, celle-ci étant la plus évaluée et ayant fait la preuve du moindre risque d'interaction médicamenteuse (141). Ils pointent déjà le manque d'effet sur la mortalité totale et un risque de surcroît d'effets indésirables lorsqu'on augmente la dose pour diminuer davantage le risque d'évènements cardio-vasculaires. La stratégie « *the lower, the better* » n'est donc pas partagée par la rédaction de Prescrire.

En 2017 une remise à jour des connaissances acquises en prévention secondaire propose de replacer l'utilisation d'une statine dans le cadre d'une alimentation de type méditerranéen, de la pratique régulière d'une activité physique, et la correction de facteurs de risque cardio-vasculaire comme l'hypertension artérielle, le tabagisme et l'obésité (70). Comme d'autres, ils choisissent la mortalité cardio-vasculaire et totale comme critère objectif permettant d'observer aussi les « effets éventuellement négatifs du traitement sur la mortalité et d'être peu sujet à des biais de mesure ». Ils analysent 17 essais cliniques et concluent entre autres que malgré un vrai effet sur le LDL-Cholestérol, le passage de 10 à 80 mg d'atorvastatine ne modifie pas significativement la mortalité. Diminuer davantage le cholestérol n'aurait donc pas d'impact sur la mortalité cardio-vasculaire et totale.

Comme à son habitude Prescrire détaille des effets indésirables significatifs des statines, à prendre en compte pour évaluer la balance bénéfique/risque d'un tel traitement hypocholestérolémiant :

- risque musculaire dose-dépendant, à savoir des rhabdomyolyses et myopathies rares, et des douleurs musculaires parfois invalidantes chez 7 à 30 % des patients ;
- risque de diabète de type 2 dose-dépendant à la fréquence moyenne de 1 diabète supplémentaire pour 255 patients traités pendant 4 ans ;
- risque d'AVC hémorragique potentiellement corrélé à la baisse de la cholestérolémie, donc une stratégie « *the lower, the better* » à éviter, car pourvoyeuse d'hémorragies vasculaires cérébrales.

Ils estiment à ce moment-là qu'après une ischémie cardio-vasculaire, l'ajout de pravastatine ou de simvastatine permettrait d'éviter environ 2 morts pour 100 patients traités pendant 5 ans (ce qui correspond à 98 patients traités inutilement selon la méthode vue p.84). Pour autant Prescrire estime alors que le « lien de causalité entre la baisse de la LDL-cholestérolémie et la prévention des accidents cardio-vasculaires sont de faible niveau de preuve ». Remarquons qu'une telle conclusion après les 50 années de recherches ayant tenté de le démontrer, ne peut que continuer d'alimenter le débat.

En 2018 Prescrire fait le point sur l'utilisation des statines dans la prévention primaire (142). La prise en compte du risque y est indispensable, car le bénéfice des statines est alors corrélé aux risques les plus élevés. Pour autant, « la prise de statine pendant 2 à 5 ans n'a semblé retarder que de quelques jours en moyenne la mort des personnes mortes pendant les essais ». De plus la prise en compte du risque des effets indésirables de ces médicaments n'est pas, pour eux, quantifiée sur le long terme. Ce qui pourrait expliquer l'absence d'intérêt en prévention primaire sur la mortalité. On ne saurait alors pas à partir de quel niveau de risque cardio-vasculaire la balance bénéfique/risque de la prise de statine deviendrait favorable. Et de conclure « il semble le plus souvent préférable de ne pas utiliser de statine en prévention primaire ».

En 2022 après les réactions dans la rubrique du courrier des lecteurs par plusieurs médecins généralistes aux recommandations 2019 de l'ESC sur les dyslipidémies, la revue Prescrire a souhaité synthétiser à nouveau sa position dans le cadre de la prévention cardio-vasculaire secondaire (143). En effet ces recommandations invitent à viser un LDL-Cholestérol (dont l'objectif est en diminution régulière comme vu p.44) d'autant plus bas que le risque cardio-vasculaire est élevé. Elles se basent sur la méta-analyse de 2016 du CTT associant baisse du LDL-Cholestérol de 0,2 g/L à une réduction relative des évènements cardio-vasculaires de 11 % environ (dans des bornes comprises entre 0,97 et 1,94 g/L au moment de l'inclusion dans l'étude). Prescrire rappelle alors que cet article n'a pas démontré de diminution de la mortalité totale prenant en compte les effets indésirables graves. Ils estiment que les hypothèses de l'ESC utilisées pour construire ces recommandations ne sont ni vérifiées ni infirmées fin 2021. Par ailleurs pour eux « plus la

LDL-Cholestérolémie de départ est basse, moins le bénéfice à attendre d'un renforcement du traitement est important, alors que le risque d'effets indésirables croît avec la dose de statine ». Et de rappeler qu'avec des douleurs musculaires parfois invalidantes, l'utilisation de statine devient contre-productive dès lors qu'elles limitent l'activité physique indispensable à la prévention secondaire cardio-vasculaire.

En conclusion, face à un débat houleux difficile à trancher, la revue Prescrire reste sur ses propositions de 2018 : « partager avec les patients les données et les incertitudes » d'un traitement par statine listées figure 23 (142). Ces propositions sont réaffirmées dans leur fiche info-patients en 2023 (Annexe 1). Ils y exposent notamment la notion de « [renoncement] au médicament dans certaines situations », très intéressante dans une dynamique de pharmacie clinique.

Les Propositions Prescrire

Partager avec les patients les données et les incertitudes sur la prévention cardiovasculaire primaire par statine

- Le risque d'accident cardiovasculaire augmente avec l'âge et les niveaux de pression artérielle et de cholestérolémie. Il est accru en cas de sexe masculin, de tabagisme, de diabète, d'antécédent familial d'accident cardiovasculaire précoce, de sédentarité.
- L'arrêt du tabac, la pratique régulière d'une activité physique, la perte de poids en cas d'obésité, une alimentation dite méditerranéenne et certains traitements d'une hypertension artérielle voire d'un diabète réduisent le risque d'accident cardiovasculaire.
- En prévention cardiovasculaire primaire, c'est-à-dire en l'absence d'antécédent d'atteinte cardiovasculaire clinique, il n'y a pas de preuve qu'un traitement par statine réduise le risque d'accident cardiovasculaire des personnes âgées de moins de 40 ans, ni de celles âgées de plus de 75 ans.
- Chez certaines personnes âgées de 40 ans à 70 ans, la prise quotidienne d'une statine pendant environ 5 ans réduit le risque d'accidents cardiovasculaires mortels et non mortels.
- En supposant que la réduction du risque cardiovasculaire soit du même ordre de grandeur en valeur relative, quel que soit le niveau de risque cardiovasculaire initial, ce qui n'est pas prouvé, la prise quotidienne pendant 5 ans d'une statine de 1 000 personnes sans atteinte cardiovasculaire clinique éviterait environ :
 - 2 à 10 morts quand le risque de mort cardiovasculaire est de 2 % à 5 ans ;
 - 5 à 25 morts quand le risque de mort cardiovasculaire est de 5 % à 5 ans ;
 - 10 à 50 morts quand le risque de mort cardiovasculaire est de 10 % à 5 ans.Mais le risque d'effets indésirables est le même pour toutes ces personnes.
- Quel que soit le niveau de risque cardiovasculaire, la plupart des personnes ne gagnent rien en termes d'accident cardiovasculaire, d'autres évitent un accident cardiovasculaire sans gagner de journée supplémentaire de vie, quelques-unes gagnent quelques jours de vie. Peut-être quelques rares personnes gagnent-elles plusieurs mois ou années supplémentaires de vie ? On manque d'éléments pour repérer celles qui en tireraient le plus de bénéfices.
- Aucun essai n'a évalué les bénéfices éventuellement apportés par 10 ans ou plus de traitement par statine.
- La prise quotidienne d'une statine expose à des douleurs musculaires parfois invalidantes, dont l'incidence est difficile à quantifier. Elle cause l'apparition d'environ 4 diabètes pour 1 000 personnes sous statine pendant 4 ans, probablement plus chez les personnes qui cumulent déjà d'autres facteurs de risque de diabète de type 2.
- Elle provoque environ 1 accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique supplémentaire pour 1 000 à 2 000 personnes sous statine pendant 5 ans.
- Les risques auxquels expose une statine prise quotidiennement pendant plus de 10 ans ne sont pas connus. Sur le long terme, les risques de diabète et d'AVC hémorragique n'ont pas été quantifiés.
- Étant donné ces incertitudes et le coût de cette prévention, il est le plus souvent préférable de ne pas utiliser de statine en prévention primaire.
- Quand une prévention par statine est néanmoins choisie en concertation avec les patients, il est raisonnable de choisir la *pravastatine* à la dose quotidienne de 40 mg. C'est la statine qui a la balance bénéfices-risques la plus favorable en prévention cardiovasculaire secondaire. Elle expose à moins d'interactions médicamenteuses que les autres statines.

©Prescrire

Rev Prescrire 2018 ; 38 (414) : 280

Figure 23 : Propositions de la revue Prescrire concernant l'utilisation des statines en prévention primaire (142)

IV.3.4. Remise en question des recommandations européennes de l'ESC

Pour tous ceux qui ne voient pas dans les statines un miracle de la pharmacie, chaque nouvelle recommandation de l'ESC est douloureuse. Ancrée dans la stratégie « *the lower, the better* » que nous avons déjà présentée p.60, la société européenne de cardiologie a un impact formidable sur les médecins en France (notamment à travers la traduction en l'état des recommandations par la société française de cardiologie) (15).

Uffe Ravnskov est un chercheur danois opposé depuis longtemps à l'hypothèse du cholestérol comme agent causal de l'athérosclérose. Près de 20 ans avant P. Even, il a publié « Le mythe du cholestérol » en Suède avant de rejoindre le THINCS (détaillé p.76) et d'en devenir leur porte-parole (144). Ce qui lui vaut d'être largement critiqué, car cet engagement militant peut l'amener à biaiser la lecture de la science. Il lui a été notamment reproché d'avoir publié une lettre contenant les mêmes informations 62 fois dans différents journaux scientifiques et d'avoir à chaque fois reçu des réponses de scientifiques reconnus, puis de les avoir ignorées (145). Pour autant certains arguments sont intéressants à prendre en compte.

Dans un article de 2022 U. Ravnskov va détailler pourquoi selon lui les recommandations de l'ESC de 2019 sur les dyslipidémies sont trompeuses (81). Nous avons synthétisé ces différents arguments dans le tableau XXI.

Tableau XXI : arguments de U. Ravnskov vis-à-vis des recommandations ESC 2019 sur les dyslipidémies

Arguments de l'ESC rapportés par U. Ravnskov	Arguments de U. Ravnskov (81)
Le niveau de calcification des artères coronaires doit être utilisé pour classer le risque cardio-vasculaire	Le score de calcification est un facteur de risque puissant, mais aucune analyse n'a été réalisée entre le niveau de calcification et le taux sérique de LDL-Cholestérol (la relation pourrait même être inverse)
Tous les diabétiques à haut risque cardio-vasculaire devraient être sous statine	De nombreuses études montrent que chez les diabétiques de type 1 et 2, le taux sérique de LDL-Cholestérol n'est pas associé à un sur-risque et au contraire dans la population générale plus le LDL-Cholestérol est bas et plus le risque de développer un diabète de type 2 est important
Les personnes atteintes par l'hypercholestérolémie familiale ont plus de maladies cardio-vasculaires	Les personnes atteintes par l'hypercholestérolémie familiale vivent aussi longtemps que les autres, mais parmi ceux qui ont une maladie cardio-vasculaire prématurée il a été retrouvé une augmentation héréditaire des facteurs de coagulation [ici il cite son propre travail ce qui diminue la portée de l'argument]
Le LDL-Cholestérol cause l'athérosclérose et les maladies cardiaques ce qui a été prouvé par la corrélation entre baisse du cholestérol et baisse du nombre d'évènements cardio-vasculaires	Les études citées pour prouver cela n'ont pas toutes été prises en compte, car une majorité ne montrerait pas cette corrélation et une partie montrerait même une augmentation de mortalité sous statine
Une étude de 2009 sur 140 000 admissions pour infarctus du myocarde aux États-Unis a montré que le taux sérique de LDL-Cholestérol était en majorité inférieur à 1 g/L, ce qui montre qu'il faut davantage diminuer ce taux	Une autre étude ayant obtenu les mêmes résultats sur le taux de cholestérol montre qu'au contraire, la mortalité dans les 3 ans qui suivent l'admission est doublée chez les patients ayant le taux de LDL-Cholestérol le plus bas
Les effets indésirables des statines sont rares, ce que confirment les incidences détectées dans les essais cliniques	Beaucoup d'essais cliniques mettent en place quelques semaines de traitement avant l'inclusion définitive des participants, afin d'exclure ceux dont les effets indésirables sont trop importants pour continuer, ce qui fausse considérablement l'incidence de ceux-ci

Ravnskov cite notamment une étude de 2009 ayant analysé le taux sérique de LDL-Cholestérol de 137 000 patients environ admis pour infarctus du myocarde avec élévation du segment ST de l'ECG ou non. Plus de 50 % avaient de l'hypertension artérielle, plus de 25 % un diabète, plus de 30 % étaient fumeurs et 46 % environ avaient une athérosclérose documentée. Seulement 1/5 environ des patients recevaient un traitement hypocholestérolémiant et malgré cela le taux sérique moyen de LDL-Cholestérol mesuré était de $1,049 \pm 0,398$ g/L. Parmi ces patients la moitié avaient un taux inférieur à 1 g/L et moins d'un quart avaient un taux supérieur à 1,3 g/L. Ce que Ravnskov reproche à cette étude c'est sa conclusion puisque pour ses auteurs, le fait que la majorité des patients aient un taux jugé normal (< 1 g/L) de LDL-Cholestérol, signifie qu'il faut diminuer ce taux. Alors qu'un autre regard aurait pu juger que ces résultats indiquent que le cholestérol n'est pas en cause, les auteurs semblent s'enfermer dans le dogme du « *the lower, the better* » et proposent un taux idéal inférieur à 0,7 g/L.

Remarquons que lors d'une étude pionnière de 1990 sur la mortalité à 10 ans en fonction du taux sérique de LDL-Cholestérol, le niveau jugé désirable était observé à 1,3 g/L et un sur-risque majeur était observé au-dessus de 1,6 g/L (146). En 20 ans, le taux de cholestérol jugé « bon » a donc été divisé par près de 2, ce qui a forcément un impact majeur sur le nombre de personnes jugées comme devant être traitées.

Dans un autre article de 2009 cité par U. Ravnskov, une équipe différente analyse aussi les taux de cholestérol de patients admis à l'hôpital pour infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST et pose la question suivante : pourquoi « de nombreux patients développent toujours des complications de l'athérosclérose malgré le fait d'être sous traitement hypolipémiant ou d'avoir atteint leur objectif de cholestérol bas » ?

Ils émettent alors l'hypothèse suivante : un profil lipidique dont le cholestérol total et le LDL-Cholestérol seraient à un niveau faible, semblerait associé à une augmentation de la mortalité lorsque des troubles cardiaques surviennent (147). En classant les patients selon une limite de 1,05 g/L de LDL-Cholestérol, ils ont observé 2 fois moins de morts dans le groupe au-dessus de ce seuil à 6 mois ($p = 0,03$). Ce ratio se retrouve aussi à 3 ans de façon plus significative encore ($p = 0,005$). Ils concluent alors que si la diminution du cholestérol permet de faire diminuer le nombre et la fréquence des événements cardio-vasculaires, la mortalité qui suit ces événements serait, elle, augmentée lorsque le LDL-Cholestérol est inférieur à 1,05 g/L. Ainsi, si la diminution du cholestérol était bénéfique pour la sphère cardio-vasculaire, elle pourrait être négative sur d'autres aspects et provoquer une augmentation de la mortalité totale.

