

Éditorial

Vers la fin de la guerre des statines ?

Jacky Samson

« Les statistiques ont démontré que la mortalité dans l'armée augmente sensiblement en temps de guerre. »
Alphonse Allais

Le Professeur Philippe Even a publié en mars 2012, en collaboration avec le Professeur Bernard Debré, le *Guide des 4 000 médicaments utiles, inutiles ou dangereux*. Ce livre suscita de nombreuses plaintes auprès des tribunaux et de plusieurs Conseils départementaux de l'Ordre des Médecins. Elles étaient à peine en cours de traitement que PE récidivait en publiant, en février 2013, *La vérité sur le cholestérol*. Le 17 mars 2014, la chambre disciplinaire du Conseil de l'Ordre des Médecins d'Île-de-France condamna PE et BD à un an d'interdiction d'exercer la médecine dont six mois avec sursis... alors qu'ils étaient tous les deux à la retraite ! Les motifs de cette condamnation : manque de confraternité, manque de déontologie, éléments (non précisés) allant à l'encontre des données acquises de la science. La plainte en diffamation déposée par les laboratoires Servier aboutissait à un non-lieu... Quelques sociétés savantes ont abordé le fond en se limitant à rappeler différentes recommandations mais aucune n'a entrepris une démarche réellement scientifique pour décrédibiliser l'argumentaire des auteurs. PE a de nouveau récidivé : en septembre 2015, il a publié un dernier ouvrage, *Corruptions et crédulité en médecine : stop aux statines et autres dangers*, qui constituait une nouvelle charge contre l'industrie pharmaceutique et les confrères qui réalisent les études cliniques. Bien sûr, il y a eu des réactions mais PE semble posséder, malgré son âge (il est né en 1932), plus d'énergie que ses contradicteurs et, pour parer les reproches concernant sa compétence (il n'est pas cardiologue, il y a longtemps qu'il n'a pas mis les pieds à l'hôpital, ses écrits ne sont pas revus par une société savante, il s'est trompé jadis grossièrement dans le traitement du SIDA...), il a rappelé que d'autres avant lui avaient exposé les mêmes idées sur le cholestérol et les statines. Il a révélé que ce sont les travaux de Michel de Lorgeryl qui l'ont interpellé. Or, MDL est un cardiologue, chercheur au CNRS, qui a auparavant bien documenté le paradoxe français et les effets bénéfiques du régime méditerranéen, plus connu sous le nom de régime crétois. MDL a publié dans une indifférence médiatique presque

totale plusieurs ouvrages sur le rôle du cholestérol (*Dites à votre médecin que le cholestérol est innocent, il vous soignera sans médicament*, en 2007 ; *Cholestérol, mensonges et propagande*, en 2008, réédité en 2013 ; *Prévenir l'infarctus et l'accident vasculaire cérébral*, avec P. Salen en 2011 ; *Cholesterol and statins, shame science and bad medicine*, en 2014 ; *L'horrible vérité sur les médicaments anticholestérol*, en 2015, quelques jours après le dernier ouvrage de PE...). Les publications de MDL étant presque confidentielles, les sociétés savantes ne sont guère intervenues ; on trouve des réactions individuelles, principalement sur Internet, qui s'efforcent de répondre sur le fond. Manifestement, les opposants à l'approche proposée par PE et MDL sont très nombreux et ils refusent d'entendre le moindre argument. La Haute autorité de santé (HAS) a fait néanmoins preuve de sagesse en reconnaissant en février 2013 l'existence d'un mésusage des statines : elle dénonçait « un recours abusif aux statines en prévention primaire en regard notamment des effets secondaires possibles de ces molécules chez des personnes qui ne sont pas à haut risque en même temps qu'un défaut de prescription des statines chez des patients qui le justifieraient ». À partir du 1^{er} novembre 2014, l'Assurance maladie a décidé d'intervenir également pour « promouvoir le bon usage du médicament ». On est bien loin de l'époque où certains rêvaient de « mettre les statines dans l'eau de robinet » comme le fluor !

