

Le traitement pharmacologique du cholestérol sanguin élevé : un débat enflammé



André C. Carpentier

Introduction

Peu d'approches thérapeutiques ont été l'objet d'autant d'études scientifiques rigoureuses et de grande qualité que les statines, des médicaments utilisés pour réduire le cholestérol sanguin et les événements cardiovasculaires. Avec un recul de plus de trois décennies en usage clinique et avec un suivi de centaines de milliers de patients engagés dans des études cliniques randomisées et contrôlées, nous disposons aujourd'hui de données probantes sur leur efficacité, leur sécurité, leur coût, leur rapport coût/bénéfice dans plusieurs pays, leur impact sociétal, etc. Leur emploi est bien intégré dans tous les guides de pratique en prévention des maladies cardiovasculaires à travers le monde. Pourtant, il existe encore de la résistance quant à l'utilisation de ces médicaments non seulement dans la population générale, mais également chez certains professionnels de la santé. La controverse générée a un impact significatif sur la pratique médicale, sur la compliance des patients et, selon certains travaux récents, sur la santé de la population. Le texte qui suit offre un résumé de la présentation que j'ai réalisée le 14 septembre 2017 à l'Agora du Carrefour de l'information de l'Université de Sherbrooke dans le cadre de la rencontre scientifique interfacultaire sur les controverses socioscientifiques. Lors de cette présentation, j'ai exposé certaines raisons à l'origine de la controverse qui touche le traitement du cholestérol sanguin afin de réfléchir sur la place de la recherche et des connaissances basées sur les preuves scientifiques dans notre société.



Qu'est-ce que le cholestérol et que sont les statines ?

Le cholestérol est un lipide synthétisé par toutes les cellules du corps. Il est essentiel à la fonction normale des membranes cellulaires et à la synthèse des hormones stéroïdiennes (cortisol, aldostérone, hormones sexuelles) des acides biliaires du foie. Son intérêt en tant que biomarqueur du risque cardiovasculaire vient du fait qu'il est transporté dans la circulation sanguine par des particules complexes composées de lipides et de protéines, soit les lipoprotéines. Plus de 70 % du cholestérol sanguin se retrouve normalement dans des lipoprotéines, les LDL (pour *low-density lipoproteins*, qu'on désigne souvent communément comme le « mauvais » cholestérol sanguin) porteuses de l'apolipoprotéine B100, qui participent au processus d'athérosclérose. Ce processus pathologique, qui implique des lésions inflammatoires suivies de déposition de plaques composées de lipides et de fibrose à travers tout l'arbre artériel, est la principale cause des événements cardiovasculaires comme l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et les thromboses artérielles des membres inférieurs. Le niveau de cholestérol dans le sang corrèle avec la présence de lipoprotéines athérogènes et est associé au risque d'événements cardiovasculaires. Il est important de noter que cette relation entre le cholestérol sanguin et le risque cardiovasculaire est présente même à des faibles concentrations de cholestérol (Cholesterol Treatment Trialists collaboration, 2012). Il faut aussi noter que plusieurs autres facteurs contribuent au développement de l'athérosclérose, comme l'hypertension artérielle, le diabète, le tabagisme, l'âge, ainsi que des facteurs génétiques (dont certains sont aussi associés à une augmentation parfois très importante du cholestérol sanguin). Le risque cardiovasculaire augmente davantage avec la présence de plusieurs de ces facteurs.

Les statines sont des médicaments qui inhibent l'enzyme le plus important de la synthèse endogène du cholestérol, l'HMG-CoA réductase. Leur effet hypocholestérolémiant puissant (jusqu'à 60 % de réduction du cholestérol des LDL dans certains cas) s'explique par la réduction du cholestérol intracellulaire que ces médicaments induisent dans le foie. Cette réduction stimule la synthèse de récepteurs à LDL afin d'augmenter l'apport de cholestérol au foie via la circulation sanguine. L'effet principal des statines s'exerce sur le métabolisme des LDL au foie. On ne constate pas de réduction cliniquement significative de synthèse des hormones stéroïdiennes des glandes surrénales et des gonades, ou encore une réduction des acides biliaires nécessaires à la digestion des graisses alimentaires.