On le voit, U. Ravnskov et l'ESC sont irréconciliables, les arguments de l'un étant totalement rejetés par l'autre. L'un des reproches majeurs faits aux recommandations de l'ESC concerne la sous-estimation des effets indésirables et du même coup une mauvaise appréciation de la balance bénéfice risque. Pour U. Ravnskov trois éléments font défaut dans de nombreuses études prises en compte par l'ESC :

- l'exclusion des personnes ayant des effets indésirables avant le démarrage de l'essai (tableau XXI) ;
- la non prise en compte des douleurs musculaires tant que le taux sérique de créatine kinase n'est pas supérieur à 10 fois la normale à deux occasions distinctes (critère jugé beaucoup trop sévère) ;
- peu d'organes touchés sont rapportés alors que de nombreuses études semblent selon lui rapporter des effets indésirables sur beaucoup d'autres (par exemple les yeux, la perte d'audition, l'insuffisance rénale, et l'inflammation de la vessie).

Or les effets indésirables sont une source majeure d'arrêt du traitement et de non-observance par les patients, ce que confirme notre pratique officinale. U. Ravnskov estime que pour lui, 50 à 75 % des patients qui se sont vus prescrire des statines en prévention primaire, ont abandonné ce traitement à court-terme.

Un tel niveau de désaccord rend difficile la synthèse. Pour autant, nous estimons que certaines des contradictions opposées par U. Ravnskov aux recommandations de l'ESC ne doivent pas être ignorées, raison pour laquelle nous les avons développées rapidement ici. La notion de balance bénéfice/risque implique mécaniquement une bonne analyse du risque ; or, suite à la prise en compte des désaccords de U. Ravnskov la question persiste de savoir si les risques ne sont pas largement sous-estimés avant, pendant et après un événement cardio-vasculaire.

IV.3.5. FORMINDEP et conflits d'intérêts à la HAS

La prise en compte des conflits d'intérêts est essentielle dans le domaine de la santé. L'abaissement d'un seuil d'analyse biologique s'associe souvent à une augmentation de la prescription et donc de la vente de médicament. Il est donc logique de penser que les laboratoires pharmaceutiques commercialisant des hypocholestérolémiants aient tout intérêt à amener le régulateur à diminuer les seuils de LDL-Cholestérol à

partir desquels il faut traiter (on retrouve la même logique dans d'autres spécialités comme la psychiatrie avec les enjeux autour des critères DSM-V).

Le FORMINDEP est une association militant pour une FORMation médicale continue INDEPendente (formindep.fr/nous-connaître/) face à de trop nombreuses formations dispensées par les laboratoires pharmaceutiques dans lesquelles le marketing prendrait la place de la science. Lancé en 2004 par un appel fondateur à déclarer drastiquement les liens d'intérêts, leur objectif final est de développer l'esprit critique en refusant la peur et sans prescrire de vérités.

Cette association avait déjà réagi au livre « Cholestérol : mensonges et propagandes » de M. Lorgeril. Ils avaient mis en avant les liens d'intérêts entre chercheurs cachant qu'ils écrivaient, sur commande des laboratoires pharmaceutiques, des articles qui allaient dans leur sens (148). Un système qui pourrait expliquer selon plusieurs auteurs pourquoi les articles des années 1990 démontraient des effets spectaculaires des statines qui depuis n'ont pas pu être reproduits (l'essai 4S de 1994 est souvent cité comme exemple de résultats non reproduits depuis comme vu dans le tableau XX).

L'association FORMINDEP avait aussi réagi à la diffusion d'un débat en 2015 sur France 5 où seul le directeur de publication de Prescrire avait déclaré ne pas avoir de lien d'intérêt (149). Dans une communication ils ont détaillé ces liens comme étant nombreux et significatifs pour les 2 autres intervenants, notamment des contrats et promotions au nom de plusieurs laboratoires pharmaceutiques. Ces liens d'intérêts influencent le discours des experts qui les prononcent ce qui a un impact immédiat sur l'ensemble des médecins qui suivent ces avis. La notion de leader d'opinion est aujourd'hui bien connue avec les dérives des influenceurs sur internet. Pour l'association, l'avis de ces 2 experts sous contrat avec les laboratoires, mais qui ne le disent pas, va venir conforter le discours dogmatique sur le cholestérol sans se préoccuper des éléments discordants. Et de conclure « On pourrait ainsi analyser toute l'émission, reprendre chaque phrase inexacte des deux experts liés aux firmes pharmaceutiques. On pourrait aussi analyser les réactions des deux présentateurs, montrant leur malaise vis-à-vis des faits qui viennent contredire ce en quoi ils croient, mais le principal est là : il n'est toujours pas prouvé après 40 ans de thérapeutiques hypocholestérolémiantes que la baisse du cholestérol diminue la morbi-mortalité cardio-vasculaire ».

En 2013, l'association FORMINDEP avait détaillé la liste des conflits d'intérêts entourant les signataires des recommandations de l'ESC pour les dyslipidémies de 2011 (150). On découvre que dans le groupe de travail principal seulement 1 personne sur les 18 qui le composent n'a déclaré aucun lien d'intérêts, et 10 ont reçu des rémunérations personnelles directement liées à un médicament hypocholestérolémiant. On va aussi retrouver des liens et des rémunérations personnelles dans les groupes de relecture et dans le comité des recommandations pour la pratique (tous ses membres). Suite à cette analyse, l'association questionne même la sincérité des essais cliniques sur lesquels se basent ces recommandations. Et de terminer « pour conclure, les recommandations actuelles pour la pratique clinique en matière de prise en charge des patients dyslipidémiques sont fortement biaisées par la dépendance de leurs experts possédant des liens d'intérêts financiers avec les principales firmes pharmaceutiques bénéficiaires de leurs complaisantes conclusions ».

Pour illustrer cela, déjà dans un article de 2002 publié dans le JAMA, les relations entre auteurs de recommandations cliniques et laboratoires pharmaceutiques étaient analysées (151). Pour cela 4 questions étaient posées, que nous avons traduites :

1. dans quelle mesure les auteurs des recommandations de pratique clinique interagissent-ils avec les fabricants de médicaments, et quelle est la nature de cette interaction (c'est-à-dire, est-ce que ces relations préexistent ou succèdent au processus d'élaboration des recommandations) ;
2. quelles interactions entre médecins et laboratoires pharmaceutiques sont divulguées dans les recommandations publiées ;

3. avant de commencer le processus d'élaboration des recommandations, y a-t-il eu des discussions entre les auteurs concernant leurs relations avec les laboratoires pharmaceutiques ;
4. les auteurs des recommandations croient-ils que leurs relations ou celles de leurs collègues influencent les recommandations de traitement formulées ?

Après échange avec 192 auteurs de 44 recommandations de pratique clinique, les résultats sont édifiants : 87 % ont des liens d'intérêts avec en moyenne 10,5 laboratoires et 64 % sont des conférenciers rémunérés des laboratoires. De plus près de 40 % des auteurs sont des consultants ou employés directement par 6 laboratoires en moyenne.

Or l'article estime que toute influence des auteurs, issue de leur relation avec un laboratoire pharmaceutique, se transmettra de nombreuses fois aux lecteurs des recommandations. C'est donc un système d'influence extrêmement puissant. Dans notre pratique quotidienne, nous avons observé que beaucoup de professionnels de santé se reposent entièrement sur les recommandations pour prescrire ou évaluer un traitement.

L'association FORMINDEP a de nombreuses fois ciblé la HAS. En 2010 elle pointe « les manquements aux règles que la HAS s'était pourtant fixées, qui ruinent la qualité scientifique de son récent rapport sur l'efficacité et l'efficience des statines » (152).

C'est dans ce contexte que l'association FORMINDEP obtient le retrait fin 2018, des recommandations concernant la prise en charge des dyslipidémies publiées en février 2017 (figure 24).



Figure 24 : Communication de la HAS sur le retrait de sa recommandation concernant les dyslipidémies

Bien que retiré, ce document peut être consultable sur internet en dehors du site de la HAS, et il contient une fiche de synthèse de 5 pages accolée à un document de 160 pages. On retrouve deux tableaux essentiels repris par les laboratoires d'analyse médicaux et le milieu médical sous forme de chiffres repères pour le LDL-Cholestérol. La recommandation s'appuie sur l'outil SCORE1 pour identifier le risque et donc l'objectif en LDL-Cholestérol à atteindre (figure 25). Elle propose ensuite un choix de statines et de posologies en fonction du besoin d'intensification et d'efficacité (figure 26).

On remarquera que certains laboratoires d'analyse conserveront ces objectifs de LDL-Cholestérol jugés biaisés par des conflits d'intérêts des années après le retrait de ces chiffres (figure 27). Ce qui est un indicateur à la marge de l'importance de la pénétration de telles recommandations dans les structures de soin et donc de l'importance d'identifier le risque de conflits d'intérêts en amont. Une fois publiées, des recommandations même retirées continuent d'être utilisées pendant de nombreuses années, et des habitudes de prescription prises peuvent perdurer.

Niveau de risque cardio-vasculaire		Objectif de C-LDL	Intervention de première intention*	Intervention de deuxième intention
Faible	SCORE < 1 %	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)		
Modéré	1 % ≤ SCORE < 5 %	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant
	Diabète de type 1 ou 2 < 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible			
Élevé	5 % ≤ SCORE < 10 %	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + Intensification du traitement hypolipémiant
	Diabète de type 1 ou 2 : < 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible ; ≥ 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible			
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée			
	TA ≥ 180/110 mmHg			
Très élevé	LDL-C > 3,1 g/L (8,0 mmol/L) (ex. : hypercholestérolémie familiale)	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L)		
	SCORE ≥ 10 %			
	Diabète de type 1 ou 2 ≥ 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible			
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère			
	Maladie cardio-vasculaire documentée (prévention secondaire)			

Figure 25 : Objectifs de LDL-cholestérolémie fixés en fonction du risque SCORE1 par la HAS en février 2017 (18)

Choix de la statine

Médicament	Posologie (mg.j ⁻¹)				
	5	10	20	40	80
Fluvastatine					
Pravastatine					
Simvastatine		✓	✓	✓	
Atorvastatine		✓	✓	✓	✓
Rosuvastatine					

Intensité basse (pourcentage de réduction du LDL-C : 20-29 %)
 Intensité moyenne (pourcentage de réduction du LDL-C : 30-39 %)
 Intensité forte (pourcentage de réduction du LDL-C : > 40 %)
 Hors AMM/non recommandé

✓ : statines les plus efficaces.

L'atorvastatine et la rosuvastatine ne possèdent pas d'indication validée (AMM) en prévention secondaire.

Figure 26 : Outil de choix d'une statine en fonction de l'intensité de la réduction du LDL-Cholestérol nécessaire (18)

CHOLESTÉROL LDL (Formule de Friedewald)

Objectifs thérapeutiques chez l'adulte de 40 à 65 ans (HAS février 2017) :

- si risque cardiovasculaire faible : C-LDL < 1,9 g/L
- si risque cardiovasculaire modéré : C-LDL < 1,3 g/L
- si risque cardiovasculaire élevé : C-LDL < 1,0 g/L
- si risque cardiovasculaire très élevé : C-LDL < 0,7 g/L

Figure 27 : Extrait d'un résultat d'analyse médicale de juin 2020 reprenant la recommandation 2017 malgré son retrait

Nous avons pu reconstituer la chronologie du retrait de la recommandation de février 2017, concernant la prise en charge des dyslipidémies, afin de mieux en cerner les enjeux :

- avril 2018, la revue Prescrire s'inquiète d'une autre recommandation de la HAS 2017 concernant l'évaluation du risque cardio-vasculaire par le SCORE1, jugeant qu'il incite à un large dépistage des hypercholestérolémies, sans en démontrer l'intérêt d'un point de vue bénéfique/risque (153) ;
- mai 2018, la revue Prescrire interpelle par son éditorial sur l'absence de prise en compte des incertitudes entourant les statines (absence nette d'effet sur la mortalité notamment), et condamne la HAS pour son excès de confiance ainsi que son manque de sens critique envers les données issues de la science et des sociétés savantes (154) ;
- cet éditorial s'appuie sur son rejet de la recommandation puisqu'elle « incite à une prescription démesurée de statines », qu'elle est construite à partir de recommandations européennes « malgré [...] de nombreux liens d'intérêts avec des firmes pharmaceutiques », et qu'elle fait place belle aux statines ayant le plus d'effets sur le taux de LDL-Cholestérol sans prise en compte des effets cliniques réels de chaque molécule (155) ;
- septembre 2018, l'association FORMINDEP dépose une requête devant le Conseil d'État pour obtenir le retrait de la recommandation, car « élaborée par des experts aux conflits d'intérêts majeurs », « la HAS [ayant] fait le choix d'endosser les recommandations produites par des sociétés savantes le plus souvent financées par les firmes pharmaceutiques concernées », et « nombre de recommandations reposent en grande partie sur le seul avis d'experts [de] faible niveau de preuves » (156) ;
- novembre 2018, la HAS mise face à ses erreurs d'appréciation (reconnaissant avoir appris certains conflits d'intérêts dans la requête soumise par le FORMINDEP) et face au risque d'une décision défavorable du Conseil d'État, décide d'abroger elle-même la recommandation en justifiant d'« un doute sur l'impartialité de certains experts » (17,157) ;
- janvier 2019, le président du FORMINDEP revient sur cette affaire dans la revue Prescrire en notant que « c'est la troisième recommandation que la HAS est contrainte d'abroger sous l'action du Formindep, pour défaut de gestion des liens d'intérêts, après celles sur le diabète de type II et sur la maladie d'Alzheimer dès 2011 » (158).

Dans cette affaire, le FORMINDEP s'est appuyé sur l'analyse de fond de la revue Prescrire et sur sa propre analyse détaillée des déclarations publiques d'intérêts, mises en ligne par la HAS, des membres du groupe ayant travaillé à ces recommandations dyslipidémies en 2017.

Ils ont recoupé ces déclarations avec : la base de donnée nationale transparence.sante.gouv.fr, les déclarations d'intérêts retrouvées en fin d'articles scientifiques publiés par ces mêmes auteurs, et dans le registre européen des essais cliniques EudraCT. À la suite de cette analyse, le FORMINDEP a jugé que « la plupart des experts ont soumis une déclaration publique d'intérêts mensongère, déclarant l'absence de lien d'intérêts

ou omettant des contrats (orateur, expert) passés avec des laboratoires concernés, parfois noués au cours même des travaux du groupe de travail » (156). Ce qui justifiait la requête en annulation déposée auprès du Conseil d'État après que la HAS eut refusé le retrait de la recommandation.

Dans cette requête très informative, le FORMINDEP rappelle notamment le caractère « impératif de la recommandation » puisque celle-ci s'impose aux professionnels de santé qui ont l'obligation déontologique « d'assurer aux patients des soins fondés sur les données acquises de la science, telles qu'elles ressortent notamment de ces recommandations de bonnes pratiques » (159). Or selon une jurisprudence du Conseil d'État de 2011 citée dans la requête, « la simple présence lors des débats, puis lors de la délibération, d'une personne présentant un conflit d'intérêts constitué par des liens, directs ou indirects, mêmes déclarés par lui, suffisamment étroits pour être de nature à affecter son impartialité, suffit ainsi à vicier la procédure ».

