

Les statines sont-elles des amies ou des ennemies ?

Ces médicaments sont destinés à lutter contre un taux trop élevé de cholestérol.

PAULINE LÉNA

CHOLESTÉROL. « L'hypercholestérolémie n'est qu'un indicateur, un facteur de risque cardio-vasculaire parmi d'autres, rappelle le Pr Fabrice Bonnet, chef du service de médecine interne du CHU de Bordeaux. L'objectif à viser est de réduire ce risque globalement pour chaque patient et le cholestérol vient loin derrière le tabac, par exemple. » Les statines, qui réduisent le taux de cholestérol, ne sont finalement qu'un des outils possibles dans la gestion du risque, pour certains patients.

La pression sur le cholestérol, désigné comme un coupable idéal dans les années 1990, semble aujourd'hui enfin s'atténuer à la fois grâce au recul du lobbying industriel sur ces molécules, désormais tombées dans le domaine public, et à une meilleure compréhension physiopathologique globale du risque cardio-vasculaire. La Haute Autorité de santé (HAS) vient ainsi de publier de nouvelles recommandations pour une utilisation rationnelle des statines s'appuyant sur plus d'études que n'importe quelle autre classe de médicaments au cours de vingt ans de leur utilisation à très large échelle.

Le cholestérol est une molécule indispensable pour le bon fonctionnement de l'organisme: le foie est chargé

de cholestérol supérieur à la normale. Des interrogations apparaissent cependant très rapidement sur les bénéfices attendus des statines, alors que certains patients se plaignent de douleurs musculaires et articulaires – surtout à la forte dose recommandée par les laboratoires – et que les statines provoquent une résistance à l'insuline qui pose le risque de déclencher – ou d'accroître – l'apparition d'un diabète.

L'étude Jupiter, interrompue précocement pour cause de résultats trop bons, n'était finalement pas si exemplaire et les données semblent bien moins intéressantes pour les sujets âgés (lire ci-dessous). Pourquoi imposer ce traitement à de si nombreux patients alors qu'ils n'en ont pas tous besoin? Les industriels résistent bruyamment aux critiques émises sur l'objectif à atteindre – bien plus que sur la sécurité de ces molécules pour lesquelles les incidents graves sont finalement très rares par rapport au nombre de patients traités.

La mauvaise foi apparente des industriels conduira certains adversaires des statines à des excès qui, malheureusement, encourageront un grand nombre de patients à renoncer à un traitement qui leur était pourtant bénéfique. Des études préliminaires dans plusieurs pays indiquent en effet clairement une diminution de la consommation de statines à cette époque, suivie d'une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire.

Finalement, l'analyse critique des études publiées et de nouvelles études conduisent peu à peu à un consensus: les statines ne sont efficaces que dans la prévention secondaire, après un premier incident cardio-vasculaire ischémique ou pour les patients présentant un risque cardio-vasculaire élevé.

Un premier incident cardio-vasculaire ischémique (AVC, infarctus du myocarde) ou pour les patients présentant un risque cardio-vasculaire élevé. Inutile donc de prescrire une statine de façon préventive à un patient dont le taux de cholestérol est légèrement élevé: il sera plus efficace de le convaincre d'arrêter de fumer et de faire plus régulièrement de l'exercice, avec un effet immédiat sur sa qualité de vie! ■

De nouvelles études conduisent peu à peu à un consensus: les statines ne sont efficaces qu'en prévention secondaire, après un premier incident cardio-vasculaire ischémique ou pour les patients présentant un risque cardio-vasculaire élevé

