

et commentaires du Dr Mikael Rabaeus

* * * *

Depuis quelques temps les statines ont pris un «coup de froid» dans la presse people... Les statines en question...La folie des statines... Les titres sont racoleurs...et le doute s'installe...

Le nouvel OBS n'est pas la presse people... Ni le Temps... Et il passe sous silence les articles/éditoriaux de grands journaux médicaux comme les Archives of Internal Medicine etc...

Le Prof. Mach nous rappelle qu'il n'a pas de conflits d'intérêts avec les producteurs, bien qu'il fasse partie des «Advisory Boards» de la plupart d'entre eux...

Il a une conception toute personnelle du conflit d'intérêt. Être membre des advisory boards est considéré partout comme un conflit d'intérêt majeur.

Ne confondons pas prévention primaire (pas malade/ maladie absente) et prévention secondaire (pas malade/ maladie présente).

Pour ce qui est de la prévention secondaire «il n'y a pas photo»...les statines en post infarctus ça marche et on le sait depuis en tout cas 2001, ça sauve des vies, et plus le LDL est bas mieux c'est... (80mg d'atorvastatine avec LDL à 1,6 c'est mieux que 40mg de pravastatine avec LDL à 2,5, même si l'étude est sponsorisée par prava...).

On a en effet deux études – 4S et LIPID - qui semblent démontrer un effet indéniable. Les deux études ont été faites avant la nouvelle réglementation régissant la façon dont les études doivent être faites et publiées, c'est-à-dire avant le scandale Vioxx. Depuis lors deux études en prévention secondaire, concernant des patients avec insuffisance cardiaque – CORONA & GISSI-HF – ont montré l'absence de tout effet des statines. Confirmé dans l'étude AURORA chez des patients en hémodialyse. On dit alors que ces patients ont un risque trop élevé pour que la statine marche... Vu le dogme que plus le risque est haut, plus il faut traiter, c'est cocasse.

Idem pour les diabétiques en postinfarctus: abaisser le LDL à 2,11 c'est mieux que de l'abaisser à 3,22...

Il n'existe que trois études faites exclusivement sur diabétiques. Deux ont montré absence d'effet, une montre un effet. Comme par hasard, il s'agit de

nouveau d'une étude mal faite, et en particulier, interrompue avant la fin. Cette façon de faire est reconnue comme favorisant le médicament que l'on étudie.

En prévention secondaire il n'existe pas d'études qui montrent un effet neutre, ou négatif des statines.

Voir commentaire ci-dessus, cette affirmation est **fausse**

En prévention primaire, le risque est moindre et l'effet positif des statines est plus difficile à démontrer.

L'étude écossaise WOSCOP (1995) cependant a montré que d'abaisser le LDL de 5 à 3,6 avec des statines diminuait les événements cardiovasculaires chez des patients asymptomatiques mais avec risque cardiovasculaire élevé.

Il faut traiter 50 patients pendant 5 ans pour éviter un infarctus. La mortalité n'est pas influencée...

L'étude ASCOT (2003) chez des hypertendus entre 40 et 79 ans, avec au moins 3 autres facteurs de risque, a montré une baisse de la survenue des événements cardiovasculaires en faisant passer le LDL de 3,30 à 2,28.

L'étude JUPITER (2003) qui testait la Rosuvastatine versus le placebo chez des patients avec un syndrome métabolique et une inflammation (élévation de la CRP ultrasensible) a montré qu'en faisant passer le LDL de 2,8 à 1,3 on diminuait les événements cardiovasculaires.

Cette étude a fourni successivement 5 (!) versions différentes du nombre d'évènements cardiovasculaires, en particulier de la mortalité. C'est l'exemple même d'une étude biaisée, de nouveau entre autres parce qu'elle a été interrompue trop tôt. Les chiffres manquent entièrement de crédibilité. Elle a fait l'objet d'une controverse animée au dernier congrès AHA, notre ami de Lorgeril étant chargé de l'attaquer. Apparemment avec beaucoup de réussite. Je suggère d'aller voir les diapos sur son site.

Ensuite ont commencé à apparaître des questionnements à propos de la capacité des statines à induire un diabète...La réponse est affirmative...effectivement parfois la glycémie s'élève...mais le rapport entre les effets négatifs et les effets positifs sont nettement en faveur des statines...en d'autres mots, 1 glycémie qui s'élève pour 5,5

événements cardiovasculaires évités ou encore NNH (number needed to harm)= 255 pour NNT (number needed to treat) = 47.

Si on prend de nouveau Jupiter, il n'est pas impossible que justement l'une des raisons qui ont poussé à interrompre l'étude était la constatation de la survenue

des cas de diabète. Et vu le follow-up très court, l'effet de ces diabètes sur la survie ne peut absolument pas être estimé. Pour finir, l'argument que la statine n'a fait que démasquer une situation préclinique est proche du malhonnête...

Encore une fois, on nous dit...«y a pas photo»

On nous dit même que de toutes façons vu leurs facteurs de risque (syndrome métabolique) ces personnes auraient été destinées à développer un diabète, et que les statines n'ont fait que démasquer une situation encore préclinique.

Est-ce que de traiter des patients en prévention primaire avec des statines est «coût/ efficace»...Un Editorial du BMJ s'est penché sur la question en 2011 (BMJ 2011;342:d1048) et conclut que plus les risques sont élevés plus c'est coût/efficace...En d'autres mots, un patient jeune avec peu de facteurs de risque, il ne faut pas le traiter...mais un patient plus vieux avec quelques facteurs de risque, ça vaut la peine.

Avant de parler de coût/efficacité il faut déterminer l'utilité véritablement médicale, c'est-à-dire pour le patient individuel qui est assis devant moi. Comme elle est inexistante, le rapport coût/efficacité n'a pas lieu d'être.