Citant le Collège de Médecine Générale, la requête rappelle que ces recommandations prennent principalement en compte l'essai JUPITER dont selon eux les biais ont été démontrés. Pour eux l'application, telle quelle, impliquerait de traiter par statine 50 % des plus de 60 ans sans recul critique ni clinique.

L'enjeu paraît donc important et la plainte déposée au pénal par Anticor à l'encontre de plusieurs membres du groupe de travail est toujours en cours d'instruction.

IV.4. En conclusion, un ensemble de critiques qui finissent par faire corps

Nous sommes convaincus qu'il est impossible de faire le tour de l'ensemble des critiques qui ont été formulées depuis 50 ans sur le modèle du cholestérol dans l'athérogenèse et sur l'action des statines dans celui-ci. Certains diront que c'est parce que ce modèle théorique ne tient pas l'épreuve de la réalité clinique, nous en avons cité quelques-uns. Ils sont en réalité beaucoup plus nombreux en France comme à l'étranger. Il nous est impossible dans un espace limité comme une thèse d'exercice de pharmacie de leur donner à tous une voix : chaque détail de la théorie fait l'objet d'un débat qui évolue sans cesse, avec récemment de nouvelles découvertes sur les aspects inflammatoires et immunologiques de l'athérosclérose (que nous développerons dans le titre suivant). Quelle lipoprotéine est un facteur causal ou au contraire n'est que le reflet d'un autre processus inconnu ou en cours de découverte ? Les certitudes d'hier ne seront probablement que les introductions de demain.

Nous avons donc choisi d'illustrer à quel point le modèle théorique du cholestérol dans l'athérosclérose était bancal, à quel point l'utilisation de statines, géniale en théorie quand on voit son effet sur le LDL-Cholestérol, est incroyablement décevant quand on regarde la réduction absolue de mortalité et le nombre de personnes traitées inutilement. Illustrer veut dire ici présenter les principales lignes de force des critiques, et nous avons bien conscience du manque d'exhaustivité de notre travail. Pour autant il représente une synthèse de ce qui fait le débat sur le sujet, et beaucoup d'autres articles que nous avons parcourus sont en fait redondants dans le sens où cette idée a déjà été développée ici. Multiplier les points de vue aurait eu pour conséquence de diminuer la clarté du propos et de provoquer une inflation inutile de la bibliographie déjà importante. Afin de synthétiser cet ensemble de critiques nous avons tenté d'intégrer celles-ci dans le schéma présenté figure 28.

Nous estimons que mises bout à bout, les vieilles polémiques, les éclairages récents, les décisions judiciaires, les plongées dans les documents internes des laboratoires pharmaceutiques, finissent par donner un corps objectif et significatif à la critique du modèle dominant sur le cholestérol. Les conflits d'intérêts sont documentés, les essais cliniques négatifs sont connus, les failles de la théorie détaillées. Des équipes de recherche courageuses s'y attaquent et tentent de présenter une nouvelle voie, car le *statut-quo* est trop décevant et trop incertain : il est cliniquement défaillant et trop de patients traités n'en bénéficieront pas. Or d'autres modèles existent pour expliquer l'athérosclérose, passionnants et cliniquement pertinents.

C'est ce que nous allons développer dans la partie suivante.



Figure 28 : Synthèse des critiques détaillées dans la partie IV

V. Nouvelles pistes physiopathologiques et changement de paradigme

V.1. Oppositions frontales des certitudes

Face à l'ampleur et au sérieux des critiques que nous avons détaillées dans la partie précédente, certains promoteurs de la baisse du cholestérol par les statines perdent patience. Dans un commentaire publié dans le journal *The Lancet* en 2022, Maciej Banach, un cardiologue et chercheur déclarant des liens d'intérêts avec de nombreux laboratoires pharmaceutiques dont il est le porte-parole, explique qu'il est « temps d'arrêter de laisser [l'intolérance aux statines] se mettre en travers du chemin du traitement des patients » (2). Pour lui, même si l'observance des statines est catastrophique (pouvant atteindre seulement 40 % après 2 ans), la diminution du cholestérol reste le traitement préventif le plus efficace et diminue relativement les événements cardio-vasculaires associés à l'athérosclérose de 55 %. Or les effets indésirables seraient toujours les principaux responsables de la perte d'observance et seul le quart des patients atteindrait leur objectif en LDL-Cholestérol. M. Banach estime que les « médecins, les sociétés scientifiques, et les gouvernements ont laissé se développer une voix anti-statine », et il insiste sur le fait que selon lui l'intolérance aux statines serait largement sur-diagnostiquée. Pour lui « le risque faible de symptômes musculaires est insignifiant en comparaison des bénéfices cardio-vasculaires prouvés sous statine », en soulignant les résultats des méta-analyses du CTT.

On voit mal comment faire coïncider de telles prises de position avec le discours complexe et méthodique des critiques, comme par exemple celles formulées dans la méta-analyse du *JAMA internal medicine* ((64) détaillée p.93). Les certitudes de certains porte-paroles ne semblent pas suffisantes à évacuer les problèmes posés, notamment quand M. Banach reconnaît que dans 16 des 19 essais cliniques pris en compte, les patients présentant des douleurs musculaires (sous statines ou non) durant la phase de pré-essai ont été exclus (2). Ce qui mécaniquement diminue l'incidence de tels effets indésirables et permet une augmentation de dose supérieure à celle possible dans la population générale.

Cet exemple illustre à lui tout seul l'impossibilité de trancher. Des avis affrontent des études cliniques ou des méta-analyses, dans un sens comme dans l'autre, laissant le lecteur indécis et en situation de devoir choisir celui qui semble avoir raison. La parole de la science en est donc brouillée.

V.2. Changement de paradigme sur l'athérogenèse

Ces désaccords irréconciliables nous placent dans une situation de blocage où l'on doit choisir un camp. Ce type de tension intellectuelle peut amener à la radicalité des opinions ou à s'abandonner aux réponses toutes faites de recommandations simplistes. La question des dérives sectaires en science traite de la radicalité des opinions et est sous surveillance constante de la Mission Interministérielle de VIGilance et de LUTte contre les Dérives Sectaires (MIVILUDES) où 40 % des signalements concernent la santé (160). Nous avons vu dans la partie précédente comme il était difficile de concilier les certitudes et les habitudes, avec les preuves que des équipes sérieuses font émerger. Enfin nous avons vu que les conflits d'intérêts peuvent, en surplus, venir biaiser fortement tout le processus de construction d'un consensus. Pour tenter de sortir par le haut de ce blocage, nous allons nous appuyer sur les propositions de Peter Libby : quand une situation n'a pas d'issue, il faut changer de perspective et donc ici de paradigme peut permettre à la réflexion de continuer.

V.2.1. Les propositions de Peter Libby

Cardiologue américain internationalement reconnu et professeur à la *Harvard Medical School*, Peter Libby s'est spécialisé dans l'étude du rôle de l'inflammation et de la réponse immunitaire dans les pathologies cardio-vasculaires, dont l'athérogenèse (161).

Dans un texte publié en 2021 dans la célèbre revue *Nature* titré « *The changing landscape of atherosclerosis* », P. Libby va remettre en question de nombreuses certitudes sur l'athérosclérose en se basant sur 146 références bibliographiques différentes et son expertise largement reconnue dans le domaine (16). Il estime aujourd'hui que l'athérosclérose et ses conséquences ne sont plus limitées aux pays occidentaux et aux personnes de plus de 50 ans, mais touchent le monde entier et davantage de personnes jeunes et de femmes. De la même façon, le poids des facteurs de risque classiques (LDL-Cholestérol, consommation de tabac et tension artérielle) a diminué pour laisser une place plus significative à des facteurs nouvellement mis en avant, tels que : un sommeil perturbé, l'absence d'activité physique, le microbiome, la pollution environnementale, le stress et le taux de triglycérides dans le sang. L'inflammation et la réponse immunitaire auraient donc une place centrale, notamment avec la dérive de celle-ci lors du vieillissement.

L'ensemble des éléments qui seront détaillés ici sont résumés dans le tableau XXII pour avoir une vision plus synthétique de l'importance du changement de perspective proposé par P. Libby.

Tableau XXII : changement de perspectives sur l'athérosclérose selon P. Libby traduit à partir de (16)

Historiquement	Désormais
L'athérosclérose affectait principalement les pays développés	Les pays en développement portent désormais le poids le plus important dans cette maladie
Les ischémies coronaires touchaient majoritairement les hommes blancs d'âge moyen	Les syndromes coronariens aigus touchent davantage les femmes, des individus plus jeunes, les très vieux, et des populations plus diverses
L'athérosclérose est une maladie de stockage des lipides dans la paroi artérielle	L'inflammation permettrait de relier la présence d'une dyslipidémie et les autres facteurs de risque pour conduire à l'athérogenèse
L'oxydation du LDL-Cholestérol conduit à l'athérosclérose	L'athérogenèse serait induite par le LDL-Cholestérol non oxydé pouvant s'agréger
Le HDL-Cholestérol a un effet protecteur contre l'athérosclérose	Les lipoprotéines riches en triglycérides sont en partie responsables de l'athérosclérose
Les plaques d'athérome vulnérables sont recouvertes d'un mince tissu fibreux	La notion de plaques vulnérables serait un terme inapproprié : l'érosion superficielle causerait davantage de thromboses artérielles
L'athérosclérose est une dégénérescence liée à l'âge, inévitable, et en constante progression	L'athérosclérose évoluerait par poussées, pourrait régresser, et son évolution peut être modulée par des choix hygiéno-diététiques et médicaux tout au long de la vie

Comme nous l'avons vu depuis le début de cette thèse, la question des statines est profondément reliée à celle du LDL-Cholestérol, notamment le lien qui est fait entre baisse du cholestérol et diminution des pathologies cardio-vasculaires liées à l'athérosclérose. Cependant, si les statines ont participé à la baisse du cholestérol depuis de nombreuses années, P. Libby estime que l'obésité, la résistance à l'insuline, et des régimes alimentaires riches en sucre ont provoqué une augmentation de 35 % des syndromes métaboliques entre les années 1990 et 2010 aux États-Unis. Pour mémoire, le syndrome métabolique est une association de symptômes : tour de taille important, hypertension artérielle, résistance à l'insuline et un tableau de dyslipidémie spécifique à ce syndrome (15,162). Ce tableau retrouve notamment une élévation continue du taux sérique de triglycérides et une diminution du HDL-Cholestérol. Ces deux concentrations sembleraient donc être inversement corrélées, ce qui expliquerait l'échec des thérapeutiques visant à augmenter pharmacologiquement la concentration du seul HDL-Cholestérol comme le torcetrapib (130). En effet, un

taux élevé de triglycérides sériques, en particulier dans le cas du syndrome métabolique, représenterait un facteur de risque important d'athérogénèse. Les triglycérides en seraient même un facteur d'initiation et de progression significatif (16).

Si pour P. Libby le LDL-Cholestérol semble toujours être un agent causal de l'athérosclérose, le traitement correct de celui-ci n'empêcherait pas un deuxième infarctus du myocarde chez 1 patient sur 20 dans l'année suivant un premier syndrome coronaire (16). Ainsi au rôle initialement central du cholestérol, se substituerait un paysage biologique, médical et hygiéno-diététique plus complexe qui participerait à l'athérogénèse en sus des facteurs de risque cardio-vasculaires traditionnels.

Processus inflammatoires

L'inflammation pourrait donc être pour lui le chaînon manquant reliant le cholestérol (et d'autres facteurs de risque cardio-vasculaires) à l'athérogénèse. Le rôle de nombreuses cellules immunitaires dans cette pathogénèse a été évalué en détail chez la souris et l'implication de chacune a donné lieu à de nombreuses publications. La transposition chez l'homme d'expérimentations animales est toujours une gageure. De nombreuses polémiques sont issues de la distance entre l'analyse d'extraits de plaques d'athérome induites en laboratoire chez l'animal et une maladie chronique qui progresse tout au long de la vie chez l'homme.

Comment souvent dans cette situation, un essai clinique peut tenter de simplifier la problématique. En ne se posant plus la question des mécanismes complexes et précis de la réponse immunitaire pour se focaliser sur une molécule très anti-inflammatoire, l'essai CANTOS (*Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study*) a cherché à démontrer qu'abaisser drastiquement celle-ci diminue le risque d'évènements cardio-vasculaires post-infarctus du myocarde (163). Cet essai publié en 2017, auquel a participé P. Libby, a été mené notamment par P. Ridker dont l'essai JUPITER avait été très critiqué (détaillé p.76) et qui cherche depuis de nombreuses années à relier augmentation de la CRP et risque cardio-vasculaire. Le canakinumab est un anticorps monoclonal ciblant l'interleukine 1 β , une cytokine très importante dans la réponse immunitaire et participant à la fièvre, à l'activation des lymphocytes et des macrophages et à l'augmentation de leur adhésion aux sites inflammatoires (164). Le canakinumab est aujourd'hui commercialisé sous la spécialité Ilaris[®] dans le traitement de pathologies auto-immunes et inflammatoires dont l'arthrite goutteuse sévère. L'essai CANTOS a montré que l'utilisation du canakinumab diminue significativement la mortalité cardio-vasculaire post-infarctus du myocarde chez les patients ayant une CRP élevée au prix d'une légère augmentation de la mortalité par infection, l'interleukine 1 β étant nécessaire à la défense de l'organisme contre les pathogènes. Même si elle reste variable en fonction de la dose et de la durée de traitement, une diminution significative de la mortalité cardio-vasculaire a été observée dans cette étude (163). Sans être exceptionnels, ces résultats mettent en avant une part inflammatoire dans la mortalité différée post-infarctus du myocarde confirmée par d'autres essais ayant testé la colchicine dans le même cadre, là aussi au prix du doublement de l'incidence des pneumonies infectieuses (16).

Pour P. Libby, de nombreux facteurs de risque sont reliés à des processus inflammatoires comme l'excès de tissus adipeux, la résistance à l'insuline et le tabagisme. Dans le même sens, de nombreuses études récentes ont démontré l'impact des troubles du sommeil, du bruit et de la pollution sur la progression des maladies liées à l'athérosclérose, régulièrement en lien avec une augmentation de l'inflammation.

À l'inverse, les statines à travers leurs effets pléiotropes (détaillés p.54) agiraient sur cette composante inflammatoire. Ce qui pourrait permettre d'expliquer pourquoi les statines ont un effet sur la diminution de la mortalité supérieur à d'autres molécules hypolipémiantes.

Athérogénèse

Beaucoup de modèles théoriques mettent l'oxydation du LDL-Cholestérol à l'origine du processus d'athérogénèse comme nous l'avons détaillé p.39. Cependant P. Libby insiste sur le manque de preuves chez

l'homme d'un tel processus et d'ajouter que « le LDL-Cholestérol non oxydé apparaît stimuler davantage la réponse immunitaire adaptative chez la souris que le LDL-Cholestérol oxydé, [...] et le LDL-Cholestérol en lui-même semble peu stimuler l'immunité innée » (16). Pour autant, tout un processus inflammatoire semble à l'œuvre dans la formation des plaques d'athérome où de nombreuses cellules immunitaires stimuleraient la production de cytokines pro-inflammatoires, ce qui amplifierait la réaction inflammatoire locale.