Controverse scientifique sur le rôle des statines dans la prévention et le traitement des maladies cardiovasculaires

Plusieurs scientifiques ont mis en doute l'utilité des statines pour la prévention et le traitement des maladies cardiovasculaires par la publication d'ouvrages grand public qui exposent une critique souvent acerbe vis-à-vis les études scientifiques, les essais cliniques et même les scientifiques et les professionnels de la santé qui soutiennent l'utilisation clinique des statines. Par exemple, *Le grand mythe du cholestérol* par les docteurs S. T. Sinatra et J. Bowden (Sinatra et Bowden, 2014), *Une histoire inventée : essai sur le cholestérol* par le docteur Jean-Marie Therrien (Therrien, 2014), ou encore *Cholestérol, mensonges et propagande* du docteur Michel de Lorgeril (de Lorgeril, 2013) ont généré des débats parfois passionnés sur la place publique, mêlant arguments scientifiques et considérations sociales, éthiques et morales, le tout souvent pimenté de théorie du complot. Certains de ces détracteurs des statines sont par ailleurs des scientifiques qui publient activement dans des revues savantes révisées par les pairs. Par exemple, dans une récente revue de littérature sur le sujet (DuBroff et de Lorgeril, 2015), certains d'entre eux étayaient bon nombre d'arguments contre l'utilisation des statines, en particulier en prévention primaire des événements cardiovasculaires. Dans cet article, ils soulignent, avec justesse, que la démonstration d'une association entre un cholestérol élevé et des événements cardiovasculaires n'est pas synonyme de causalité, que certains essais cliniques avec statines n'ont pas démontré de réduction des événements cardiovasculaires, que la plupart de ces essais cliniques n'ont pas démontré de réduction de la mortalité, qu'il existe des hypothèses alternatives au cholestérol pour expliquer la survenue des maladies cardiovasculaires, et que les statines peuvent avoir des effets secondaires. Malheureusement, leur argumentaire inclut aussi un certain nombre de sophismes visant à discréditer les statines. Par exemple, il y est mentionné que les maladies cardiovasculaires ne sont pas toujours associées à un cholestérol élevé, ce qui signifierait que le cholestérol ne peut être en cause dans la survenue de ces événements. D'abord, cet argument ne tient pas la route sur le plan logique. De plus, il escamote la relation continue entre le niveau de cholestérol sanguin et le risque cardiovasculaire, incluant à des niveaux dits normaux de cholestérol, et évacue le fait que des essais cliniques ont bien démontré une réduction proportionnelle du risque cardiovasculaire à la réduction du cholestérol sanguin « normal » durant la prise de statines. Dans cette même revue de littérature, on avance aussi que les statines ne sont pas utiles puisqu'elles ne mènent pas à une réduction de la mortalité dans la plupart des études. Encore une fois, la faille de raisonnement est évidente : la mortalité, bien qu'extrêmement importante, n'est évidemment pas le seul événement clinique que les patients redoutent. Par ailleurs, la majorité des essais cliniques n'avaient pas suffisamment de puissance statistique pour démontrer une baisse de mortalité. D'avancer que l'hypothèse du rôle athérogène du cholestérol est fautive en s'appuyant sur le fait qu'il y a d'autres facteurs impliqués dans le développement de l'athérosclérose est encore un défaut de raisonnement évident. Enfin, l'argumentaire avancé n'hésite souvent pas à s'appuyer sur des sources scientifiques plus biaisées comme des

sondages pour documenter des effets secondaires des statines qui ne sont pas toujours mis clairement en évidence dans les études aux devis plus solides.