Dans Jupiter et Woscop le NNT est estimé à 1/50 environ, et ce chiffre est moins important que le NNT pour éviter un événement en traitant une hypertension artérielle p.ex., ou en donnant de l'aspirine cardio pour éviter un accident embolique...

Ce qui soulève le problème de savoir quelle est la valeur du NNT qui justifie un traitement. Une étude qui avait regardé la chose estimait qu'au-dessus de 13, le NNT devenait non intéressant. Un NNT de 50 veut dire que le patient a 98% de probabilité de prendre le médicament pour rien... Quand on dit ça au patient individuel, c'est assez rare qu'il se décide à le prendre.

Dans une méta-analyse récente (The Lancet, Volume 380, Issue 9841, Pages 581 - 590, 11 August 2012) le constat est que chez les individus avec un risque à 10 ans inférieur à 10%, chaque réduction de LDL d'1mmol/L entraînerait une réduction d'événements cardiovasculaires majeurs de 11 pour 1000 sur 5 ans.

11 pour 1000 = 1.1 % = NNT 90...

Passant sous silence la revue Cochrane qui, en aboutissant à des chiffres très semblables, concluait le contraire: il n'y a pas de base scientifique solide pour justifier un traitement de statines en prévention primaire.

L'analyse du Lancet – faite par des gens avec gros conflits d'intérêt, au contraire du Cochrane – a un défaut qui bien entendu n'a pas été relevé: elle a estimé le bénéfice selon la baisse du LDL. Or, comment puis-je savoir si la statine est la

seule responsable de la baisse du cholestérol? C'est peut-être la diététique, ou l'activité physique? La base doit être de regarder quel est l'effet de prendre la statine par rapport à ne pas la prendre.

D'autre part, les événements cardiovasculaires comprenaient aussi les revascularisations, qui ne sont pas un événement clinique mais une décision médicale. Si on se limite à la mortalité vasculaire, on arrive à un NNT entre 250 et 1000...

Ça ne nous dit pas grand chose mais ça suffit pour faire dire à certains qu'après 50 ans tout le monde sans rien doser du tout, devrait prendre des statines quel que soit son LDL, sa glycémie et son poids...(mais ce n'est pas EBM, nous précise-t-on).

Sans commentaire...

Actuellement, les Guidelines ESC/EAS recommandent que lorsque le risque d'événements cardiovasculaires est entre 5-10% et que le LDL dépasse 2,5 mmol/l un traitement médicamenteux est justifié...

Il a été clairement montré que dans les comités responsables des guidelines les conflits d'intérêt sont omniprésents. La recommandation n'est pas EBM.

A part les statines, nous avons l'Ezetimibe (Ezetrol), qui semble surtout indiqué lors d'insuffisance rénale, là où les statine seules sont moins efficaces que ce à quoi l'on pourrait s'attendre.

Pure hypothèse, ne reposant sur rien... Actuellement , il n'existe pas une seule étude montrant que l'Ezetimibe est utile pour le pronostic d'un patient.

Une étude (Improve-it) est en cours qui compare un bras simvastatin + ezetimibe (40/10mg) à simvastatine+placebo(40mg) en post infarctus...On attend les résultats.

En attendant, aucune raison de prescrire l'Inegy.

Pour augmenter le HDL il y a aussi des molécules inhibant le CETP (Cholesterylester transfer protein) permettant de prolonger la 1/2 vie du HDL, mais pour le moment ça ne marche pas ou bien ça a des effets secondaires qui les rendent inutilisables.

Sinon il reste l'acide nicotinique (Vit B3), qui augmente le HDL. Il y a des études en cours (HPS2-Thrive) comparant la statine+ Ac. Nicotinique à la statine +placebo...

En oubliant de préciser comme d'habitude que les études faites jusqu'à maintenant ont démontré l'absence d'effet de l'acide nicotinique.

Il y a le «riz rouge» qui semble être une statine naturelle qui fait effectivement baisser le LDL, mais dont on ne possède aucunes études contrôlées, ni de «hard facts» sur

les effets à long terme, ni sur la dose...et dont le coût est 10-20 fois plus élevé que les statines...

Le riz rouge devrait être réservé aux intolérants aux statines...

(Il y a le chocolat ... et on nous rappelle ce joli petit article de Messerli qui relate le nombre de prix Nobel par pays à la consommation de chocolat ([http://www.bioestadistica.uma.es/baron/bioestadistica/articulos/Chocolate y Premios Nobel_NEJM2012.pdf](http://www.bioestadistica.uma.es/baron/bioestadistica/articulos/Chocolate_y_Premios_Nobel_NEJM2012.pdf)) mais pas vraiment de liens avec le sujet du jour...)

Les statines ne seront pas éternelles, et après il y aura les anticorps monoclonaux pour neutraliser les PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9) qui sont des régulateurs hépatiques du récepteur au LDL. L'anticorps pourrait neutraliser le PCSK9 donc prolonger la 1/2 vie du récepteur au LDL donc permettre de fixer plus de LDL circulant.

Une injection de cet anticorps 1-2x/mois permet d'obtenir des baisses de LDL de 50- 60%.

Donc en résumé ...les statines en prévention secondaire ça ne se discute (presque) pas... en prévention primaire, si le risque est élevé et que le LDL dépasse 2,5...ça se justifierait...la cible à atteindre serait 2,0 mmol/l.

La science indépendante dit:

- en prévention secondaire, les statines ne sont probablement pas utiles
- en prévention primaire, les statines n'ont pas d'utilité

Dr Mikael Rabaeus, FMH Cardiologie,
Clinique la Prairie
1815 Clarens Montreux
mikael.rabaeus@laprairie.ch