Contrairement à de nombreux chercheurs, P. Libby estime aujourd'hui que la formation de plaques d'athérome n'est pas une maladie dégénérative inéluctable à évolution progressive. Pour lui, elles se développeraient davantage par poussées suivies de périodes de pause, en lien avec des événements inflammatoires. Ceux-ci pourraient n'avoir initialement aucun rapport avec l'athérosclérose mais participeraient à stimuler la migration de cellules immunitaires, la prolifération localisée de celles-ci, et la progression de la lésion athéromateuse. Des autopsies ont montré que des lésions athéromateuses étaient retrouvées chez des personnes d'âge moyen sans signes cliniques. Il est aujourd'hui reconnu par exemple que des réactions virales intenses peuvent déclencher d'autres pathologies inflammatoires ou auto-immunes qui couvaient ou ne se seraient peut-être jamais déclenchées sans cela. L'inflammation chronique peut trouver sa source dans une immunité à l'origine normale qui perd le contrôle ou dérive de sa fonction initiale (16,164).

Vulnérabilité des plaques et réparation

P. Libby choisit aussi de revenir sur la notion, qu'il estime trompeuse, de « plaque vulnérable » (16). Cette notion est issue d'autopsies montrant qu'une rupture de la surface fibreuse de plaques d'athérome était la cause de la majorité des syndromes coronariens aigus. Pour autant, il estime que ces études manquent de comparaison à savoir le nombre de plaques considérées comme vulnérables et n'ayant pas provoqué d'événements cardio-vasculaires. Citant des études *in vivo* récentes, ces plaques jugées vulnérables seraient en réalité rarement responsables d'événements cliniquement significatifs. Au contraire, un autre mécanisme physiopathologique semblerait plus pertinent : l'érosion progressive des plaques et donc de leur endothélium provoquant une agrégation plaquettaire à son contact, amplifiée par la présence de polymorphonucléaires neutrophiles.

Par ailleurs, l'érosion ou la rupture d'une plaque d'athérome pourrait cicatriser soit en augmentant de taille pour enfouir la zone découverte dans un nouveau tissu protégé par des cellules endothéliales, soit en incorporant le thrombus en formation. Dans ces deux cas, la taille de la plaque augmenterait ce qui réduirait le flux sanguin par sténose. La calcification des lésions, elle aussi stabilisatrice, pourrait aussi participer du phénomène. Ainsi, loin d'une dégénérescence allant dans un seul sens, la plaque d'athérome pourrait cicatriser, même si cela se fait aux dépens du débit sanguin disponible.

Risque persistant

Ce que de nombreux auteurs cités dans cette thèse appellent le « risque persistant », recouvre la mortalité résiduelle ainsi que la récurrence d'événements cardio-vasculaires, malgré un traitement préventif et intensif mené selon les recommandations. À travers les essais étudiant l'intérêt de la colchicine et du canakinumab pour résoudre en partie ce problème, on observe une insatisfaction des auteurs pour le risque résiduel malgré un taux de LDL-Cholestérol très contrôlé (16).

La recherche de nouvelles pistes pour réduire le risque résiduel reste importante, car celui-ci provoque une ré-hospitalisation dans le mois qui suit un infarctus du myocarde pour 1 patient sur 10 aux États-Unis. Ce risque résiduel nous éclaire sur des facteurs qui étaient jusqu'alors peu pris en compte ou représentaient une véritable impasse dans l'athérosclérose. Par exemple, pourquoi continuer à cibler le LDL-Cholestérol si des concentrations sériques très faibles (autour de 0,8 g/L dans l'essai CANTOS (163)) sont déjà obtenues par des molécules efficaces à haute dose, sans diminuer la persistance d'un risque cardio-vasculaire ?

L'exploration du rôle des triglycérides et de l'inflammation dessine donc en creux le manque de paramètres sur lesquels agir quand tout le reste est déjà pris en compte, et spécifiquement quand les valeurs du cholestérol sont contrôlées.

La place des triglycérides

Les triglycérides sont la forme classique de stockage des acides gras fixés sur un glycérol. Leur taux sérique augmente dans de nombreuses situations comme par exemple lors d'une hypothyroïdie, de la consommation élevée de sucres simples et d'alcool, d'une obésité, de pathologies rénales, lors de la prise de certains médicaments et lors d'hypercholestérolémie familiale IIb, IV et V.

Comme nous l'avons détaillé p.69, le lobby du sucre a très vite développé des manœuvres pour l'éliminer de la liste des facteurs de risque cardio-vasculaire dans les années 1960 (86). Ainsi, la question du rôle pro-athérogène des triglycérides (et donc des sucres simples) reste à la fois récente et particulièrement ancienne. Récente à travers la place du syndrome métabolique, du diabète et de l'obésité dans l'athérogenèse. Ancienne, car le lobbying de la SRF a participé à ce que l'on ne se penche pas sur la question. Or, après avoir agi sur le LDL-Cholestérol avec les statines et échoué à agir à travers le HDL-cholestérol, la lutte contre l'athérosclérose nécessite de développer de nouvelles pistes comme les triglycérides (165).

Pourtant dès les années 1980, D.B. Zilversmit suppose que l'élévation des triglycérides serait responsable de l'athérogenèse. La concentration sérique en triglycérides a été identifiée comme étant inversement proportionnelle à celle du HDL-Cholestérol. Ainsi un HDL-Cholestérol élevé ne serait pas le reflet d'une cible à atteindre artificiellement, mais le miroir d'un taux sérique en triglycérides bas : la notion de « bon » cholestérol perd définitivement son sens au profit d'un taux de triglycérides que l'on souhaite maintenu faible, notamment grâce aux mesures hygiéno-diététiques.

Pour supporter ces hypothèses, l'analyse de petites variations dans les gènes impliqués dans le métabolisme du cholestérol et/ou dans le déclenchement des hyperlipidémies familiales a permis de calculer des liens de causalité avec des paramètres biologiques (166). Cette analyse confirme que le HDL-Cholestérol n'aurait pas de liens de causalité vis-à-vis des conséquences de l'athérosclérose, contrairement aux lipoprotéines riches en triglycérides. De plus, un taux bas de HDL-Cholestérol ne serait pas associé à un risque augmenté de pathologie cardio-vasculaire comme pensé initialement (165).

Si l'ESC estime qu'il manque encore des preuves pour estimer que l'excès de lipoprotéines riches en triglycérides est un facteur causal de l'athérosclérose, il est largement reconnu que c'est un facteur de risque associé à l'augmentation du nombre d'infarctus du myocarde ischémiques, d'AVC ischémiques et de mortalité toutes causes, position que partage P. Libby (10,17,163).

En définitive, l'athérogenèse est un processus complexe

Nous avons vu dans cette thèse qu'il ne fallait pas suivre d'emblée uniquement un seul auteur malgré l'intérêt de ses travaux. Les certitudes sont souvent battues en brèche, les consensus régulièrement renversés, les recommandations modifiées. P. Libby nous a cependant permis de changer de perspective sur l'athérogenèse et d'y faire entrer de nouveaux paramètres, rappelant le caractère particulièrement complexe de ce processus (14,16).

Ainsi l'hypothèse d'un processus inflammatoire chronique évoluant par poussées ferait sens : la plaque d'athérome semble être le résultat d'une inflammation chronique localisée faisant suite à un processus de réparation qui aurait échoué à se résoudre. À ce processus s'ajouteraient des facteurs aggravants liés aux conditions de vie (sédentarité, alimentation riche en sucre, consommation de tabac et d'alcool), et aux conditions physiopathologiques (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, obésité, hypertension

artérielle, diabète). Ces facteurs, dont nous avons vu qu'il en existe de nombreux autres, participent à l'accumulation dans la zone inflammatoire de restes cellulaires, de lipides en excès dans le sang, et de tissu fibreux plus ou moins calcifié. L'hypertension artérielle, la dysfonction endothéliale et les troubles de la coagulation s'ajouteraient par la suite en déclencheurs en favorisant la formation d'amas plaquettaires qui sont arrachés pour venir obturer des artères en aval. Dans cette dynamique allant de l'agression initiale de la paroi artérielle jusqu'à l'obturation des artères, on voit bien que l'excès de LDL-Cholestérol dans le sang n'est qu'un paramètre parmi d'autres. Et bien que son excès participe de l'aggravation, sa diminution à tout prix ne suffit pas à enrayer un processus multifactoriel dont l'agression endothéliale serait à l'origine.

V.2.2. Le « wall shear stress » comme élément causal

L'existence de pathologies cardio-vasculaires liées à l'athérosclérose se retrouve aussi chez de nombreuses personnes ayant un taux sérique de LDL-Cholestérol considéré comme normal. Cela impliquerait donc de devoir rechercher l'origine de ces plaques d'athérome à partir d'autres paramètres biologiques ou physiologiques. La notion de *wall shear stress* recouvre l'observation selon laquelle les plaques d'athérome apparaissent là où le flux sanguin serait le plus cisailant, et cette contrainte permanente induit une inflammation vasculaire localisée qui causerait et entretiendrait le développement de ces plaques lorsque les conditions requises sont rencontrées (14). Ce stress cisailant la paroi vasculaire « est la force tangentielle de la friction mécanique du sang lors de son écoulement qui agit longitudinalement sur la surface endothéliale de la paroi artérielle ».

La paroi artérielle percevrait les différents types de contraintes qui lui sont imposées et des récepteurs spécifiques transduiraient ces signaux biomécaniques en signaux biochimiques. Un flux laminaire classique favoriserait la production de monoxyde d'azote et l'efficacité de la fonction endothéliale. Au contraire, un stress de cisaillement pourrait induire une dysfonction endothéliale, la production de protéines d'adhésion et de molécules de l'inflammation permettant le recrutement et la migration dans la paroi artérielle de leucocytes circulants.

À l'issue de cette agression initiale, la progression de la plaque d'athérome provoquerait une déformation de la paroi artérielle favorisant à son tour l'augmentation du stress de cisaillement, l'inflammation de la zone et l'accumulation de lipides et de cellules du système immunitaire. La calcification progressive de la lésion serait ensuite responsable d'une stabilisation, quand cela est possible, de la plaque où le niveau de dépôt de calcification serait inversement proportionnel au risque de rupture. Ce qui rejoint l'observation de P. Libby selon laquelle la formation d'embolie sur une plaque abrasée est beaucoup plus fréquente qu'une rupture de plaque induisant l'oblitération en aval.

V.2.3. La dysfonction endothéliale comme conséquence

La fonction endothéliale représente la capacité des cellules tapissant les artères à contrôler leur niveau de contraction, leur perméabilité, l'adhésion cellulaire à sa surface, leur rôle anticoagulant et la croissance des muscles lisses qui les entourent (11). Ainsi, l'organisme est capable d'ajuster la quantité de sang qui parvient à chaque zone du corps ou d'un tissu en fonction des contraintes et des besoins qui y sont affectés.

Cette notion a été aussi définie par son inverse : la dysfonction endothéliale serait, par la diminution de la sécrétion ou l'excès de consommation de NO (monoxyde d'azote), responsable d'une des premières étapes conduisant au développement de l'athérosclérose au niveau des grosses artères (167). Le mécanisme évoqué ici serait que la perte de fonction des cellules endothéliales favoriserait la perméabilité, le piégeage et l'accumulation du cholestérol dans l'espace sous-endothélial. Là où la dysfonction endothéliale est probante, des monocytes circulant dans le sang seraient recrutés vers l'*intima* où ils se différencieraient en macrophages. Ces leucocytes participeraient avec d'autres à l'augmentation de l'inflammation et à l'accumulation de cellules spumeuses d'origines diverses comme les cellules musculaires lisses et pas seulement les macrophages (16).

Le NO diffuse librement à travers les cellules qui entourent sa zone de libération et cible un récepteur qui par cascade va augmenter le taux de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) et ainsi provoquer la relaxation du muscle lisse autour de l'artère, ce qui augmente son diamètre. Sa demi-vie est de 5 secondes, ce qui est très court (11). De plus, lors de leur fonctionnement normal, les cellules endothéliales qui font face à un évènement stressant important (par exemple infection, agression de l'endothélium, spasme artériel, occlusion non pathologique) vont mettre en œuvre une série d'activation réversible de gènes pour s'adapter et maintenir l'homéostasie de la distribution sanguine.

La mesure de cette fonction endothéliale a permis d'englober plus largement le NO dans un ensemble de signaux biochimiques participant à la vasodilatation ou la vasoconstriction artérielle comme par exemple des médiateurs inflammatoires, l'endothéline ou le thromboxane A2. On peut aussi citer en exemple le Facteur Hyperpolarisant Dérivé de l'Endothélium (EDHF) et la prostacycline (PGI2) qui sont avec le NO de puissants vasodilatateurs. Ces trois médiateurs biochimiques sont ce que l'on pourrait appeler les « trois grandes voies » endothéliales de vasodilatation.

Lors d'un effort physique intense, d'hypertension, de diabète, d'hypercholestérolémie, d'exposition aux UV, de consommation de tabac et d'alcool, il se produit des espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui vont consommer le NO en grande quantité. Ces ROS vont aussi provoquer une altération de l'ADN, une peroxydation des lipides, et une oxydation des protéines conduisant à une perte de fonctionnalité des cellules endothéliales. La plupart des facteurs de risque cardio-vasculaires interagiraient donc sur la biodisponibilité du NO. Si les essais de traitement par anti-oxydants vitaminiques (C et E) ont été infructueux jusqu'ici, les flavonoïdes du vin rouge, du chocolat, voir du thé vert ont semblé *a contrario* améliorer la fonction endothéliale et donc le risque cardio-vasculaire.

La puissance d'action du NO dans la régulation de la pression artérielle est pleinement mise en lumière lors de l'utilisation de dérivés nitrés pour lutter contre l'angor stable. Dans ce cas, une vasodilatation des artères coronaires va réduire leur vasoconstriction à l'effort, et peut même produire de fortes hypotensions ou des gonflements des membres inférieurs.

Rappelons ici que les statines, à travers leur action pléiotrope, auraient la capacité de renforcer la fonction endothéliale. Cela leur donne comme particularité d'agir sur deux paramètres de la pathogenèse des plaques d'athérome : le LDL-Cholestérol et la dysfonction endothéliale (et par là même sur l'interaction entre celle-ci et le *wall shear stress*).

V.2.4. Inflammation et réponse immunitaire

Alors que les essais cliniques impliquant le canakinumab et la colchicine ont soutenu le caractère inflammatoire de l'athérosclérose et de ses conséquences, la question de l'utilisation du premier au Canada pour prévenir des évènements cardio-vasculaires récurrents après un infarctus du myocarde est posée en raison des effets indésirables importants que ce traitement induit (168). Le poids financier d'un tel traitement dans ce pays rend son rapport coût/efficacité quasiment nul, sans démentir sa possible efficacité si le prix était réduit de 91 %. Il a par ailleurs été retenu que les statines agissaient elles aussi dans la diminution de l'inflammation chronique qui touche les plaques d'athérome (14). Cela confirme une fois de plus qu'il est complexe de retenir pour cette classe médicamenteuse ce qui est dû à leur action sur le cholestérol, ce qui est dû à l'amélioration de la fonction endothéliale, et ce qui résulterait de leur action sur l'inflammation locale.