On ne va pas refaire l'historique de l'hypothèse lipidique des accidents cardiovasculaires mais on doit rappeler qu'elle a été établie sur des bases contestables et contestées. Son auteur, Ancel Keys, l'a confirmée par une étude réalisée dans sept pays (Grèce, Finlande, Pays-Bas, États-Unis, Yougoslavie, Japon, Italie) mais cette étude comporte plusieurs biais et l'auteur a été accusé d'avoir manipulé les statistiques (en particulier, il a exclu la France et la Finlande dont les données se trouvaient hors de la courbe) pour démontrer l'existence d'une relation entre le taux de cholestérol et la fréquence des accidents cardiovasculaires. Au cours de cette étude, Keys a découvert le régime méditerranéen auquel il consacra quelques

* Correspondance : jacky.samson74@gmail.com

années de sa vie en vivant en Italie. Le cholestérol d'abord marqueur de risque (relation entre le taux de cholestérol et les accidents cardiovasculaires) est devenu un facteur de risque puisqu'il est présent dans les plaques d'athérome ? Les accidents cardiovasculaires représentent une pathologie multifactorielle et il faut se méfier des conclusions hâtives et simplistes. L'exemple des Inuits est saisissant. Dans les années 1970, deux médecins nutritionnistes danois, Hans Olaf Bang et Jorn Dyerberg, ont étudié cette population qui présente peu d'accidents cardiovasculaires alors qu'elle a une alimentation constituée principalement par des acides gras polyinsaturés ; les Inuits peuvent difficilement consommer cinq fruits et légumes par jour ! Comme ces acides gras polyinsaturés sont particulièrement riches en acides gras oméga-3, ils ont attribué un rôle « protecteur » à ces derniers. Cette hypothèse connaîtra un immense succès... commercial. Malheureusement, cette hypothèse vient d'être invalidée de façon définitive, au moins chez les Inuits, par une étude publiée dans *Science* le 18 septembre 2015 : presque 100 % des Inuits présentent sur le chromosome 11 des gènes dédiés au métabolisme des acides gras ; ces mutations sont retrouvées seulement chez 2 % des Européens et 15 % des Chinois de l'ethnie Han. Cela confirme donc l'existence de facteurs génétiques qui interviennent dans le risque cardiovasculaire, probablement à des degrés variables selon l'origine ethnique.

Depuis plusieurs années, on a une vision manichéenne, et sans doute simpliste, du cholestérol : il y a le bon cholestérol, celui qui est lié aux HDL (*High Density Lipoproteins*) qui transportent le cholestérol vers le foie, et le mauvais cholestérol, celui qui est lié aux LDL (*Low Density Lipoproteins*) qui transportent le cholestérol vers les cellules. Normalement, le taux du cholestérol HDL doit être supérieur à 0,35-0,40 g/L pour protéger des affections cardiovasculaires ; le taux du cholestérol LDL ne devrait pas excéder 1,6 g/L pour ne pas constituer un risque cardiovasculaire mais pour certains c'est 2 g/L, voire 2,2 g/L pour d'autres. En réalité, ce chiffre varie selon les auteurs et le niveau de risque cardiovasculaire. Pour la HAS (« Prévention cardiovasculaire : le choix de la statine la mieux adaptée dépend de son efficacité et de son efficacité », février 2012), le taux de cholestérol doit être réduit de 0,30 g/L chaque fois qu'il y a un facteur de risque supplémentaire (l'objectif thérapeutique doit être de 1,90 g/L avec 1 facteur de risque, de 1,60 g/L avec 2 facteurs de risque, de 1,30 g/L avec 3 facteurs de risque ou plus ; si le cholestérol HDL est supérieur à 0,60 g/L, on enlève 1 facteur de risque). Or, bien des facteurs de risque cardiovasculaire (âge, hérédité, HTA, diabète, tabagisme, surpoids, sédentarité) représentent des notions vagues où l'on ne fait aucune nuance ; on peut s'étonner également qu'une HTA ou un diabète constituent le même facteur, qu'ils soient traités ou non. La Société européenne de cardiologie, en 2016, a confirmé que le taux de cholestérol LDL reste la cible thérapeutique et elle préconise un taux inférieur à 1 g/L pour les personnes à haut risque cardiovasculaire et

un taux inférieur à 0,7 g/L pour les personnes à très haut risque. Ces taux de cholestérol ne peuvent être atteints sans recours aux statines.

