



## ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

16, rue Bonaparte - 75272 PARIS CEDEX 06

Tél. : 01 42 34 57 70

### RAPPORT

*Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie. L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 22 mai 2018, a adopté le texte de ce rapport avec 43 voix pour, 14 voix contre et 19 abstentions.*

### **Efficacité et effets indésirables des statines : évidences et polémiques**

### **Efficacy and adverse effects of statins: controversies and evidences.**

**MOTS CLÉS :** STATINES, PRÉVENTION, RISQUE CARDIO-VASCULAIRE, ÉFFETS INDÉSIRABLES, ÉFFICACITÉ.

**KEY WORDS:** STATINS, PREVENTION, CARDIOVASCULAR RISK, SIDE EFFECTS, EFFICACY.

Michel KOMAJDA\* Au nom de la Commission IV (Maladies cardio - vasculaires)

**Monsieur Julien BEZIN**<sup>1</sup> déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt seulement un financement public de recherches (Subvention de recherche par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM))

**Professeur Régis BORDET**<sup>2</sup> déclare avoir participé à des symposia et des comités de consultance pour les laboratoires Lundbeck, Otsuka, BMS, Sanofi, Novartis mais sans rapport avec les statines. Il a été conseiller scientifique de la société Genfit, sous couvert de son université et de son CHU. Il est impliqué dans un projet du FUI avec la société Theranexus,

\* Membre de l'Académie Nationale de Médecine

<sup>1</sup> Université de Bordeaux, INSERM, Bordeaux Population Health Research Center, Equipe Pharmacologie-Epidémiologie, UMR 1219, Bordeaux, France.

<sup>2</sup> Département de Pharmacologie Médicale, Université de Lille.

ainsi qu'un projet de recherche clinique sur la prévention secondaire des AVC, soutenu par le PHRC et la société Bayer. Il a coordonné un projet européen IMI soutenu par l'UE et l'EFPIA sur le développement des médicaments dans la maladie d'Alzheimer. Il a présidé le Centre National de Gestion des Produits de Santé (GIP public/privé) et a été président du conseil scientifique du think tank 'Ateliers de Giens'. Il est président du conseil scientifique de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Il est conventionné avec l'ANSM et la DGOS via le financement du CRPV et du CEIP de Lille qu'il coordonne. Il a mené plusieurs travaux de recherche précliniques et cliniques étudiant l'effet des statines, dans le cadre académique, et pour un projet en lien avec les sociétés Genfit et Pfizer.

Le **Professeur Eric BRUCKERT**<sup>3</sup> déclare avoir mené des travaux de recherche ou participé à des activités de conseils avec les laboratoires MSD, Astra Zeneca, Amgen, Aegerion, Sanofi-Aventis-Regeneron, Danone, Unilever, Lilly, Genfit, Akcea, Chiesi-Unicure et Meda).

Le **Professeur Isabelle DURAND ZALESKI**<sup>4</sup> déclare être consultante chez Sanofi.

Le **Professeur Michel KOMAJDA**<sup>5</sup> (rapporteur) déclare avoir mené des travaux de recherche ou participé à des activités de conseils avec les laboratoires Servier, Novartis, MSD, BMS, Sanofi, Novo Nordisk.

Le **Professeur Didier LEYS**<sup>6</sup> déclare pour les 5 dernières années être Président du Comité de validation des évènements critiques de l'étude TST (financée par le PHRC national, Principal investigateur Professeur Amarenco, Paris), et absence d'autre lien en rapport avec les statines. En dehors du domaine concerné par cet article, est intervenu comme investigateur dans des études ou pour une activité de conseil auprès des laboratoires Astra-Zeneca, Sanofi-Aventis, BMS, Boehringer-Ingelheim, Bayer et Pfizer. Les contrats financiers ont été passés soit avec Adrinord, soit avec la délégation à la recherche du CHU de Lille (pas d'honoraires).