Lorsque P. Libby estime que « l'inflammation permettrait de relier la présence d'une dyslipidémie et les autres facteurs de risque pour conduire à l'athérogenèse », il vient confirmer de très nombreuses recherches sur le sujet (16). Celles-ci mettent en avant notamment que si moins de 50 % des évènements cardio-vasculaires majeurs sont réduits (et encore moins pour la mortalité comme nous l'avons vu), c'est qu'une partie du risque résiduel serait de nature inflammatoire (169). Si les essais sur le canakinumab et la

colchicine tendent à confirmer cet élément, l'absence de sélectivité sur un mécanisme spécifique est à la source du poids des effets indésirables, notamment infectieux.

Le mécanisme sous-tendant ce rôle inflammatoire est représenté par la balance entre le recrutement de cellules immunitaires et la prolifération des macrophages d'une part, puis l'apoptose et l'efflux des lipides de l'autre. L'accumulation du processus inflammatoire induirait par la suite une augmentation de la taille du cœur nécrotique des plaques, une fragilisation de celles-ci et leur calcification qui ne serait stabilisante qu'à moyen terme. Des analyses poussées de la composition cellulaire des lésions athérosclérotiques ont été menées avec un niveau de détail substantiel : lors de la progression des plaques d'athérome, un réseau significatif de cellules immunitaires et de facteurs anti-inflammatoires est présent, mais reste impuissant à contenir l'agression due au processus inflammatoire chronique qui s'installe dans la durée. De même, des études récentes montreraient que la formation de cellules spumeuses (pour rappel figure 12 p.40) n'aurait pas d'actions pro-inflammatoires comme imaginées. Ainsi ce serait davantage l'augmentation du stress oxydatif à un niveau important dans l'*intima* qui influencerait les macrophages et réorienterait leur réaction vers la production de cytokines et de chimiokines pro-athérogènes.

Ces deux exemples illustrent que les processus immunologiques se déroulant dans la plaque d'athérome en formation, bien que largement étudiés, restent complexes à cibler pharmacologiquement et cliniquement. On sait aujourd'hui que l'équilibre entre activation et régulation de la réaction immunitaire est très variable d'un individu à l'autre, et d'une situation à une autre. Comme face à l'allergie ou au développement de maladies auto-immunes, l'inégalité est totale entre les individus vis-à-vis d'une réponse immunitaire qui serait conduite à son terme ou qui dériverait progressivement vers une situation chronique délétère.

La présence de pathologies inflammatoires importantes peut induire une réponse systémique déclenchant une progression de l'athérosclérose (14). Les situations suivantes ont donné lieu à publications scientifiques dans ce cadre :

- les facteurs de risque traditionnels comme le LDL-Cholestérol, le VLDL-Cholestérol (riche en triglycérides), l'hypertension artérielle, la consommation de tabac, l'inactivité physique, l'obésité ;
- le stress mental aigu et chronique à travers une sur-stimulation du système nerveux autonome ;
- l'âge ;
- les maladies auto-immunes comme les arthrites rhumatoïdes, le lupus, le psoriasis, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ;
- les infections aiguës (notamment l'impact des toxines bactériennes) et chroniques ;
- les infections virales ;
- les agressions tissulaires comme l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ou les ulcères chroniques non résolutifs.

Certains auteurs estiment même désormais que l'athérosclérose pourrait être considérée comme une maladie auto-immune (170). Une réaction disproportionnée, ou inadaptée, à l'agression de l'endothélium créerait une zone inflammatoire permettant l'accumulation de lipoprotéines et de cellules immunitaires. Bien que d'une grande complexité, les processus immunitaires en jeu après cette accumulation, méritent un aperçu simplifié de leurs mécanismes, car ils participent à la mise en perspective du rôle du cholestérol dans l'athérogenèse.

Bref aperçu des mécanismes immunologiques dans l'athérogenèse

Les cellules spumeuses remplies de lipides subiraient une mort cellulaire conduisant d'autres macrophages à assurer leur éfferocytose, un processus normal qui consiste à absorber les restes de ces cellules pour leur élimination (169). Lorsque ce mécanisme est dépassé, il semble se produire une libération de débris cellulaires et lipidiques pro-inflammatoires induisant la prolifération des macrophages. Ces derniers ont des capacités anti- et pro-inflammatoires qui dépendent des cytokines qui seront libérées. Par exemple, la

production d'interleukine 1 β (cible du canakinumab) n'est retrouvée que pour des macrophages présents dans les parois touchées par l'athérogenèse. Parallèlement à cela, des cellules dendritiques en nombre plus important que dans les artères dites saines, vont participer à la présentation d'antigènes spécifiques de l'athérosclérose et à l'activation de lymphocytes T.

Il est probable qu'en l'absence des paramètres inflammatoires habituels dans l'athérogenèse, les signaux de co-activation des lymphocytes T effecteurs soient insuffisants pour permettre leur activation complète. Cependant, dans la plaque d'athérome en évolution, la diminution du nombre de lymphocytes T régulateurs participant normalement à la résolution d'une situation inflammatoire, serait associée à l'augmentation de la taille de ces plaques. Il a ainsi été démontré qu'une augmentation du nombre de lymphocytes T régulateurs permettrait la régression de plaques déjà installées.

Au contraire, la présence en nombre de lymphocytes T *helper* de type 1 producteur d'interféron gamma dans les lésions de l'athérosclérose serait pro-athérogène et ils participeraient à leur tour à la polarisation des macrophages vers un phénotype pro-inflammatoire. Alors que la compréhension des mécanismes en jeu ici progresse avec celle de l'immunologie en général, il semblerait que les caractéristiques de ces lymphocytes T ne soient pas fixes : ils pourraient être capables d'évoluer en fonction de la situation locale et systémique (perméabilité entre lymphocyte T régulateur ou *helper*).

En ce qui concerne les lymphocytes B et la production d'anticorps, il semblerait que les lésions athérosclérotiques soient associées à une perte de tolérance du soi et au développement d'auto-antigènes (rejoignant l'hypothèse selon laquelle l'athérosclérose serait une maladie auto-immune). Par exemple, certaines parties de l'apolipoprotéine B du LDL-Cholestérol pourraient être la cible d'auto-anticorps dans ces lésions.

Si nous avons voulu donner un aperçu rapide et simplifié de l'immunologie dans l'athérogenèse, il faut garder en tête que parmi ces très nombreux travaux de recherches, beaucoup sont réalisées sur l'animal avec des modèles artificiels mis en place pour ces expériences. Ces travaux scientifiques foisonnants, participent à la mise en perspective de la physiopathologie classique de l'athérogenèse, et des enseignements intéressants émergent pour revoir le modèle théorique encore très critiqué. Ainsi, il semblerait que l'enrichissement des plaques d'athérome en lymphocytes T régulateur, bien plus que la diminution de la quantité de cholestérol présent, permettrait la régression des lésions et la diminution du nombre de macrophages pro-inflammatoires. Comme soutenu par P. Libby, l'athérosclérose serait donc bien le croisement entre des facteurs de risque, des déséquilibres métaboliques et une réponse immunitaire inadaptée, elle-même affectée par l'état inflammatoire et hygiéno-diététique des individus (16,169).

Pourtant malgré ces conclusions, la stratégie *The Lower, the better* reste prééminente dans les recommandations des sociétés savantes. Il nous semble indispensable à ce stade, de questionner l'intérêt de diminuer encore davantage les objectifs en LDL-Cholestérol si ce dernier n'est qu'un paramètre parmi d'autres dans le processus décrit par P. Libby.

V.3. Diminution supplémentaire du LDL-Cholestérol et biais de financement

Nous savons que de nombreux patients peuvent voir leur taux sérique de LDL-Cholestérol insuffisamment contrôlé par les statines seules. Nous avons déjà abordé dans cette thèse l'inquiétude liée à la baisse continue des cibles en cholestérol total et en LDL-Cholestérol dans les recommandations européennes. Cela implique de traiter de plus en plus de personnes considérées auparavant comme en bonne santé.

La découverte des anticorps monoclonaux anti-PCSK9 que sont l'evolocumab et l'alirocumab, a permis de questionner l'utilité d'abaisser la cholestérolémie dans le cas où les statines associées à l'ézétimibe n'étaient pas suffisamment efficaces en prévention secondaire pour atteindre les objectifs fixés par les

recommandations (LDL-Cholestérol < 0,70 g/L en France) (37,171). En augmentant le recyclage des récepteurs du LDL-Cholestérol, les anti-PCSK9 permettent d'améliorer sa captation par le foie et donc d'abaisser sa concentration sérique de 46 à 73 % quelle que soit la thérapeutique hypocholestérolémiant déjà utilisée (15). Même si l'ESC recommande l'utilisation de ces anti-PCSK9, la HAS estime que les essais cliniques sont trop limités, car n'évaluant que des critères biologiques (la baisse du LDL-Cholestérol) et ne démontrent pas de diminution de la mortalité (171).

Le développement de ces nouveaux hypocholestérolémiants est basé sur le fait que les personnes possédant une mutation de type « perte de fonction » sur le gène à l'origine de la protéine PCSK9 (participant au recyclage des récepteurs LDL, ce qui en augmente leur densité) auraient un sous-risque important de ne pas développer d'événement coronarien (10,172). Pour autant, « en prévention cardiovasculaire secondaire, quand la LDL-cholestérolémie est aux alentours de 1 g/L, la baisser davantage semble diminuer un peu la fréquence de divers événements cardiovasculaires, sans effet tangible sur la mortalité » selon la revue *Prescrire* en 2022 (143). Cet effet supplémentaire sur la baisse de la cholestérolémie ne permet donc pas une chute significative de la mortalité au contraire de ce qui a pu être obtenu dans les essais agissant sur l'inflammation par le canakinumab ou la colchicine (16,168).

Ainsi, encore une fois, ce qui sépare les sociétés savantes qui émettent des recommandations et les journaux émetteurs de critiques comme la revue *Prescrire* ou la *therapeutics letter*, semble être les critères d'évaluation qui permettent de dire l'intérêt ou non d'une classe médicamenteuse. Les premières donnent parfois l'impression de faire « feu de tout bois » du moment que cela diminue le nombre d'événements cardio-vasculaires. On retrouve ainsi dans les recommandations 2019 de l'ESC sur les dyslipidémies quasiment tout ce qu'il est possible d'être fait sur le sujet (15). Les seconds seront beaucoup moins prolixes, notamment en se concentrant sur des critères plus difficiles à atteindre que sont la diminution de la mortalité et le maintien de la balance bénéfico-risque sur le long terme, ce qui amène un jugement plus sévère sur l'intérêt clinique des molécules étudiées.

Au niveau des agences responsables de l'évaluation des médicaments, comme la HAS en France, la recherche d'un bon rapport coût-efficacité semble aussi important que de garantir un avis équilibré sur le bénéfice d'une molécule (19,173). De nombreux pays utilisent pour cela des ratios coût-efficacité incrémentiels (ICER en anglais). On le calcule comme le rapport de la différence de coût entre nouvelle et ancienne intervention, sur la différence d'efficacité $ICER = \Delta C / \Delta E$. Cela correspond donc à l'augmentation du coût d'un nouveau médicament pour chaque gain d'efficacité de 1 point. L'efficacité recouvre ici 2 réalités complémentaires : le calcul de l'amélioration de la qualité de vie ajustée par année, et le nombre d'années de vie gagnées grâce à l'intervention.

Or les évaluations de l'efficacité d'un traitement sont fréquemment fournies, réalisées et financées par les laboratoires qui développent une molécule thérapeutique (173). Si le biais de financement est bien connu en science, il serait moins étudié pour les molécules peu coûteuses et bien installées dans la pratique clinique comme les statines. L'analyse de 75 articles scientifiques évaluant l'efficacité des statines a montré que 0 % des études financées par l'industrie contre 37 % de celles issues du monde universitaire rapportaient des conclusions neutres ou défavorables à l'encontre des statines. En ce qui concerne la prévention primaire, on observe une différence supplémentaire, à savoir 0 % contre 58 %. En prévention secondaire cependant la différence 0 % contre 12,5 % n'est pas jugée significative, c'est donc dans ce cadre que les travaux universitaires et ceux financés par les laboratoires pharmaceutiques donnent des conclusions les plus proches.

Il est ensuite retrouvé que le calcul de l'ICER serait beaucoup plus favorable dans le cas des résultats financés par ces laboratoires. Les auteurs concluent alors à un lien significatif entre un rapport coût-efficacité favorable pour les statines lorsque les études sont sponsorisées par l'industrie pharmaceutique : cela

« suggère la présence d'une distorsion majeure dans notre connaissance de l'efficacité réelle [...] des médicaments » (173).

Un tel biais au niveau des statines qui sont une classe médicamenteuse très étudiée, implique que les conclusions très récentes sur les anti-PCSK9 sont à prendre avec du recul. De même pour une diminution supplémentaire du cholestérol par ces molécules.

Si nous avons pu voir à de nombreuses reprises, l'intérêt de nombreuses équipes scientifiques pour interroger et prendre du recul sur les certitudes, des voix s'expriment très régulièrement sur le danger que représentent ces travaux discordants sur l'observance des patients.

V.4. Impact des médias sur l'observance en France

L'observance d'un traitement par statine reste incertaine : elle serait de moins de 70 % après 1 an de traitement mais nous avons vu que certains auteurs l'estiment aux alentours de 40 % sur le moyen terme (2,81,174). Si les effets indésirables ou l'incertitude liée à l'intérêt de prendre ce comprimé supplémentaire dans des traitements chroniques déjà chargés ont leur importance, les médias ont aussi un impact significatif (175). Le livre de P. Even, sorti en 2013 ayant eu une certaine ampleur médiatique, a donné lieu à une étude par l'université de Bordeaux sur le rôle que cette publication a joué sur l'utilisation de cette classe médicamenteuse. En partant de la comparaison entre 2011-2012 et après février 2013 de l'échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB), l'arrêt de délivrance d'une statine au moins deux mois après une exposition à celle-ci a été analysé : il a été considéré entre 1,25 et 1,54 fois plus important après février 2013 comparé aux années précédentes où celui-ci était stable.

L'impact du documentaire de Anne Georget ayant été perceptible au comptoir et dans des échanges entre professionnels de santé, il est probable que celui-ci ait eu un effet du même ordre sur la population française. Or ces arrêts de traitement, s'ils ont été moindres chez les patients ayant un risque cardio-vasculaire important, vont avoir un impact négatif supérieur dans ce groupe de patients (1,175). Si le taux d'arrêt y a été de seulement 25 %, la mortalité y aurait aussi été augmentée de 25 % comparée aux années 2011 et 2012 prises comme référence.

Nous avons vu dans cette thèse que la baisse de mortalité toutes causes dans des essais strictement surveillés, était loin d'approcher ces résultats. Pour autant les patients du groupe ayant un risque très élevé, traité en prévention secondaire dans les mois suivant un infarctus du myocarde, pourraient être les plus à même de bénéficier d'un effet positif des statines. Ceci pourrait expliquer à notre avis l'impact important que les médias, dénonçant la faiblesse des statines, ont sur les personnes à risque cardio-vasculaire majeur. Rappelons que si P. Even insiste dans son livre sur la nécessité de ne pas arrêter son traitement sans avis de son médecin, nous estimons que ce n'est pas ce qui reste fixé dans la mémoire une fois la lecture terminée (3).

VI. Quelles recommandations aujourd'hui

Si de nombreux chercheurs s'investissent pour mieux comprendre l'athérogenèse et nous donner des clefs pour agir différemment dessus, beaucoup de certitudes semblent encore à questionner. Nous avons pensé un moment vouloir tenter un exercice de recommandations, mais l'ampleur de la tâche serait écrasante.