Si les arguments avancés par les pourfendeurs de l'utilisation des statines en restaient à ce niveau de débat scientifique, une atmosphère propice à un sain débat scientifique pourrait être maintenue. Malheureusement, d'autres affirmations plus sulfureuses sont souvent avancées dans ce débat. Par exemple, on laisse souvent entendre, en s'autocitant (DuBroff et de Lorgeril, 2015), que certains essais sur les statines auraient pu être biaisés. Ou encore, que les statines sont une arnaque des grandes compagnies pharmaceutiques (!) et que l'idée d'administrer ces médicaments à des gens parfaitement en santé ne fait aucun sens. Et pourtant, les maladies cardiovasculaires surviennent souvent abruptement chez des gens parfaitement en santé, comme le démontrent bien les cas du comédien Antoine Bertrand (<http://www.tvanouvelles.ca/2016/06/08/antoine-bertrand-victime-dun-infarctus>) et de l'animatrice Josée Boudreault (<http://www.journaldemontreal.com/2016/07/08/josee-boudreault-a-fait-un-avc>). Plusieurs de ces essais cliniques sur les statines ont été financés par différentes compagnies pharmaceutiques, mais certains l'ont été par des organisations gouvernementales, comme la *Heart Protection Study* (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002). Ces essais ont par ailleurs été exécutés par des centaines d'équipes de recherche à travers le monde au cours de trois décennies. De penser qu'il serait possible d'arriver à une collusion d'une telle ampleur afin de contribuer à enrichir les compagnies pharmaceutiques frôle le délire et démontre une méconnaissance ou une volonté de ne pas tenir compte de la réalité de la recherche clinique. Cette mise en doute à grande échelle de l'intelligence et de l'éthique des chercheurs, des professionnels et des institutions de santé, ainsi que des patients participants à de tels essais, est grotesque.

Quel est le consensus scientifique à propos de l'utilisation des statines ?

La première chose essentielle à souligner ici est que le bénéfice de toute intervention est le produit du risque d'événement, en terme absolu, et du bénéfice relatif attribuable à une intervention donnée. Par exemple, un individu avec un risque d'événement cardiovasculaire majeur (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde, ou accident vasculaire cérébral) de 20 % sur les 10 prochaines années à qui l'on offre un traitement réduisant ce risque de 25 % aura un bénéfice absolu de 5 % au cours de cette période. Dit autrement, en traitant 100 personnes ayant ce risque, on peut assumer que 5 événements cardiovasculaires majeurs seront évités sur une période de 10 ans.

Le risque cardiovasculaire exact de chaque personne est inconnu : il est impossible de prédire exactement qui va souffrir de quel événement et quand. Nous avons cependant des outils de prédiction, comme le score de Framingham modifié, qui nous permettent de calculer une estimation de ce risque pour chaque personne selon son âge, son sexe, sa tension artérielle, son niveau de cholestérol, la présence de diabète, de tabagisme et d'une histoire familiale



d'événements cardiovasculaires chez les parents de premier degré. On considère généralement ce risque comme élevé, intermédiaire et faible s'il se situe respectivement au-dessus de 19 %, entre 10 % et 19 % inclusivement et à moins de 10 % sur 10 ans. Ces outils de prédiction sous-estiment le risque chez certaines populations, tels que les sujets avec une hypertension sévère, un diabète mal contrôlé de longue date ou avec des niveaux de cholestérol très élevés dès l'enfance ou l'adolescence. De manière générale, on estime aussi que le risque cardiovasculaire est plus grand chez une personne ayant déjà eu un événement cardiovasculaire, une insuffisance rénale, un diabète de longue date ou une maladie inflammatoire chronique.