---

<sup>3</sup>Chef de service Endocrinologie métabolisme et prévention cardio-vasculaire, Institut E3M et IHU cardiométabolique, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris.

<sup>4</sup>AP-HP, Health Economics Research Unit, Paris, France. ECEVE, UMRS 1123, Institut National de la Santé et de la Recherche médicale, Paris, France. AP-HP, Department of Public Health, Henri Mondor Hospital, Creteil, France. AP-HP, Department of Radiology, Jean Verdier Hospital, Bondy, France. Equipe labellisée Ligue Contre le Cancer, Unité de Formation et de Recherche Santé Médecine et Biologie humaine, Université Paris 13, Communauté d'Universités et Etablissements Sorbonne Paris Cité, Paris, France. AP-HP, Department of Hepatology, Jean Verdier Hospital, Bondy, France. Unité mixte de Recherche 1162, Génomique fonctionnelle des Tumeurs solides, Institut National de la Santé et de la Recherche médicale, Paris, France.

<sup>5</sup>Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph, Service de Cardiologie, Paris. Membre titulaire de l'Académie Nationale de Médecine, Paris, France.

<sup>6</sup>CHU Lille, Service de Neurologie, Lille, France. Membre correspondant de l'Académie Nationale de Médecine, Paris, France.

Le **Professeur Nicolas MOORE**<sup>7</sup> déclare, par la plateforme Bordeaux PharmacoEpi, qu'il dirige réaliser des études demandées par les autorités sanitaires, financées par les industriels du médicament, et à ce titre a pu travailler avec la plupart des laboratoires pharmaceutiques présents sur le marché Français. Aucune de ces études n'a concerné les statines, directement ou indirectement. A titre personnel, il lui arrive de donner des conseils de méthodes ou de stratégies d'évaluation post-AMM aux industriels, mais aucune n'a concerné les statines.

Le **Professeur Pierre François PLOUIN**<sup>8</sup> déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

Le **Professeur Jocelyn RAUDE**<sup>9</sup> déclare avoir participé à des séminaires sur la crise de confiance dans les médicaments soutenus par une entreprise pharmaceutique (MSD)

### **Rapport relu et amendé par la Commission IV de l'Académie Nationale de Médecine.**

## **RÉSUMÉ**

L'introduction des statines comme traitement des dyslipidémies a révolutionné la prise en charge de cette pathologie et de multiples études randomisées et contrôlées ont confirmé que cette classe thérapeutique réduisait les événements cardio-vasculaires majeurs en prévention secondaire et en prévention primaire. Cette classe de médicaments est actuellement recommandée par les recommandations internationales afin de réduire le risque cardio-vasculaire en diminuant le taux de LDL cholestérol circulant avec un niveau de preuve très élevé. Cependant une polémique récurrente a alimenté les interrogations de la population sur l'efficacité et l'innocuité des statines et conduit de nombreux patients à interrompre leur traitement. Ce rapport a pour but d'analyser de manière objective les preuves en faveur de l'efficacité, de l'efficience et des effets indésirables des traitements par statines, mais aussi d'étudier les raisons qui sous-tendent la polémique et les conséquences pour la population des arrêts intempestifs de traitement.

---

<sup>7</sup>Bordeaux PharmacoEpi, INSERM CIC1401, Université et CHU de Bordeaux, Bordeaux, France.

<sup>8</sup>CHU Paris IDF Ouest – Hôpital Européen Georges Pompidou, Service d'Hypertension artérielle, affections rénales et cardio-vasculaires, Paris, France. Membre titulaire de l'Académie Nationale de Médecine, Paris, France.

<sup>9</sup>Maitre de conférences, École des hautes études en santé publique, Département des sciences humaines et sociales, Rennes, France.