Il est intéressant pour un étudiant en pharmacie de se projeter dans un tel exercice : que recommander aux patients que nous voyons tous les jours ? Si dans notre vocabulaire nous parlons davantage de conseil associé à une prescription, dans la réalité de nombreux patients viennent effectivement chercher conseil ou avis en fonction de la confiance qu'ils nous accordent. À travers un discours trop tranché niant la complexité du débat autour des statines, le risque est grand d'une perte de confiance du patient dans son traitement, dans son médecin, dans son pharmacien ou dans l'intérêt à s'investir dans ses soins. Il est donc déterminant que l'avis prononcé par le pharmacien soit argumenté, scientifique, sans risque de dérives et sans instiller un doute irraisonnable.

À la lecture des recommandations de l'ESC pour la prise en charge des dyslipidémies, on comprend que l'exercice ne peut se résumer à dire si les statines sont bien ou pas (15). Après l'ensemble de ce travail et des critiques prises en compte dans la partie IV, s'il fallait donner un avis, nous estimons que nous pourrions être convaincus à propos des éléments suivants :

- l'athérosclérose est une maladie inflammatoire dans laquelle les conditions de vie (notamment stress, activité physique, alimentation, consommation de toxiques) et les pathologies déjà présentes (notamment diabète, hyperlipidémies, maladies auto-immunes, hypertension artérielle) ont une part importante, car elles en favorisent l'initiation et la progression (14,16) ;
- un taux sérique important de LDL-Cholestérol est un facteur de progression de l'athérogenèse, comme le cholestérol total non HDL et les triglycérides, qui favorisent l'accumulation de lipides dans la paroi artérielle des zones agressées (16) ;
- les statines permettent de diminuer le taux de LDL-Cholestérol et possèderaient des propriétés pharmacologiques pléiotropes favorisant parfois la diminution de la mortalité cardio-vasculaire notamment en prévention secondaire lorsque le taux de LDL-Cholestérol est important (52,142,143) ;
- l'intérêt des statines reste néanmoins faible comme le rappelle la méta-analyse du JAMA de 2022 où il a fallu traiter 77 personnes pendant 4,4 années pour prévenir 1 infarctus du myocarde sans certitudes sur l'amélioration de la mortalité toutes causes (64) ;
- des effets indésirables plus ou moins graves viennent grever l'observance, déjà faible, d'un traitement par statines avec notamment des douleurs musculaires, l'apparition de diabète et le risque augmenté d'AVC hémorragique (142,143) ;
- la question de l'intérêt ou du risque de la prise sur le long terme de statines reste entière puisque les effets indésirables qui apparaîtraient progressivement sur des dizaines d'années de traitement ne sont pas bien cernés, voire pourraient s'avérer délétères ;
- lorsque les patients ont plus de 70 ans, ne traiter que ceux ayant une espérance de vie supérieure à 1 an, pour de la prévention secondaire, lorsque le risque cardio-vasculaire est élevé, semble la stratégie la plus raisonnable, particulièrement en raison de l'absence de preuve d'intérêt sur la mortalité dans cette catégorie de personnes (136,138) ;
- l'utilisation de statines en prévention primaire ne devrait se faire qu'au cas par cas, avec prudence et parcimonie, en vérifiant que le patient rentre dans les situations où il serait le plus à même d'en tirer bénéfice ;

- les recommandations comme celles de l’ESC devraient permettre d’avoir une information à jour pour décider au mieux de la stratégie à adopter pour chaque patient, mais les conflits d’intérêts et les biais de sélection des articles cités par ces recommandations empêchent de se reposer dessus ;
- l’intérêt des statines dans les jours et mois qui suivent un syndrome coronarien ou un accident vasculaire, sur un temps court, en mettant en œuvre une stratégie d’atténuation des autres facteurs de risque (notamment hygiéno-diététique et d’éducation thérapeutique du patient), pourrait être une utilisation rationnelle et pertinente de cette classe médicamenteuse.

De notre pratique à l’officine, nous observons que les actions thérapeutiques hygiéno-diététiques sont largement sous-investies au profit d’un traitement médicamenteux qui ne peut être que décevant. Nous avons la conviction que ce que nous demandons collectivement en tant que société aux statines est irréaliste. Nous souhaitons qu’un comprimé remplace l’activité physique régulière, une alimentation équilibrée de type méditerranéen, ainsi qu’une faible exposition au stress et aux maladies inflammatoires. En somme, de compenser des dizaines d’années d’exposition aux polluants, au stress de la société, au vieillissement accéléré des corps par le travail, et aux toxiques que nous nous auto-infligeons (à minima alcool et tabac).

Conclusion

Le discours autour du cholestérol a été simplifié à l'excès. À travers un message simple, le cholestérol s'est imposé comme la cause de l'athérosclérose. Si l'athérogénèse est causée par un excès de LDL-Cholestérol dans le sang, les statines en sont la solution puisque ayant l'action inverse.

Or il est indispensable de s'éloigner d'une vision simpliste du mauvais cholestérol qui bouche les artères. Nous avons dénoncé et décortiqué l'aspect marketing d'un tel message. Il ne correspond à aucune réalité scientifique et se fait au détriment de l'approche thérapeutique, car l'athérosclérose resterait alors une maladie du gras qu'il faut diminuer à tout prix.

Dans la parabole ancienne des Aveugles et de l'Éléphant, chacun tente de décrire ce nouvel animal jamais rencontré et va exprimer avec certitude ce qu'il pense avoir palpé. Si tous ont une part de vérité, personne n'est d'accord sur celle-ci, ce qui amène tensions et jugements. Ainsi tout chercheur peut tomber dans le piège de se réclamer de la vérité pour ses découvertes, qui ne sont finalement que limitées et restent en partie subjectives. Cette parabole rappelle aussi qu'il est aussi facile de rejeter les parts de vérités différentes mises en avant par d'autres parce qu'elles restent, elles aussi, limitées et en partie subjectives. Ce que nous avons tenté dans cette thèse c'est de remettre en perspective ces vérités partielles.

En qui placer sa confiance ?

La méta-analyse du CTT en 2015 rassemblant plus de 174 000 patients et 27 essais cliniques nous rappelle cette parabole : elle édicte une vérité avec conviction qui sera reprise avec force dans les recommandations de l'ESC (15,61). Or, à partir des mêmes études mais avec une méthodologie mécaniquement différente (car n'ayant pas accès aux données individuelles des patients) les auteurs d'une autre méta-analyse sont arrivés sur des résultats beaucoup moins favorables aux statines (64). Qui croire ? Après avoir mis en avant les conflits d'intérêts ayant existé à la HAS, les stratégies industrielles pour influencer la recherche scientifique et les essais cliniques, nous serions tentés de placer notre confiance dans les groupes qui sont les plus exempts de liens d'influence déclarés.

À l'issue de cette thèse, notre confiance pencherait donc vers P. Byrne pour le *JAMA internal medicine* (64), la revue *Prescrire* (155), la *therapeutics letter* (136) et le *FORMINDEP* (159). Au contraire, en raison des liens d'intérêt identifiés, nous aurions tendance à ne pas placer une grande confiance dans les conclusions des études du CTT (61,63,65), ni dans celles de l'essai *JUPITER* (107) ou *4S* (57,58).

Malgré le grand intérêt que nous leur avons porté, le travail de M. de Lorgeril (4), P. Even (3), et A. Georget (1), peut être en raison de l'aspect polémique de leurs conclusions, a été utilisé comme la face opposée de travaux qui nous apparaissaient en conflit d'intérêts ou en défaut de méthode. Leur apport nous fut indispensable pour comprendre les questions à se poser et les éléments à remettre en question, mais nous avons fait le choix de rechercher par nous même les conclusions à apporter à ces contradictions, parfois en les atténuant, ou parfois en les rejetant, parfois même en les jugeant insuffisamment critiques.

Ces choix, ces arbitrages entre les groupes semblant sous influence et ceux se déclarant volontairement sans, ont dessiné les conclusions de cette thèse.

Plaidoyer pour un avis nuancé

À ceux qui souhaitaient des vérités tranchées, nous aurons été décevants. Nous avons volontairement présenté les éléments structurant la théorie liant excès de LDL-Cholestérol, athérosclérose et effet des statines. Puis nous avons largement détaillé les critiques à appliquer à ce modèle, elles sont nombreuses et résumées figure 28. À l'issue de ce travail nous n'avons qu'une seule certitude : les statines diminuent efficacement le LDL-Cholestérol et ont des actions pharmacologiques indirectes qui dépassent l'inhibition de

la HMG-CoA réductase. L'ensemble des autres affirmations nous semblent sujettes à débat, arguments contre arguments, en prenant en compte les liens d'intérêts en présence.

Les statines sont-elles des médicaments inutiles ? Non, mais leur efficacité à diminuer la mortalité à moyen terme en prévention secondaire reste modeste et l'on peine encore à bien identifier qui en profitera le plus et à quel moment. Certains en bénéficieront, mais beaucoup seront traités inutilement.

L'efficacité des statines a-t-elle été correctement évaluée dans les essais cliniques ? Oui, mais le critère objectif de diminution de la mortalité est insuffisamment mis en avant au profit de critères composites plus subjectifs sur le nombre d'évènements cardio-vasculaires évités. L'aspect composite pose problème mais nous estimons que pour un système de santé ou pour un patient, passer moins de temps à l'hôpital ou aux urgences cardiologiques, peut être un objectif intéressant, à condition d'évaluer aussi le poids des effets indésirables sur la médecine générale et la création de cascades médicamenteuses pour les soulager.

Le cholestérol cause-t-il l'athérosclérose ? Non, mais dans le processus complexe et multifactoriel de l'athérogenèse, une concentration élevée de LDL-Cholestérol va favoriser la progression des lésions, dont l'origine est probablement inflammatoire à la suite d'une agression de l'endothélium qui évolue vers la chronicité.

Faut-il recommander les statines aujourd'hui ? La place du LDL-Cholestérol dans la physiopathologie comme la composante inflammatoire de l'athérogenèse inciterait malgré tout à laisser une place aux statines en prévention secondaire. De par leur action directement sur le gradient de cholestérol, comme leur action pléiotrope compensant la dysfonction endothéliale et réduisant le processus inflammatoire au niveau des plaques en formation, les statines restent une classe médicamenteuse qui ne peut être vue uniquement en blanc ou en noir.

Faut-il proposer de déprescrire des statines ? Oui, notamment ceux qui n'en profiteront pas et qui seront exposés inutilement aux effets indésirables. La question des personnes âgées est prégnante d'autant plus en situation de polymédication où les effets indésirables s'accumulent et se potentialisent. La recherche du profil de patient qui profiterait le plus des statines est donc déterminante et doit être individualisée pour tenir compte du profil clinique, pharmacologique et biochimique.

Traiterions-nous notre famille par statine ? C'est une question révélatrice le plus souvent de la confiance qu'on peut avoir dans le médicament en question. Personnellement la réponse ne serait oui qu'à la condition où l'ensemble des autres mesures hygiéno-diététiques se seraient révélées insuffisantes, en prévention secondaire uniquement et si le LDL-Cholestérol atteignait des valeurs jugées trop importantes (un seuil de 2 g/L pourrait être choisi, mais il semble bien arbitraire à la lecture de cette thèse).

Comment savoir qui traiter et comment ? Nous l'avons vu, il est très difficile de discerner l'ensemble des contraintes en présence. La littérature est prolixe, les recommandations influencées, car elles ont un effet direct sur le niveau de prescription d'un médicament, et la science est complexe surtout quand il s'agit de transposer des observations animales chez l'homme. Pour répondre à cette question nous répondons avec conviction de s'appuyer sur des publications à l'esprit critique reconnu et indépendantes de lien d'intérêts sur le sujet traité.

Références bibliographiques

1. Cholestérol le grand Bluff. Arte; 2016. 1h23.
2. Banach M. Statin intolerance: time to stop letting it get in the way of treating patients. *The Lancet*. sept 2022;400(10355):791-3.
3. Even P. La vérité sur le cholestérol. Paris : Le cherche midi; 2013.
4. De Lorgeril M. Cholesterol Lowering, Cardiovascular Diseases, and the Rosuvastatin-JUPITER Controversy: A Critical Reappraisal. *Arch Intern Med*. 28 juin 2010;170(12):1032.
5. Rédaction Prescrire. Influence des firmes : sur tout type de publication médicale. *Rédaction Prescrire*. mai 2022;463.
6. Horel S, Foucart S. « Monsanto papers » : la guerre du géant des pesticides contre la science. *Le Monde.fr* [En ligne]. 1 juin 2017 [cité le 14 déc 2023]; Disponible: https://www.lemonde.fr/planete/article/2017/06/01/monsanto-operation-intoxication_5136915_3244.html
7. Bezat JMB. Monsanto-Purdue Pharma : « Dans la guerre du pot de terre contre le pot de fer, le 21 octobre sera à marquer d'une pierre blanche ». *Le Monde.fr* [En ligne]. 22 oct 2020 [cité le 14 déc 2023]; Disponible: https://www.lemonde.fr/economie/article/2020/10/22/monsanto-purdue-pharma-dans-la-guerre-du-pot-de-terre-contre-le-pot-de-fer-le-21-octobre-sera-a-marquer-d-une-pierre-blanche_6056949_3234.html
8. Dogme. Dans: Encyclopédie Wikipédia [En ligne]. [cité le 1 févr 2023]. Disponible: <fr.wikipedia.org/wiki/Dogme>
9. Société Française de Médecine Vasculaire. *Traité de médecine vasculaire*. Tome 1: Principes de base, maladies artérielles. Elsevier Masson. 2015.
10. Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. déc 2019;5(1):56.
11. Puissant C, Abraham P, Durand S, et al. La fonction endothéliale : rôle, méthodes d'évaluation et limites. *Journal des Maladies Vasculaires*. févr 2014;39(1):47-56.
12. Tedgui A. Athérosclérose: une évolution lente, mais parfois dramatique [En ligne]. INSERM. [cité le 25 janv 2024]. Disponible: <https://www.inserm.fr/dossier/atherosclerose/>
13. Guillevin L, Mouthon L, Lévesque H. *Traité de médecine*. 5e éd. Paris : TDM éditions; 2020.
14. Henein MY, Vancheri S, Longo G, et al. The Role of Inflammation in Cardiovascular Disease. *IJMS*. 26 oct 2022;23(21):12906.
15. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 1 janv 2020;41(1):111-88.
16. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 22 avr 2021;592(7855):524-33.
17. HAS. Dyslipidémies : face au doute sur l'impartialité de certains de ses experts, la HAS abroge sa recommandation [En ligne]. 2018 [cité le 29 mars 2023]. Disponible: www.has-sante.fr/jcms/c_2885402/fr/dyslipidemies-face-au-doute-sur-l-impartialite-de-certains-de-ses-experts-la-has-abroge-sa-recommandation

18. HAS. Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge. févr 2017.
19. HAS. Risque cardiovasculaire global en prévention primaire et secondaire : évaluation et prise en charge en médecine de premier recours. nov 2020.
20. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, Hageman S, Pennells L, et al. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European Heart Journal*. 1 juill 2021;42(25):2439-54.
21. Bonnefont-Rousselot D, Beaudeau JL, Charpiot P, et al. Explorations en biochimie médicale: interprétations et orientations diagnostiques. Paris : Lavoisier médecine sciences; 2019.
22. Moussard C. Biochimie structurale et métabolique: médecine, pharmacie, sciences. 2e éd., 2e tirage. Bruxelles : De Boeck; 2004.
23. Vander AJ, Widmaier EP, Raff H, et al. Physiologie humaine: les mécanismes du fonctionnement de l'organisme. 6e éd. française. [Montréal (Québec)] Paris : Chenelière éducation Maloine; 2013.
24. Goldstein JL, Brown MS. A Century of Cholesterol and Coronaries: From Plaques to Genes to Statins. *Cell*. mars 2015;161(1):161-72.
25. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, De Vries TI, Cooney MT, et al. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *European Heart Journal*. 1 juill 2021;42(25):2455-67.
26. Andersson C, Johnson AD, Benjamin EJ, et al. 70-year legacy of the Framingham Heart Study. *Nat Rev Cardiol*. nov 2019;16(11):687-98.
27. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple Biomarkers for the Prediction of First Major Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med*. 21 déc 2006;355(25):2631-9.
28. Ennezat PV, Maréchaux S, Ivernois JF. Ordonnances en cardiologie et maladies vasculaires: 55 prescriptions. Paris : Maloine; 2021. (Ordonnances en).
29. Perdrix C, Imbert P. Thérapeutique en médecine générale: le livre référence & son appli. 4e éd. Saint-Cloud : Global média santé; 2020.
30. HAS. Guide du parcours de soins – Syndrome coronarien chronique. avr 2021.
31. HAS. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs. avr 2006.
32. Voet D, Voet JG. Biochimie. 3e éd. Louvain-la-Neuve : De Boeck supérieur; 2016.
33. Silbernagl S, Lang F. Atlas de poche de physiopathologie. 3eme édition. Paris : Médecine Sciences-Lavoisier; 2015.
34. Baraut MC. Recommandations nutritionnelles pour la population, RNP. 2e éd. actualisée. Paris : Medline éditions; 2022. (Les précis de diététique).
35. Antoni R. Dietary saturated fat and cholesterol: cracking the myths around eggs and cardiovascular disease. *J Nutr Sci*. 2023;12:e97.
36. Lecoffre C, Perrine AL, Blacher J, et al. Cholestérol LDL chez les adultes en France métropolitaine : concentration moyenne, connaissance et traitement en 2015, évolutions depuis 2006. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. 2018;(37):710-8.