Le niveau de preuve scientifique qui soutient le bénéfice des statines pour la réduction d'événements cardiovasculaires majeurs est très élevé. En effet, nous disposons d'au moins 27 études randomisées et contrôlées sur plus d'une centaine de milliers d'individus suivis sur des années, une quantité d'information inégalée dans le domaine de la médecine préventive. De plus, le niveau de standardisation de l'exécution et de la collecte des données est tel qu'on peut raisonnablement faire des méta-analyses de ces données, incluant des méta-régressions permettant d'établir un lien pratiquement linéaire entre la réduction du cholestérol LDL et la réduction des événements cardiovasculaires (Cholesterol Treatment Trialists collaboration, 2012). Ainsi, nous savons désormais que pour chaque réduction de 1 mmol/L de la concentration de cholestérol LDL dans le sang pendant 5 ans s'en suit une réduction de 21 % du risque d'événement cardiovasculaire majeur. Nous savons aussi que cette réduction relative du risque est pratiquement la même en prévention primaire et secondaire, chez les hommes comme chez les femmes, et chez les populations d'âges différents. Ainsi, combiné au calcul du risque cardiovasculaire absolu, et grâce au monitoring de l'effet du traitement par statine sur la baisse du cholestérol LDL, nous pouvons désormais estimer les bénéfices cliniques escomptés de ce traitement. En pratique, une réduction du taux de cholestérol LDL d'un minimum de 1 à 2 mmol/L est visée chez les sujets à risque cardiovasculaire intermédiaire ou élevé, alors qu'une réduction de 50 % est visée pour les sujets à faible risque sur dix ans, mais ayant un taux de cholestérol très élevé (ce qui signe habituellement la présence d'une dyslipidémie primaire et d'un risque cardiovasculaire élevé à long terme).

L'ensemble de ces études et méta-analyses nous enseignent également que les statines sont généralement sécuritaires et tendent à réduire la mortalité totale d'environ 4 % sur 5 ans par 1 mmol/L de réduction du cholestérol LDL (Cholesterol Treatment Trialists collaboration, 2012). Elles ne causent pas le cancer ni davantage de suicides, d'homicides ou d'accidents graves. À hautes doses, elles élèvent cependant légèrement la glycémie des personnes à risque de diabète et pourraient aussi augmenter le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique. Ce dernier risque est cependant amplement compensé par la réduction des accidents vasculaires cérébraux thrombotiques, qui sont nettement plus fréquents. Les statines peuvent aussi très rarement (dans moins d'un cas sur mille) causer une inflammation grave des muscles (rhabdomyolyse) ou du foie (hépatite médicamenteuse), heureusement réversible

avec l'arrêt de la médication. Leur utilisation est aussi parfois associée à des troubles de la concentration, à de la fatigue ou à des oublis bénins, mais les données actuelles ne montrent pas d'effets négatifs significatifs sur les fonctions cognitives (McGuinness, Craig, Bullock et Passmore, 2016). Finalement, les statines sont surtout mal tolérées par environ 10 % des gens, qui rapportent des malaises musculosquelettiques avec leur utilisation. De manière intéressante, la suggestion de l'utilisation d'une statine cause davantage de ces symptômes chez les sujets participants aux groupes placebo d'essais cliniques avec statines (Gupta, Thompson, Whitehouse, Collier, Dahlof, Poulter *et al.*, 2017). Une partie des symptômes musculosquelettiques incommodes des statines pourrait donc être due à un effet nocébo.

La controverse scientifique sur les statines a-t-elle un impact sur la santé des patients ?

Tous les médecins qui prescrivent des statines peuvent rapporter des anecdotes de patients ayant cessé l'utilisation de ces médicaments sur la base de commentaires entendus dans les médias, lus sur Internet, ou encore à la suite d'une discussion avec un membre de sa famille ou un voisin. Les Danois, eux, ont documenté le phénomène de manière plus sérieuse grâce à l'utilisation de leurs registres nationaux de santé et d'utilisation des médicaments. Ils ont ainsi documenté qu'une campagne médiatique négative sur les statines était suivie d'une augmentation de 9 % du taux d'abandon de ces médicaments et d'un taux d'abandon de 15 % des médicaments antihypertenseurs (Nielsen et Nordestgaard, 2016). Les patients qui ont ainsi abandonné leur traitement cardiovasculaire préventif ont vu leur risque d'infarctus du myocarde et de mortalité cardiovasculaire s'accroître de 26 % et 18 % respectivement au cours des dix années suivantes (Nielsen et Nordestgaard, 2016). Cette étude danoise suggère donc qu'une campagne publique négative sur l'utilisation de certains médicaments peut avoir des impacts sur la santé. La société a donc tout intérêt à promouvoir un débat scientifique éclairé sur la place publique lorsqu'il est question de sujets controversés touchant des interventions de santé, comme le traitement avec les statines.