## **SUMMARY**

The introduction of statin therapy for dyslipidemias was a breakthrough in the management of this condition and multiple randomized controlled clinical trials have convincingly shown that this class of medications reduces major cardio-vascular events in primary as well as in secondary prevention. Statin therapy is currently recommended in international guidelines in order to reduce cardio-vascular risk through a reduction in plasma LDL cholesterol with a very strong level of evidence. However recurrent criticisms on their efficacy and safety rose questions in the general population and led to treatment interruption in many patients. This report aims at reviewing in an objective manner the evidence for efficacy, efficiency and adverse effects of statin therapy but also at analyzing the causes of the “*statin crisis*” and the consequences of treatment interruption for patients.

## **INTRODUCTION**

Peu de classes thérapeutiques ont fait l’objet de polémiques aussi virulentes que les statines alors que cette classe de médicaments, l’une des plus prescrites dans le monde, a fait l’objet d’innombrables publications portant sur son bénéfice chez les patients atteints de maladie cardio-vasculaire avérée ou à risque élevé d’en développer une à moyen terme. En dépit de ces évidences, des campagnes polémiques niant le bénéfice de ces traitements et soutenant l’hypothèse de leur dangerosité, ont trouvé un écho certain dans la population et conduit un certain nombre de patients à abandonner leur traitement et certains médecins à douter de l’intérêt de cette classe de médicaments.

L’Académie Nationale de Médecine a réagi à deux occasions pour indiquer les risques que pouvait entraîner une telle interruption de traitement en publiant deux communiqués les 19 Février 2013 et 21 Décembre 2016.

L’objet du présent rapport est de revoir les évidences scientifiques en faveur du bénéfice des statines dans la prévention des maladies cardio-vasculaires ou de leur récurrence, les effets indésirables rapportés, les conséquences qu’ont eu les interruptions intempestives de traitement et d’analyser les raisons qui ont conduit à l’émergence de polémiques concernant leur utilisation.

## **I. BÉNÉFICE DES STATINES EN PRÉVENTION CARDIO-VASCULAIRE**

Trois articles récents.<sup>1 - 3</sup> résument les données qui ont permis d'établir le lien de causalité entre LDL-cholestérol (LDL-c) et maladie cardio-vasculaire ainsi que les bénéfices des traitements hypolipidémifiants.

### **Le lien de causalité entre LDL-c et maladie cardio-vasculaire**

L'excès de cholestérol transporté par les lipoprotéines de basse densité (LDL) est un facteur causal des maladies cardio-vasculaires. Les arguments en faveur de ce lien de causalité sont épidémiologiques, cliniques, physiopathologiques et thérapeutiques. Sur un plan épidémiologique, plusieurs types d'études ont démontré qu'une concentration de LDL-c élevée, quelle qu'en soit la cause, augmente le risque cardio-vasculaire. La démonstration la plus convaincante de ce rôle vient d'une forme particulière d'hypercholestérolémie l'hypercholestérolémie familiale. Dans ce cas, les études ont montré que le risque de faire un accident cardio-vasculaire est multiplié par 13 chez les jeunes adultes ayant la forme hétérozygote.<sup>4</sup> Aucun autre facteur de risque ou association de facteurs de risque n'atteint un tel niveau de sur-risque. Inversement des sujets ayant une baisse génétique du LDL-c présentent moins d'accidents cardio-vasculaires. Les grandes études dites GWAS (Genome Wide Association Study) confirment que tous les polymorphismes fonctionnels associés à des modifications du LDL-c entraînent de façon parallèle une modification du risque vasculaire.<sup>5</sup>

Le mécanisme de l'action bénéfique des statines a été beaucoup discuté. En effet certains ont proposé que le bénéfice pourrait être expliqué par des effets pléiotropes comme par exemple la diminution de la C-Reactive Protéine (CRP) ultrasensible, marqueur d'inflammation. Cependant, l'analyse des données actuelles n'est pas en faveur de l'existence d'un effet pléiotrope cliniquement significatif pouvant rendre compte du bénéfice cardio-vasculaire des statines et le mécanisme principal semble lié à la baisse du LDL-c.