37. Brunton LL, Knollmann BC, rédacteurs. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Fourteenth edition. New York Chicago San Francisco : McGraw Hill; 2023. 1645 p.
38. Yu L, Bharadwaj S, Brown JM, et al. Cholesterol-regulated Translocation of NPC1L1 to the Cell Surface Facilitates Free Cholesterol Uptake. *Journal of Biological Chemistry*. mars 2006;281(10):6616-24.
39. Kumar R, Chhillar N, Gupta DS, et al. Cholesterol homeostasis, mechanisms of molecular pathways, and cardiac health: a current outlook. *Current Problems in Cardiology*. sept 2023;102081.
40. Sniderman AD, Qi Y, Ma CIJ, et al. Hepatic Cholesterol Homeostasis: Is the Low-Density Lipoprotein Pathway a Regulatory or a Shunt Pathway? *ATVB*. nov 2013;33(11):2481-90.
41. Sniderman AD, De Graaf J, Couture P, et al. Regulation of plasma LDL: the apoB paradigm. *Clinical Science*. 1 mars 2010;118(5):333-9.
42. Kramer W, Glombik H. Bile Acid Reabsorption Inhibitors (BARI): Novel Hypolipidemic Drugs. *CMC*. 1 avr 2006;13(9):997-1016.
43. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 7 sept 2021;42(34):3227-337.
44. Hengstenberg C. Siblings of myocardial infarction patients are overlooked in primary prevention of cardiovascular disease. *European Heart Journal*. 1 juin 2001;22(11):926-33.
45. Second Joint Task Force Of European. Prevention of coronary heart disease in clinical practice Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *European Heart Journal*. oct 1998;19(10):1434-503.
46. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2 juill 2011;32(14):1769-818.
47. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 14 oct 2016;37(39):2999-3058.
48. Vinci P, Di Girolamo FG, Panizon E, et al. Lipoprotein(a) as a Risk Factor for Cardiovascular Diseases: Pathophysiology and Treatment Perspectives. *IJERPH*. 6 sept 2023;20(18):6721.
49. Ritter J, Flower R, Henderson G, et al. Rang & Dale's Pharmacology. Ninth edition. Edinburgh London New York : Elsevier; 2020. 789 p.
50. CNPM. Fibrates [En ligne]. 2019 [cité le 10 oct 2023]. Disponible: <https://pharmacomedicale.org>
51. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*. juill 2003;2(7):517-26.
52. Katzung BG, Vanderah TW, rédacteurs. Basic & clinical pharmacology. Fifteenth edition. New York Chicago San Francisco Athens London Madrid Mexico City Milan New Delhi Singapore Sydney Toronto : McGraw-Hill; 2021. 1311 p. (A Lange medical book).
53. Buckingham R. Martindale: the complete drug reference. 40th ed. London : Pharmaceutical press; 2020. (Martindale).

54. De Pinieux G, Chariot P, Ammi-Saïd M, et al. Lipid-lowering drugs and mitochondrial function: effects of HMG-CoA reductase inhibitors on serum ubiquinone and blood lactate/pyruvate ratio. *British Journal of Clinical Pharmacology*. sept 1996;42(3):333-7.
55. Whalen K, Lerchenfeldt S, Giordano CR, rédacteurs. *Lippincott pharmacology*. Eighth edition. Philadelphia : Wolters Kluwer Health; 2023. (Lippincott illustrated reviews).
56. Limat S, Dupuis A, Fagnoni P, et al. *Pharmacie clinique et thérapeutique*. 5e édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson; 2018.
57. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet* [En ligne]. nov 1994 [cité le 21 août 2023];344(8934). Disponible: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673694905665>
58. Strandberg TE, Pyörälä K, Cook TJ, et al. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet*. août 2004;364(9436):771-7.
59. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *The Lancet*. juill 2002;360(9326):7-22.
60. Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, et al. Statins for acute coronary syndrome. *Cochrane Heart Group*, rédacteur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [En ligne]. 1 sept 2014 [cité le 16 nov 2023]; Disponible: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006870.pub3>
61. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *The Lancet*. avr 2015;385(9976):1397-405.
62. Protocol for a prospective collaborative overview of all current and planned randomized trials of cholesterol treatment regimens. *The American Journal of Cardiology*. juin 1995;75(16):1130-4.
63. CTT Collaboration [En ligne]. [cité le 15 nov 2023]. Disponible: www.cttcollaboration.org
64. Byrne P, Demasi M, Jones M, et al. Evaluating the Association Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction and Relative and Absolute Effects of Statin Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 1 mai 2022;182(5):474.
65. 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. *The Lancet*. nov 2010;376(9753):1670-81.
66. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 18 juin 2015;372(25):2387-97.
67. Hudson V. The dyslipidaemia market. *Nat Rev Drug Discov*. nov 2014;13(11):807-8.
68. Rédaction Prescrire. Exposition des adultes aux hypocholestérolémiants en France en 2018. *Revue Prescrire*. juin 2023;466.
69. Nadaud S. Statines : état des lieux de la consommation en France et prise en charge à l'officine [Thèse d'exercice de pharmacie]. Université de Limoges; 2021.

70. Rédaction Prescrire. Statine en prévention cardiovasculaire secondaire : pravastatine en premier choix, quand une statine est justifiée. *Revue Prescrire*. mai 2017;355.
71. Vital Durand D. Ordonnances 2023: 210 prescriptions courantes en médecine. 8e édition. Paris : Éditions Maloine; 2022.
72. Gavaille A. Cardiologie. Versailles : S-éditions; 2022. (Codex ECN-EDN).
73. Sedgwick P. Numbers needed to treat and harm. *BMJ*. 20 oct 2010;341(oct20 2):c5731-c5731.
74. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ*. 20 mai 2010;340(may19 4):c2197-c2197.
75. Aronson JK, rédacteur. Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. 16. ed. Amsterdam Boston Heidelberg : Elsevier; 2016.
76. Rédaction Prescrire. Interactions médicamenteuse. janv 2023;
77. Rédaction Prescrire. Statines : aggravation de diabètes (suite). mars 2022;190.
78. Cederberg H, Stančáková A, Yaluri N, et al. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia*. mai 2015;58(5):1109-17.
79. Miron VE, Zehntner SP, Kuhlmann T, et al. Statin Therapy Inhibits Remyelination in the Central Nervous System. *The American Journal of Pathology*. mai 2009;174(5):1880-90.
80. Béné J, Pokeerbux MR, Yelnick C, et al. Étude du risque de saignements, hors hémorragies cérébrales, sous statines à partir de la Base nationale de pharmacovigilance et de la revue systématique de la littérature. *La Revue de Médecine Interne*. déc 2019;40:A56-7.
81. Ravnskov U, Alabdulgader A, De Lorgeril M, et al. The new European guidelines for prevention of cardiovascular disease are misleading. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 1 déc 2020;13(12):1289-94.
82. Mann GV. Diet-Heart: End of an Era. *N Engl J Med*. 22 sept 1977;297(12):644-50.
83. Keys A. Human Atherosclerosis and the Diet. *Circulation*. 1 janv 1952;5(1):115-8.
84. Ramsden CE, Zamora D, Majchrzak-Hong S, et al. Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: analysis of recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968-73). *BMJ*. 12 avr 2016;i1246.
85. Frantz ID, Dawson EA, Ashman PL, et al. Test of effect of lipid lowering by diet on cardiovascular risk. The Minnesota Coronary Survey. *Arteriosclerosis*. janv 1989;9(1):129-35.
86. Kearns CE, Schmidt LA, Glantz SA. Sugar Industry and Coronary Heart Disease Research: A Historical Analysis of Internal Industry Documents. *JAMA Intern Med*. 1 nov 2016;176(11):1680.
87. Yudkin J. Diet and coronary thrombosis. *The Lancet*. juill 1957;270(6987):155-62.
88. McGandy RB, Hegsted DM, Stare FJ. Dietary Fats, Carbohydrates and Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med*. 27 juill 1967;277(4):186-92.

89. McCully KS, Wilson RB. Homocysteine theory of arteriosclerosis. *Atherosclerosis*. sept 1975;22(2):215-27.
90. Larkin M. Kilmer McCully: pioneer of the homocysteine theory. *The Lancet*. oct 1998;352(9137):1364.
91. Durand P, Prost M, Loreau N, et al. Impaired Homocysteine Metabolism and Atherothrombotic Disease. *Laboratory Investigation*. mai 2001;81(5):645-72.
92. McCance KL, Huether SE, rédacteurs. *Pathophysiology: the biologic basis for disease in adults and children*. Eighth edition. St. Louis, Missouri : Elsevier; 2019. 1690 p.
93. Esse R, Barroso M, Tavares De Almeida I, et al. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art. *IJMS*. 17 févr 2019;20(4):867.
94. Mann GV, Shaffer RD, Anderson RS, et al. Cardiovascular disease in the masai. *Journal of Atherosclerosis Research*. juill 1964;4(4):289-312.
95. Mann GV, Spoerry A, Gary M, et al. Atherosclerosis in the Masai 1. *American Journal of Epidemiology*. janv 1972;95(1):26-37.
96. Keys A, Mienotti A, Karvonen MJ, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *American Journal of Epidemiology*. déc 1986;124(6):903-15.
97. ANSES. Les acides gras trans : présentation, sources et effets sur la santé [En ligne]. 2012 [cité le 7 août 2023]. Disponible: www.anses.fr/fr/content/les-acides-gras-trans
98. Verschuren WMM. Serum Total Cholesterol and Long-term Coronary Heart Disease Mortality in Different Cultures: Twenty-five Year Follow-up of the Seven Countries Study. *JAMA*. 12 juill 1995;274(2):131.
99. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 1 juill 2012;33(13):1635-701.
100. Rosch PJ. Fat and cholesterol don't cause heart attacks and statins are not the solution: a tribute to Uffe Ravnskov, MD, PhD and his establishment of THINCS, The International Network of Cholesterol Skeptics. York : Columbus Publishing Ltd; 2016. 375 p.
101. Healey N. Is there more to a healthy-heart diet than cholesterol? *Nature*. 10 juin 2021;594(7862):S12-3.
102. Vercoustre L. Tribune – Pr Even, vilain canard de la profession ou digne héritier de Galilée ? *Le quotidien du medecin* [En ligne]. 21 déc 2016 [cité le 9 août 2023]; Disponible: www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/recherche-science/tribune-pr-even-vilain-canard-de-la-profession-ou-digne-heritier-de-galilee
103. Coulomb D. Vives réactions à la charge des pourfendeurs des statines sur Arte [En ligne]. *Le quotidien du medecin*. 2016 [cité le 10 août 2023]. Disponible: www.lequotidiendumedecin.fr/archives/vives-reactions-la-charge-des-pourfendeurs-des-statines-sur-arte

104. De Lorgeril M, Salen P, Paillard F, et al. Lipid-lowering drugs and homocysteine. *The Lancet*. janv 1999;353(9148):209-10.
105. De Lorgeril M, Salen P. Cholesterol lowering and mortality: Time for a new paradigm? *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. sept 2006;16(6):387-90.
106. Walsh JME. Drug Treatment of Hyperlipidemia in Women. *JAMA*. 12 mai 2004;291(18):2243.
107. Ridker PM. The JUPITER Trial: Results, Controversies, and Implications for Prevention. *Circ: Cardiovascular Quality and Outcomes*. mai 2009;2(3):279-85.
108. De Lorgeril M. «La plus énorme arnaque de la médecine scientifique»: *Books*. 1 févr 2013;40(2):39-40.
109. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications After Myocardial Infarction: Final Report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 16 févr 1999;99(6):779-85.
110. Hornby A. Mediterranean diet score tool [En ligne]. NHS Cardiac Rehabilitation National Audit; Disponible: <http://www.cardiacrehabilitation.org.uk/docs/Mediterranean-Diet-Score.pdf>
111. Sofi F, Cesari F, Abbate R, et al. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 11 sept 2008;337(sep11 2):a1344-a1344.
112. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 21 juin 2018;378(25):e34.
113. Rédaction Prescrire. Oméga-3 : fibrillations et flutters auriculaires. *Revue Prescrire*. août 2022;596.
114. Rédaction Prescrire. Essais cliniques indépendants : des réponses pour mieux soigner. *Revue Prescrire*. août 2015;587.
115. Crignon A. Des médecins apportent leur soutien au professeur Even. *L'Obs*. 25 mars 2014;
116. Drazen JM, Jarcho JA, Morrissey S, et al. Cholesterol Lowering and Ezetimibe. *N Engl J Med*. 3 avr 2008;358(14):1507-8.
117. Brown BG, Taylor AJ. Does ENHANCE Diminish Confidence in Lowering LDL or in Ezetimibe? *N Engl J Med*. 3 avr 2008;358(14):1504-7.
118. Vaccarino V, Bremner JD, Kelley ME. JUPITER: A Few Words of Caution. *Circ: Cardiovascular Quality and Outcomes*. mai 2009;2(3):286-8.
119. Bogaty P, Brophy J. Numbers needed to treat (needlessly?). *The Lancet*. avr 2005;365(9467):1307-8.
120. Brown MS, Goldstein JL. Lowering LDL : Not Only How Low, But How Long? *Science*. 24 mars 2006;311(5768):1721-3.
121. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1985 [En ligne]. [cité le 21 août 2023]. Disponible: www.nobelprize.org/prizes/medicine/1985/press-release/
122. Scudellari M. Pooled studies can raise misleading alarm bells, regulators say. *Nat Med*. oct 2010;16(10):1051-1051.