Conclusion

Débattre de l'utilité des médicaments sur la place publique est une bonne chose puisque ces débats peuvent participer à une meilleure éducation du public, mais aussi des professionnels de la santé qui ne sont pas experts du domaine sur lequel portent ces débats. L'émergence d'une plus étroite collaboration entre les professionnels de la santé, les chercheurs et les patients partenaires des soins et de la recherche tend à améliorer l'atmosphère de ces débats en sensibilisant toutes les parties aux différentes perspectives. Dans le cas des statines, nous en sommes maintenant à une phase de maturité du débat sur les avantages et les inconvénients de leur utilisation clinique. L'histoire de ce débat recèle plusieurs leçons applicables aux futures controverses sur l'utilisation des médicaments.

Reconnaissance

André C. Carpentier détient la Chaire GSK sur le diabète de l'Université de Sherbrooke.

Divulgence de conflits potentiels

Financement de recherche : IRSC, CDA, FRQS, Janssen, Merck, UniQure, Caprion, Eli Lilly, Novo Nordisk, Novartis, Pfizer, Philips, Sanofi Aventis, Siemens, Amgen, ministère de l'Économie, de la Science et de l'Innovation du Québec, Fondation du CHUS, Fondation Jean-Luc Mongrain.

Chaire GSK sur le diabète de l'Université de Sherbrooke

Consultant : Merck, Amgen, UniQure, Janssen

Le contenu de cette présentation et de cet article est non-commercial et sa préparation n'a bénéficié d'aucun financement.

Auteur

André Carpentier est médecin endocrinologue et professeur au département de médecine de la Faculté de médecine et des sciences de la santé et détenteur de la Chaire GSK sur le diabète de l'Université de Sherbrooke. Ses intérêts de recherche portent sur le métabolisme des lipides et des tissus adipeux dans le diabète de type 2 et ses complications. Il est financé principalement par le FRQS et les IRSC, mais a également bénéficié d'octrois de plusieurs compagnies pharmaceutiques (liste complète disponible sur demande).

Références

- Cholesterol Treatment Trialists collaboration (2012). The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*, 380, 581-590.
- de Lorgeril, M. (2013). Cholestérol : mensonges et propagandes. Vergèze : Thierry Souccar Éditions.
- DuBroff, R. et de Lorgeril, M. (2015). Cholesterol confusion and statin controversy. *World Journal of Cardiology*, 7, 404-409.
- Gupta, A., Thompson, D., Whitehouse, A., Collier, T., Dahlof, B., Poulter, N. *et al.* (2017). Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet*, 389, 2473-2481.
- Heart Protection Study Collaborative Group (2002). Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20, 536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 360, 7-22.
- McGuinness, B., Craig, D., Bullock, R. et Passmore, P. (2016). Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD003160, 1-46.
- Nielsen, S. F. et Nordestgaard, B. G. (2016). Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: A nationwide prospective cohort study. *European Heart Journal*, 37, 908-916.
- Sinatra, S. T. et Bowden, J. (2014). *Le grand mythe du cholestérol : la vérité sur les gras, les sucres, l'inflammation et les statines*. Québec : Edito.
- Therrien, J. M. (2014). *Une histoire inventée : essai sur le cholestérol*. Montréal : Les éditions Carte Blanche.

Commenter
l'article