Les conséquences de l'élévation du LDL-c sur le risque cardio-vasculaire sont aggravées par la présence d'autres facteurs de risque.

Ces facteurs sont soit non modifiables (l'âge, le fait d'être un homme ou une femme ménopausée, les antécédents familiaux d'accidents cardiaques précoces) ; soit modifiables (notamment le tabagisme, le diabète et l'hypertension artérielle). La prise en compte de l'ensemble des facteurs permet d'identifier des personnes qui sont à haut risque, bas risque et risque intermédiaire de faire un accident cardio-vasculaire (défini par le risque de décès cardio-vasculaire à 10 ans). C'est cette classification qui permet de déterminer les groupes de

patients bénéficiant le plus d'un traitement par statine et qui est utilisée sous la forme de scores par les recommandations nationales et internationales sont basées.<sup>6</sup>

### **L'effet des statines sur les paramètres lipidiques**

Les statines commercialisées en France sont la pravastatine, la fluvastatine, la simvastatine, la rosuvastatine et l'atorvastatine. Toutes les statines sont actuellement disponibles sous forme de génériques. Deux statines ne sont pas disponibles en France : la lovastatine et la pitavastatine. Une statine, la cérvastatine, a été retirée du marché dans le monde en raison d'effets indésirables graves dus en partie à une interférence pharmacocinétique avec le gemfibrozil. L'effet principal des statines est une baisse du LDL-c qui dépend de la statine et de la dose.<sup>7-9</sup> Cette diminution a fait l'objet d'une méta-analyse portant sur 24.000 patients traités et 14.000 sous placebo ; elle est en moyenne de 27%, 37%, 21%, 38% et 20% avec respectivement la simvastatine 10 mg, l'atorvastatine 10 mg, la fluvastatine 20 mg, la rosuvastatine 5 mg et la pravastatine 10 mg. Les baisses les plus importantes sont obtenues avec la rosuvastatine 40 mg (-53%) et l'atorvastatine 80 mg (-55%). La diminution en valeur absolue dépend du LDL-c de départ. Cette diminution est similaire pour une prise matinale ou vespérale pour les deux statines dont la demi-vie est la plus longue (atorvastatine et rosuvastatine). La diminution en pourcentage est constante quel que soit le type de dyslipidémie. Par contre, la diminution des triglycérides dépend du taux de base. Cette réduction va de -15 à -30%. Il existe une augmentation modeste du HDL-c (6-7%) mais cette augmentation n'est pas associée à une diminution du risque cardio-vasculaire en analyse de méta-régression.<sup>10</sup> L'augmentation du HDL n'est pas dose-dépendante.

### **L'effet des statines sur les accidents cardio-vasculaires**

Le bénéfice des statines a été récemment confirmé dans une grande méta-analyse qui montre que le traitement de 10 000 personnes à très haut risque cardio-vasculaire évite 1.440 accidents cardio-vasculaires si l'on abaisse le LDL-c de 2 mmol/l, soit 0,77 g/l.<sup>11</sup>

De façon intéressante, une autre grande méta-analyse démontre que l'effet n'est pas propre aux statines mais concerne toutes les méthodes visant à diminuer le LDL-c.<sup>12</sup> Le bénéfice paraît donc directement fonction de la baisse du LDL-c et justifie le fait que les statines sont au premier plan de la thérapeutique préventive.

Les statines sont donc indispensables quand le risque de faire un accident cardio-vasculaire est élevé ou très élevé. On sait aujourd'hui que dans la population à haut risque, le bénéfice des statines est majeur, et largement supérieur au risque d'effets indésirables. En revanche,

donner une statine à quelqu'un qui présente un faible risque est certes associé à une réduction de la morbidité et de la mortalité,<sup>11</sup> mais cette indication est considérée comme peu utile en raison du nombre de patients à traiter pour éviter un événement et en raison de son coût. La conclusion peut être complètement différente selon que l'on se place du point de vue du bénéfice individuel ou du point de vue du rapport bénéfice/coût pour la société.