123. Clearfield M, Whitney EJ, Weis S, et al. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS): Baseline Characteristics and Comparison with USA Population. *European Journal of Cardiovascular Risk*. avr 2000;7(2):125-33.
124. Schwartz GG. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 4 avr 2001;285(13):1711.
125. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *The Lancet*. nov 2002;360(9346):1623-30.
126. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 7 avr 2005;352(14):1425-35.
127. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, et al. Efficacy and Safety of Atorvastatin in the Prevention of Cardiovascular End Points in Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 1 juill 2006;29(7):1478-85.
128. Gæde P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 30 janv 2003;348(5):383-93.
129. Wilson PW, Abbott RD, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol and mortality. The Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis*. nov 1988;8(6):737-41.
130. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. *N Engl J Med*. 22 nov 2007;357(21):2109-22.
131. Linsel-Nitschke P, Tall AR. HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov*. 1 mars 2005;4(3):193-205.
132. Rader DJ, Tall AR. Is it time to revise the HDL cholesterol hypothesis? *Nat Med*. sept 2012;18(9):1344-6.
133. Heinecke JW. A new era for quantifying HDL and cardiovascular risk? *Nat Med*. sept 2012;18(9):1346-7.
134. Godlee F. Statins: we need an independent review. *BMJ*. 15 sept 2016;i4992.
135. Gigerenzer G, Wegwarth O, Feufel M. Misleading communication of risk. *BMJ*. 12 oct 2010;341(oct12 2):c4830-c4830.
136. Therapeutics initiative. Evidence for statins in people over 70. *Therapeutics letter*. avr 2021;(130).
137. Therapeutics Initiative. Organisation [En ligne]. [cité le 30 août 2023]. Disponible: www.ti.ubc.ca/about-us/organization/
138. Boland B. Une statine au-delà de 80 ans : est raisonnable et utile ? *Louvain Médical*. 2017;508-13.
139. HAS. Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire. juin 2018.
140. De Senneville V. « Prescrire » : la revue médicale qui dérange [En ligne]. *Les Echos*. 2011 [cité le 4 août 2023]. Disponible: www.lesechos.fr/2011/01/prescrire-la-revue-medicale-qui-derange-1088669
141. Rédaction Prescrire. Choix d'une statine : pravastatine et simvastatine sont mieux éprouvées que l'atorvastatine. *Revue Prescrire*. oct 2006;692.

142. Rédaction Prescrire. Statines en prévention cardiovasculaire primaire ? Revue Prescrire. avr 2018;272.
143. Rédaction Prescrire. Statines en prévention cardiovasculaire secondaire : faut-il viser la LDL-cholestérolémie la plus basse possible ? Revue Prescrire. janv 2022;71.
144. Uffe Ravnskov [En ligne]. Uffe Ravnskov. [cité le 31 août 2023]. Disponible: <http://www.ravnskov.nu/>
145. Pedersen JI, Norum KR, James PT, et al. Response to Ravnskov *et al.* on saturated fat and CHD. Br J Nutr. 14 févr 2012;107(3):458-60.
146. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al. Ten-Year Mortality from Cardiovascular Disease in Relation to Cholesterol Level among Men with and without Preexisting Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 14 juin 1990;322(24):1700-7.
147. Al-Mallah MH, Hatahet H, Cavalcante JL, et al. Low admission LDL-cholesterol is associated with increased 3-year all-cause mortality in patients with non ST segment elevation myocardial infarction. Cardiol J. 2009;16(3):227-33.
148. FORMINDEP. Cholestérol, mensonges et propagande [En ligne]. 2010 [cité le 6 sept 2023]. Disponible: formindep.fr/cholesterol-mensonges-et-propagande/
149. FORMINDEP. Des conflits d'intérêts cachés devant un million de téléspectateurs [En ligne]. 2015 [cité le 6 sept 2023]. Disponible: formindep.fr/des-conflits-interets-caches-devant-un-million-de-telespectateurs/
150. FORMINDEP. Recommandations sur la prise en charge des dyslipidémies: farcies d'intérêts et fortement biaisées [En ligne]. 2013 [cité le 6 sept 2023]. Disponible: formindep.fr/les-dernieres-recommandations-europeennes-americaaines-et-francaises-sur-la-prise-en-charge-des-dyslipidemies-sont-farcies-dinterets-et-fortement-biaisees/
151. Choudhry NK. Relationships Between Authors of Clinical Practice Guidelines and the Pharmaceutical Industry. JAMA. 6 févr 2002;287(5):612.
152. FORMINDEP. Conflits d'intérêts : La mauvaise graisse de la HAS [En ligne]. 2010 [cité le 7 août 2024]. Disponible: formindep.fr/conflits-dinterets-la-mauvaise-graisse-de-la-has/
153. Rédaction Prescrire. Évaluation de la probabilité de mort cardiovasculaire : incitation infondée à un dépistage de l'hypercholestérolémie. Revue Prescrire. avr 2018;309.
154. Rédaction Prescrire. Mesure et incertitudes. Revue Prescrire. mai 2018;321.
155. Rédaction Prescrire. Principales dyslipidémies : des recommandations sous influence non fondées sur des critères cliniques. Revue Prescrire. mai 2018;390.
156. FORMINDEP. Mauvaises pratiques des recommandations de la HAS [En ligne]. 2018 [cité le 6 sept 2023]. Disponible: formindep.fr/mauvaises-pratiques-des-recommandations-de-la-has
157. CADUCEE. Dyslipidémies : la HAS retire ses recommandations et s'évite un camouflet [En ligne]. 2018 [cité le 11 sept 2023]. Disponible: www.caducee.net/actualite-medicale/14133/dyslipidemies-la-has-retire-ses-recommandations-et-s-evite-un-camouflet.html
158. Borde JS. Le Formindep en actions. Revue Prescrire. janv 2019;75.

159. FORMINDEP. Requêtes en annulation et demandes d'injonction sous astreinte [En ligne]. 2018 [cité le 6 sept 2023]. Disponible: formindep.fr/wp-content/uploads/2018/09/Mémoire-rectificatif-décision-28-juin-2018-1.pdf
160. MIVILUDES. Dérives sectaire en santé [En ligne]. [cité le 15 déc 2023]. Disponible: www.miviludes.interieur.gouv.fr/quest-ce-quune-d%C3%A9rive-sectaire/o%C3%B9-la-d%C3%A9celer/sant%C3%A9
161. Poitras J. Peter Libby [En ligne]. Université Laval. [cité le 15 déc 2023]. Disponible: www.ulaval.ca/notre-universite/prix-et-distinctions/doctorats-honoris-causa/peter-libby
162. Édition professionnelle du Manuel MSD [En ligne]. Youdim A. Syndrome métabolique - Troubles nutritionnels; [cité le 2 janv 2024]. Disponible: www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/ob%C3%A9sité-et-syndrome-m%C3%A9tabolique/syndrome-m%C3%A9tabolique
163. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 21 sept 2017;377(12):1119-31.
164. Burmester GR, Pezzutto A, Ulrichs T, et al. Atlas de poche d'immunologie: bases, analyses biologiques, pathologies. 2e éd. Paris : Flammarion médecine-sciences; 2005. (Atlas de poche).
165. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *The Lancet*. août 2014;384(9943):626-35.
166. Musunuru K, Kathiresan S. Surprises From Genetic Analyses of Lipid Risk Factors for Atherosclerosis. *Circ Res*. 19 févr 2016;118(4):579-85.
167. Gimbrone MA, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 19 févr 2016;118(4):620-36.
168. Boczar KE, Beanlands R, Wells G, et al. Cost-Effectiveness of Canakinumab From a Canadian Perspective for Recurrent Cardiovascular Events. *CJC Open*. mai 2022;4(5):441-8.
169. Roy P, Orecchioni M, Ley K. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. avr 2022;22(4):251-65.
170. Gisterå A, Hansson GK. The immunology of atherosclerosis. *Nat Rev Nephrol*. juin 2017;13(6):368-80.
171. Rédaction Prescrire. Remboursements élargis - Praluent°, Repatha°. *Revue Prescrire*. déc 2023;906.
172. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, et al. Sequence Variations in *PCSK9*, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease. *N Engl J Med*. 23 mars 2006;354(12):1264-72.
173. Catalá-López F, Sanfélix-Gimeno G, Ridao M, et al. When Are Statins Cost-Effective in Cardiovascular Prevention? A Systematic Review of Sponsorship Bias and Conclusions in Economic Evaluations of Statins. *PLoS ONE*. 8 juill 2013;8(7):e69462.
174. Bauwens M. Revue Médicale Suisse : Adhésion aux statines : mise à jour et plan d'action. Schneider MP, rédacteur. *Revue Médicale Suisse. Médecine & Hygiène*; 2016;12(508):445-50.
175. Bezin J, Francis F, Nguyen NV, et al. Impact of a public media event on the use of statins in the French population. *Archives of Cardiovascular Diseases*. févr 2017;110(2):91-8.

176. Graph: Serum cholesterol quartiles & 25-year CHD mortality rates – Seven Countries Study [En ligne]. Seven countries study. [cité le 5 juin 2023]. Disponible: www.sevencountriesstudy.com/serum-cholesterol-and-coronary-heart-disease/figuur-1-cholesterol-cvd-risk/

Annexes

Annexe 1. Fiche Infos-Patients Prescrire prévention secondaire et statines.....	135
---	-----

Infos-Patients Prescrire

UNE INFO-SANTÉ FIABLE, SANS SUBVENTION NI PUBLICITÉ

Les fiches *Infos-Patients Prescrire* sont un support de communication entre les professionnels de santé et les patients et leur entourage, à reproduire, à adapter, à annoter, à expliquer et commenter.

Traitement par statine après un accident cardiovasculaire : au cas par cas

Chez les personnes qui ont été victimes d'un accident cardiovasculaire et chez celles qui ont une atteinte des artères coronaires (angor) ou des artères des jambes (artérite), un traitement préventif par statine est souvent envisagé.

Priorité aux mesures non médicamenteuses

- Un accident cardiovasculaire (accident vasculaire cérébral ou AVC, infarctus du myocarde) survient notamment quand une artère se bouche. Certaines personnes ont un risque augmenté d'accident cardiovasculaire : celles qui en ont déjà fait un, celles qui ont une atteinte des artères coronaires (angor, appelé aussi angine de poitrine) ou des artères des jambes (artérite).
- La prévention des accidents cardiovasculaires consiste d'abord à avoir une alimentation riche en céréales, fruits et légumes, à pratiquer régulièrement une activité physique telle que la marche à pied, à arrêter le tabac chez les fumeurs, à perdre du poids en cas d'obésité.
- Prendre un médicament pour faire baisser la tension artérielle ou pour fluidifier le sang est parfois justifié.
- Un médicament du groupe des statines (*pravastatine* ou *simvastatine* principalement), qui fait baisser le cholestérol, est souvent envisagé pour compléter ces mesures préventives.

Efficacité modeste du traitement par statine

- En prévention des accidents cardiovasculaires, l'efficacité des statines a été démontrée chez les personnes âgées de moins de 80 ans qui ont une atteinte des artères coronaires et un taux de LDL-cholestérol supérieur à 1 g/l.
- Chez ces personnes, la prise de 40 mg de *pravastatine* ou de *simvastatine* tous les jours réduit le risque d'accident cardiovasculaire et évite environ 2 morts pour 100 personnes traitées pendant 5 ans. Les autres statines ne sont pas plus efficaces ou causent davantage d'effets indésirables.
- Chez des personnes qui ont eu un AVC lié à l'obstruction d'une artère, des statines diminuent le risque de faire un accident coronarien, mais pas le risque de récurrence d'AVC. Chez ces personnes, il n'est pas établi que le traitement par statine prolonge la durée de vie.

- Chez les personnes qui ont une atteinte des artères des jambes sans avoir eu d'accident cardiovasculaire, la *simvastatine* diminue le risque de faire un accident cardiovasculaire. On ne sait pas si le traitement prolonge la durée de vie.

Renoncer au médicament dans certaines situations

- Les statines causent fréquemment des crampes, des douleurs musculaires et rarement une destruction des muscles. Ces effets indésirables sont plus fréquents et plus graves quand la dose de statine est élevée. Les statines augmentent un peu le risque de survenue d'un diabète, surtout en cas de dose élevée. Des troubles digestifs, des maux de tête, des tendinites sont d'autres effets indésirables possibles. Avoir un très faible taux de cholestérol sous traitement semble augmenter un peu le risque d'AVC par hémorragie.
- De nombreux médicaments (notamment des antibiotiques, des médicaments cardiovasculaires) augmentent les effets indésirables de certaines statines.
- La *pravastatine* est la statine qui présente le moins d'incompatibilités avec d'autres médicaments. C'est la statine à préférer le plus souvent.
- En somme, en cas de taux de LDL-cholestérol très bas avant traitement, ou de prise d'un médicament qui cause aussi des effets indésirables musculaires, ou d'un risque élevé de survenue d'un diabète, ou encore en cas d'insuffisance cardiaque, il semble prudent de se passer d'un traitement par statine. Et quand une statine provoque des effets musculaires gênants, on peut y renoncer sans regret compte tenu de l'efficacité modeste du traitement.

©Prescrire – juin 2023

Sources • "Statine en prévention cardiovasculaire secondaire" *Rev Prescrire* 2017 ; 37 (403) : 355-364. • "Statines" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.

 Toutes les fiches *Infos-Patients Prescrire* dans l'**Application Prescrire** et sur www.prescrire.org.

Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

– d’honorer ceux qui m’ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

– d’exercer, dans l’intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l’honneur, de la probité et du désintéressement ;

– de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d’opprobre et méprisé de mes confrères, si j’y manque.

Statines, des médicaments inutiles ?

La diminution du LDL-Cholestérol par les statines est considérée comme une nécessité dans les maladies issues de l'athérosclérose. Pourtant de nombreux chercheurs et professionnels de santé ont apporté des arguments pertinents qui viennent remettre en question l'intérêt de tels médicaments. Les gains en termes de diminution de la mortalité totale restent médiocres même si la diminution du nombre d'évènements cardio-vasculaires peut avoir un intérêt pour le système de santé. Il reste difficile de savoir quels sont les patients qui bénéficieront vraiment des statines, beaucoup d'entre eux seront traités inutilement au regard de la mortalité totale. À travers cette thèse est exploré le lien réel entre taux élevé de LDL-Cholestérol et athérosclérose. De nombreuses études récentes mettent en avant les mécanismes inflammatoires de l'athérogenèse, et la nécessité de trouver un moyen d'agir sur cette composante, davantage que sur le seul LDL-Cholestérol.

Mots-clés : LDL-Cholestérol, statines, critiques, HMG-CoA

Statins, useless medicine ?

The reduction of LDL-Cholesterol with statins seems to be a necessity in atherosclerosis associated diseases. Numerous researchers and healthcare professionals have provided relevant arguments that question the benefits of such medications. The gains in terms of reducing total mortality remain modest, even if the reduction in the number of cardiovascular events can be of interest for the healthcare system. It remains difficult to determine which patients will truly benefit from statins : a lot will be treated unnecessarily in terms of total mortality. This thesis explores the actual link between high levels of LDL-Cholesterol and atherosclerosis. Many recent studies highlight the inflammatory mechanisms of atherogenesis and the necessity to act on this component, rather than only on LDL-Cholesterol reduction.

Keywords : LDL-Cholesterol, statins, critiques, HMG-CoA