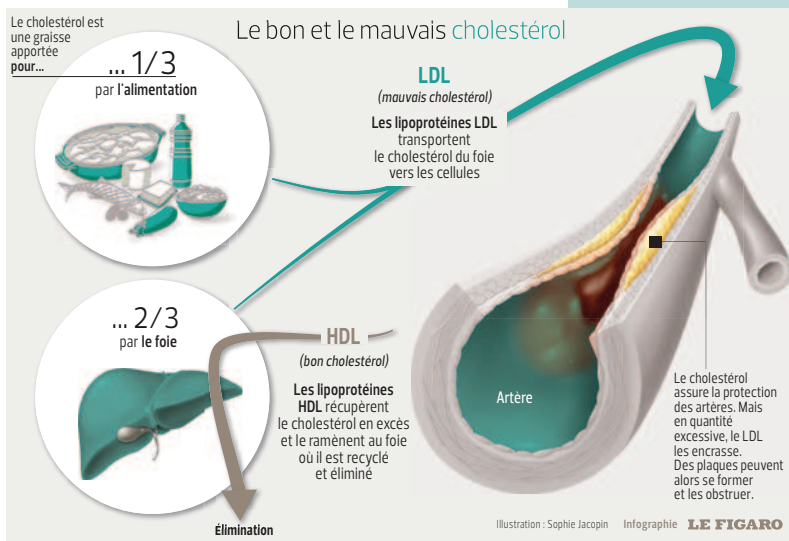
de sa fabrication et l'alimentation en apporte également. Les analyses sanguines font la distinction entre le « bon » cholestérol, transporté par les lipoprotéines HDL vers les cellules qui en ont besoin ou vers le foie pour être éliminé, et le « mauvais » cholestérol que les lipoprotéines LDL maintiennent sur la paroi des vaisseaux. C'est en étudiant initialement les formes familiales d'hypercholestérolémie que le lien entre cholestérol et athérosclérose est établi dans les années 1950, avec ses conséquences dramatiques sur la santé cardio-vasculaire: des sujets jeunes ayant des taux de cholestérol sanguin de 2 à 15 fois supérieurs à la normale et des artères bouchées avant 50 ans.

« C'est ce modèle qui a conduit les industriels vers les statines, même s'il ne correspond pas au profil de la majorité de la population », rappelle le Pr Jean Ferrières, cardiologue au CHU de Toulouse. Les statines apparaissent pourtant alors comme un remède miracle: elles réduisent rapidement le taux de cholestérol et les premières études semblent indiquer un effet sur la mortalité cardio-vasculaire. Le succès est immédiat, médecins et patients se précipitent sur cette molécule apparemment sûre et qui permet – bien plus facilement qu'un changement de style de vie – d'oublier le vilain cholestérol.

La pression industrielle est particulièrement forte pour atteindre ce marché d'un potentiel aveuglant: 35% de la population française a un taux de



S'appuyant sur un très grand nombre d'études, la Haute autorité de santé vient de publier de nouvelles recommandations pour une utilisation rationnelle des statines.



35% des Français ont un taux de cholestérol supérieur à la normale

Arrêter le traitement après 75 ans ?

« LES STATINES sont les candidates idéales pour poser la question du maintien, chez les personnes âgées, de médicaments qu'elles prennent parfois depuis de nombreuses années », souligne le Pr Bonnet. Il reste de nombreuses questions sans réponse à leur sujet et plusieurs études remettent en cause leur intérêt à partir d'un certain âge. Avec le Pr Jean-Philippe Joseph, du département de médecine générale de l'université de Bordeaux, le Pr Bonnet a donc lancé l'étude Saga. « Statines Au Grand Age », qui vise à évaluer l'intérêt clinique et médico-économique de l'arrêt des statines chez les patients de plus de 75 ans. Innovante à plusieurs titres, cette étude se fera chez le médecin généraliste et permettra aussi de faire la démonstration que la recherche en médecine générale apporte des réponses pragmatiques aux médecins mais également aux décideurs en santé publique.

« Il y a, en France, 9 millions de per-

sonnes de plus de 75 ans dont environ 25% sont sous statines, la moitié en prévention primaire. » Les études publiées jusqu'ici ne montrent pourtant aucun effet des statines sur la mortalité après 75 ans et, si certaines mesurent une réduction des incidents cardio-vasculaires ischémiques, elles n'indiquent aucun effet sur la mortalité cardio-vasculaire ni la mortalité toutes causes confondues.

Troubles cognitifs

Par ailleurs, les effets secondaires rapportés par les personnes âgées sont plus nombreux: outre les douleurs musculaires, des troubles cognitifs peuvent apparaître ainsi que des troubles de la vision et une cytotoxicité au niveau des mitochondries. Ces effets secondaires peuvent être cumulatifs car certains organes fonctionnent moins bien, les médicaments ne sont pas éliminés au même rythme et des pathologies multiples peuvent compliquer le tableau. « Par ailleurs, nous avons observé que lorsqu'on arrête les statines chez des patients âgés, ils rapportent moins de chutes, de faiblesse musculaire », ajoute le Pr Bonnet. La qualité de vie qu'ils récupèrent alors est une donnée encore plus significative à cet âge-là. »