La réduction des événements coronaires aigus est de l'ordre de 16 à 34 % selon les études et chez les sujets ayant présenté un accident vasculaire cérébral, l'atorvastatine à forte dose diminue le risque de récurrence. Concernant les événements mortels, ce sont essentiellement les événements coronariens qui sont diminués.

Pour les patients à risque intermédiaire, la décision est à prendre au cas par cas, conformément aux recommandations nationales ou internationales<sup>12</sup>

Pour les patients très âgés, le rapport bénéfice :risque d'effets indésirables doit être soigneusement pesé.

En résumé, les méta-analyses de grande ampleur montrent que réduire le LDL cholestérol de 2mM/l pendant 5 ans diminue le risque d'événements cardiovasculaires de 1000 chez les patients à haut risque cardio vasculaire et de 500 dans le cadre de la prévention primaire.

## II. L'EFFICIENCE DES STATINES

L'efficacité d'un traitement (médicamenteux ou non) est par définition, le gain de santé divisé par le surcoût. Le gain de santé et le surcoût s'entendent par rapport à un traitement de référence, ou par rapport à l'absence de traitement, selon la pratique médicale usuelle. Le calcul est basé soit sur un essai clinique, soit sur un modèle dont les variables sont tirées d'essais cliniques ou de méta-analyses. L'efficacité est donc estimée pour une population donnée, dans une indication thérapeutique donnée (ici en prévention primaire ou secondaire). Les coûts sont estimés dans le contexte du système de soins, avec les prix correspondants pour chaque pays. Le résultat du calcul d'efficacité est exprimé par le ratio : coût (€) / « *Quality Adjusted Life Year* » (QALY) (année de vie supplémentaire en bonne santé). La France n'a pas défini de seuil mais la valeur de €50 000 / QALY est souvent utilisée comme référence pour définir l'efficacité d'une stratégie thérapeutique.

Le problème pour estimer l'efficacité des statines dans le contexte français est que la plupart des publications sont étrangères et utilisent les valeurs locales des prix des médicaments. De même que les études cliniques, sur lesquelles elles se fondent, les études d'efficacité se caractérisent par la diversité des comparaisons de stratégies thérapeutiques.

Nous examinerons les données d'efficience disponibles pour différentes populations définies par un niveau de risque et de comorbidités.

### **Efficience de la prévention primaire chez les patients à bas risque (risque de décès cardio-vasculaire ou d'infarctus à 10 ans inférieur à 20% et supérieur ou égal à 5%)**

Les auteurs d'une étude concluent que la prévention par l'utilisation des statines de nouvelle génération (atorvastatine ou rosuvastatine) comparée à l'absence de statine était associée à un ratio d'efficience de \$ 21 300 par année de vie en bonne santé supplémentaire. Dans les analyses complémentaires, les statines les plus anciennes (fluvastatine, lovastatine, pravastatine or simvastatine) n'ont pas démontré leur efficience. Ces conclusions ne correspondent pas à la recommandation de la Haute Autorité de Santé (HAS) : le rapport coût-efficacité d'un traitement par statine est jugé favorable en prévention secondaire, et en prévention primaire pour les patients à haut risque Cardio vasculaire.<sup>13,14</sup>

La détermination du seuil minimum de risque cardio-vasculaire dépend des ressources économiques qu'un pays est disposé à payer. Le seuil de risque à 10 ans ( $\geq 7.5\%$ ) retenu par les recommandations des deux sociétés américaines de cardiologie pour le traitement de l'hypercholestérolémie correspond à un ratio d'efficience acceptable de \$ 37 000 / QALY. L'utilisation de seuils de risque inférieurs (de  $\geq 4.0\%$  ou  $\geq 3.0\%$ ) augmente l'efficacité au prix d'une perte d'efficience avec des seuils de \$ 100.000 / QALY ou \$ 150.000 / QALY respectivement<sup>15</sup>. Dans la population des patients âgés de 75–94 ans, l'utilisation de pravastatine en prévention primaire est également considérée comme efficiente.<sup>16</sup>