Ces prescriptions draconiennes reposent sur des bases fragiles. On ne reviendra pas sur la relation entre le taux de cholestérol et les accidents cardiovasculaires qui fait l'objet d'une croisade menée par PE et MDL. Mais on peut s'étonner d'un certain manque de données et l'existence de points obscurs. Il n'y a pas de moyens fiables pour doser directement le cholestérol LDL : l'évaluation de son taux se fait par la formule de Friedewald qui stipule que le taux du cholestérol LDL en g/L est égal au cholestérol total moins le cholestérol HDL, moins les triglycérides divisés par 5. Ce chiffre est une valeur arbitraire, censée représenter la fraction de cholestérol lié aux VLDL (*Very Low Density Lipoproteins*) qui transportent presque tous les triglycérides. Or, il peut y avoir d'importantes variations individuelles, le ratio allant de 5,2 à 8,9. Par ailleurs, on a remarqué assez récemment que la composition des HDL jouait un rôle plus important que la quantité de cholestérol qu'elles transportaient ; les HDL de petite taille qui comportent plus de protéines, seraient plus « efficaces » pour l'élimination du cholestérol. Les HDL ont également des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes qui interviendraient dans le processus de l'athérosclérose. Les données récentes tendent à montrer que le cholestérol HDL serait plus un marqueur de risque cardiovasculaire qu'un facteur causal.

« *La statistique est aux études cliniques ce que le réverbère est à l'ivrogne. Il le soutient plus qu'il ne l'éclaire* » (Rémy C. Martin-du-Pan). Le syndrome du réverbère s'applique parfaitement au cholestérol. Manifestement, la notion de bon cholestérol et de mauvais cholestérol semble dépassée et il serait souhaitable d'arrêter de se focaliser sur cette notion binaire et manichéenne pour se concentrer sur le rôle des transporteurs et, par exemple, sur l'hétérogénéité fonctionnelle des HDL. Ceci permettrait probablement de développer une conception plus scientifique du rôle du cholestérol dans les affections cardiovasculaires. Pour le moment, l'industrie pharmaceutique continue à développer des hypolipémiants. Une nouvelle classe thérapeutique, les anti-PCSK9, a été autorisée par la FDA (Food and Drug Administration) en 2015, pour traiter l'hypercholestérolémie familiale mais aussi pour la prévention cardiovasculaire secondaire. Ce sont des anticorps monoclonaux, inhibiteurs de la PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9). Il s'agit de l'alirocumab (Praluent®, Sanofi) et de l'évolocumab (Repatha®, Amgen). La HAS a délivré en 2016 pour ces deux produits une autorisation de mise sur le marché (AMM) limitée aux hypercholestérolémies primaires (hétérozygotes familiales et non familiales) et aux dyslipidémies mixtes. L'AMM est donc plus limitée que celle donnée par la FDA, le restera-t-elle longtemps ? Aux États-Unis, le coût du traitement (un peu de 14 000 dollars/an quel que soit l'anticorps, soit plus de

100 fois le coût du traitement avec les statines) a entraîné immédiatement l'ouverture d'un vif débat.

La guerre des statines va sans doute bientôt prendre fin mais gageons qu'il y aura toujours des confrères prêts à repartir en croisade et on peut compter sur eux pour nous révéler tous les effets indésirables des anti-PCSK9 !

Avant de faire ribote, essayez de vous souvenir de l'efficacité du régime crétois pour la prévention des affections cardiovasculaires. Ce régime est sans doute encore plus efficient

depuis qu'en raison de la crise grecque, les Crétois ne mettent plus de beurre dans les épinards (j'ai pu le constater cet été) ! Rappelez-vous également que l'alcool augmente le cholestérol HDL... même une dose modérée suffit !

« Une bonne partie de la littérature scientifique, peut-être la moitié, est tout simplement fausse. »

Richard Horton, rédacteur en chef du *Lancet*