Tous les patients de plus de 75 ans sous statines sont des candidats potentiels pour l'étude Saga (voir à statines-saugrandage.fr), à condition qu'ils soient capables de donner un consentement éclairé et de suivre l'étude pendant au moins quelques mois. L'étude requiert la participation des médecins généralistes, qui favorisent ainsi une étude majeure en médecine générale qui, si elle leur prend un peu de temps – pour lequel ils sont rémunérés –, vise à simplifier la prise en charge et la prescription aux patients. Ceux-ci sont suivis pendant 3 ans, par le biais d'un questionnaire clinique et de qualité de vie. L'étude, démarrée en 2016, manque encore de généralistes volontaires. A bon entendeur... ■ P.L.

Nous avons observé que lorsqu'on arrête les statines chez des patients âgés, ils rapportent moins de chutes, de faiblesse musculaire. La qualité de vie qu'ils récupèrent alors est une donnée encore plus significative à cet âge-là

PR FABRICE BONNET
CHU DE BORDEAUX

MESURER LE RISQUE

Les nouvelles recommandations de la HAS pour la prise en charge des dyslipidémies (dont l'hypercholestérolémie) s'appuient sur le Score (Systemic Coronary Risk Estimation), un outil européen d'évaluation du risque de décès pour cause cardio-vasculaire à dix ans en fonction des facteurs de risque désormais reconnus: le tabac, l'âge, le sexe, la pression artérielle et le taux de cholestérol. Si les nouvelles recommandations ont démultiplié les différentes catégories et les différentes stratégies de diminution du cholestérol, le Score permet au médecin de rationaliser l'utilisation des statines et favorise plutôt la modification du style de vie dont les effets sont plus largement bénéfiques. Cet outil permet au patient de visualiser son niveau de risque et de suivre sa propre progression au fur et à mesure des efforts qu'il a choisis de mettre en œuvre. Un autre score existe, dit de Framingham. Il évalue le risque coronarien (événements mortels ou non) à dix ans. Il tient compte, en plus des éléments du Score, du taux de HDL-C, de l'existence d'un diabète et des âges inférieurs à 45 ans et supérieurs à 65 ans. P.L.

Hypercholestérolémie familiale: peut mieux faire

« LES STATINES sont bien souvent insuffisantes pour atteindre des seuils acceptables chez les patients atteints de formes familiales d'hypercholestérolémie », indique le Pr Jean Ferrières, cardiologue au CHU de Toulouse. Ces patients ont un taux de cholestérol au moins deux fois plus élevé que la valeur normale, dès l'enfance, car la molécule est mal éliminée par l'organisme. Le cholestérol s'accumule dans les vaisseaux et parfois à d'autres endroits, formant des nodules ou des plaques jaunâtres. La forme hétérozygote de cette maladie héréditaire toucherait environ

150 000 personnes en France, dont seulement 1% serait identifié. Le risque cardio-vasculaire est multiplié par 13 pour ces patients dont près de la moitié connaîtra un accident vasculaire avant l'âge de 60 ans.

Dans les formes les plus graves, les statines ne sont pas toujours suffisantes et une combinaison avec d'autres médicaments hypolipémiants comme l'ézétimibe, les résines chélatrices de cholestérol ou les fibrates doit être appliquée. Par ailleurs, les statines à forte dose ont des effets secondaires qui empêchent leur utilisation chez certains patients.

Une nouvelle classe de médicaments, des anticorps monoclonaux visant la protéine PCSK9, a récemment été mise au point et a reçu, en 2015, une AMM pour les patients dont la cholestérolémie n'est pas contrôlée par une statine à la dose maximale tolérée (seule ou en association). Leur efficacité apparemment limitée en fait de mauvais candidats pour les patients chez qui les statines sont déjà efficaces. Mais, pour des catégories de patients plus ciblés comme certains patients atteints de formes familiales, ils pourraient représenter un outil décisif.

Des études sont en cours pour évaluer leur effet, et les résultats, en cours de publication, devraient orienter la HAS pour leur stratégie d'utilisation. Il faudra une décision spécifique pour les formes familiales chez qui les tableaux de risque classique type Score ne sont pas applicables.

« Il faut espérer qu'on ne demandera pas aux médecins d'attendre que leurs patients atteints de formes familiales subissent un ou plusieurs accidents ischémiques, prouvant la réalité du risque, pour y avoir accès », indique le Pr Ferrières. ■ P.L.