Chez les patients diabétiques sans atteinte coronarienne, la prévention par 10 mg d'atorvastatine, 10 mg de simvastatine, 20 mg de lovastatine, 40 mg de fluvastatine ou 20 mg de pravastatine apparaît comme une stratégie dominante (réduisant les événements cardiaques et les coûts).<sup>17</sup>

### **Efficience en prévention secondaire chez les patients coronariens**

On retrouve peu d'articles d'évaluation économique en prévention secondaire, vraisemblablement parce que la justification médicale de l'indication détermine seule la décision de prescription. En post angioplastie la prescription est efficiente au seuil de € 20.000 / QALY.<sup>18</sup>

La HAS a d'ailleurs noté que sur le plan économique, toutes les études ont conclu que le traitement par statine était une stratégie efficiente en comparaison à l'absence de traitement médicamenteux chez les patients en prévention primaire à haut risque CV et les patients en prévention secondaire et ce, quels que soient la molécule et le contexte de soins étudiés.<sup>14</sup>

La question de l'intensification du traitement a fait l'objet d'une analyse d'efficience. La comparaison portait sur les traitements intensifs (simvastatine 80 mg, atorvastatine 80 mg, rosuvastatine  $\geq 20$  mg) ; combinaison ezetimibe 10 mg simvastatine  $\geq 40$  mg, atorvastatine  $\geq 40$  mg, rosuvastatine  $\geq 10$  mg) vs non intensifs (simvastatine 20 à 40 mg, atorvastatine 10 à 20 mg; rosuvastatine 5 mg). La conclusion est que le traitement intensif est efficient avec un résultat inférieur à \$ 50.000/QALY.<sup>19</sup>

Au total, on remarque le peu d'études économiques françaises sur les statines, ce qui a conduit la HAS à proposer une comparaison des coûts de traitement et de la réduction du LDL-c pour permettre des comparaisons adaptées au contexte français. L'utilisation des génériques en remplacement des princeps ne peut qu'améliorer l'efficience du traitement. La question qui reste posée est celle du seuil de risque à utiliser pour la prévention primaire, avec une divergence entre l'étude américaine<sup>16</sup> et les recommandations de la HAS.<sup>13</sup>

Une autre approche de l'efficience analyse les données « *en vie réelle* » à partir des prescriptions et des délivrances des traitements. L'étude réalisée en 2012 par IMS Health<sup>20</sup> suggère que seuls 44% des patients traités par hypocholestérolémiants sont observants. Les conséquences financières de cette non observance (estimées par le nombre d'événements qui auraient pu être évités par une prise correcte du traitement prescrit à dose efficace) seraient de 1,4 milliards par an environ.

### **III. STATINES ET RISQUE MÉDICAMENTEUX**

Les statines ont permis de changer de manière substantielle la prise en charge des maladies cardio-vasculaires, par des mécanismes complexes mais dont le principal reste la baisse du LDL cholestérol. Néanmoins, le caractère multiple des effets pharmacodynamiques peut également favoriser le risque médicamenteux, qui doit être mis en balance du bénéfice thérapeutique.<sup>21</sup> Il en est de même pour la métabolisation qui expose à une variabilité inter-individuelle (incluant le risque d'interaction médicamenteuse), plus importante pour le CYP3A4 (atorvastatine, simvastatine), moindre pour le CYP2C9 (rosuvastatine, fluvastatine) et absente pour la pravastatine. L'analyse des essais cliniques, les méta-analyses et les études de pharmaco-épidémiologie permettent d'avoir une vision plus précise des effets indésirables

des statines, de leur prévalence et parfois aussi de leurs mécanismes.<sup>22,23</sup> Trois types d'effets indésirables sont ici discutés : (i) le risque musculaire et hépatique ; (ii) le risque de diabète ; (iii) le risque cognitif.

Dès les premiers essais, les effets indésirables musculaires des statines ont été identifiés, conduisant notamment à une inobservance ou à un arrêt du traitement. On estime que 10 à 25% des patients présentent des effets musculaires, qui recouvrent différents tableaux cliniques : (1) des myalgies (crampes, raideurs musculaires) ; (2) une myosite générant une symptomatologie plus invalidante liée à une inflammation et une nécrose musculaire ; (3) une rhabdomyolyse qui constitue le tableau le plus sévère avec un risque d'insuffisance rénale. Le dosage des enzymes musculaires, notamment les CPK, est le témoin de la sévérité du tableau musculaire. En cas de myalgies simples, la concentration est normale, alors qu'elle est augmentée en cas de myosite, reflet de la nécrose ou de la lésion du sarcolemme des myocytes, pour être supérieure à 10 fois la normale en cas de rhabdomyolyse. L'arrêt des statines est recommandé en cas d'augmentation des CPK supérieure à 5 fois la normale. Une classification en 6 stades a été proposée par un consortium européen et intègre les formes auto-immunes de myosites nécrosantes.<sup>24</sup> Cette systématisation des effets indésirables musculaires a permis d'affiner les données épidémiologiques et l'étude STOMP, dédiée à l'étude des effets musculaires, a conclu au fait que sous placebo, 5% des sujets avaient des effets musculaires, pour une fréquence de 10% chez les patients sous statines, la différence de 5% constituant la part véritablement attribuable aux statines.<sup>25</sup> La myosite nécrosante est marquée par une faiblesse musculaire symétrique et proximale, associée à une atrophie. L'électromyogramme est caractérisé une activité électrique de type myogène. L'incidence de la rhabdomyolyse est assez faible, estimée à 2 cas pour 10 000 patients traités, en sachant que la cérivastatine, la statine la plus pourvoyeuse de rhabdomyolyse, notamment en raison d'un mésusage, a été retirée du marché il y a une dizaine d'années.

Différents facteurs favorisants ont été identifiés: masse musculaire réduite (vieillesse, sexe féminin, handicap physique) ou toxicité musculaire de substances prises simultanément (colchicine, alcool).<sup>26</sup> Le risque musculaire des statines apparaît dépendant de la dose, expliquant que l'association à des médicaments qui inhibent la métabolisation des statines par les différentes isoformes du cytochrome P450 (CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9) soit un facteur de risque supplémentaire d'atteinte musculaire.

Plusieurs mécanismes ont été impliqués dans l'atteinte musculaire observée : (i) la désorganisation structurale du système tubulaire T, liée à une baisse du cholestérol ; (ii) la

voie PI3K/Akt, via ses effets sur le muscle par l'intermédiaire de la voie du mTOR ou du FOXO ; (iii) l'altération des fonctions mitochondriales. L'implication de ces différentes voies est liée à la baisse du mévalonate et du farnesyl pyrophosphate, résultant de l'inhibition de l'HMGcoA reductase.<sup>27</sup> Par ailleurs, si des cas de rupture tendineuse ont été rapportés, une étude portant sur 800 000 personnes n'a pas trouvé de lien entre prise de statine et rupture tendineuse.<sup>28</sup>

Une élévation des enzymes hépatiques est parfois notée en début de traitement mais elle excède rarement 3 fois la normale (moins de 3% des patients) et les insuffisances hépatiques sont exceptionnelles.<sup>29, 22</sup>

Concernant l'apparition d'un diabète sous statine, la controverse est née de résultats contradictoires entre l'étude WOSCOPS qui montrait une réduction du risque de développement d'un diabète et l'étude JUPITER qui montrait un risque accru sous rosuvastatine.<sup>30, 31</sup> Différentes méta-analyses ont permis d'étayer ce risque avec des odds ratio allant de 1.12 à 1.25, selon les études,<sup>32, 33</sup> se traduisant par un nombre de patients traités pour l'apparition d'un cas estimé à 133 après 5 ans d'exposition.<sup>34</sup> Il existe probablement une hétérogénéité entre les statines comme l'ont démontré deux études avec un risque plus élevé pour la rosuvastatine et l'atorvastatine que pour la simvastatine,<sup>35, 36</sup> même si des études récentes montrent un risque pour l'ensemble de la classe.<sup>37, 38</sup> La dose paraît jouer un rôle significatif avec un nombre de patients traités pour l'apparition d'un cas de 500 avec des doses faibles et de 155 pour des doses fortes.<sup>32</sup> L'association à d'autres médicaments augmentant le risque de diabète, des facteurs de risque de diabète (surpoids), le sexe féminin, l'âge et l'origine asiatique sont autant de facteurs de risque d'apparition d'un diabète sous statine. Les mécanismes sous-jacents restent globalement inconnus mais les facteurs génétiques jouent certainement un rôle. Le rôle de la baisse du LDL-cholestérol est étayé par des études épidémiologiques ou génétiques. La prévalence du diabète est moindre chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale.<sup>39</sup> Deux polymorphismes du gène de l'HMG Coa-A reductase provoquant une baisse du LDL-cholestérol sont associés à un surpoids et à une élévation de la glycémie.<sup>40</sup> D'autres mécanismes ont été invoqués : (i) un dysfonctionnement des canaux ioniques de la cellule pancréatique lié à la baisse du cholestérol ; (ii) la réduction de la sensibilité à l'insuline ou du catabolisme du glucose secondaires à une dysfonction mitochondriale.

En 2012, la Food and Drug Administration a émis une alerte sur le possible risque de troubles cognitifs consécutifs à la prise de statines. Deux essais cliniques et une enquête d'auto-

surveillance avaient préalablement alerté sur ce risque.<sup>23</sup> Dans une étude préclinique, l'atorvastatine induisait une altération des fonctions mnésiques et une moindre plasticité cérébrale. La diminution du cholestérol dans les membranes neuronales ou une toxicité neuronale directe ont été évoquées comme des mécanismes potentiels. Néanmoins, deux méta-analyses dédiées au risque cognitif des statines n'ont pas permis de conclure à une association entre la prise d'une statine et la survenue d'une altération des fonctions cognitives.<sup>41, 42</sup> A l'inverse, diverses études épidémiologiques suggèrent une prévention ou une moindre progression des troubles cognitifs d'origine dégénérative ou vasculaire, en bonne concordance avec de nombreuses études animales qui montrent un effet bénéfique des statines sur les tests cognitifs, sur les mécanismes de plasticité cérébrale ou de neuro-protection ainsi qu'une modulation des lésions neuropathologiques observées dans la maladie d'Alzheimer.<sup>23</sup> En revanche, aucun essai clinique randomisé n'a apporté la démonstration de ces effets bénéfiques des statines en matière de cognition et certains auteurs attribuent l'association observée dans les études épidémiologiques, au fait que les patients atteints de troubles cognitifs ou de démence seraient moins souvent traités par statine, par manque d'adhésion au traitement ou moindre prescription dans cette population, conduisant à un biais d'interprétation.

Si les données disponibles rassurent quant à une induction de troubles cognitifs par les statines, leur effet bénéfique sur les fonctions cognitives reste à étayer. De manière similaire, les données sont rassurantes sur les liens entre dépression et statines, aucune association n'ayant été mise en évidence.

Enfin, il convient de rappeler que les statines ne doivent pas être prescrites aux femmes enceintes.

En conclusion, si le risque médicamenteux lié à la prise de statine n'est pas négligeable, en particulier au plan musculaire et peut conduire à un arrêt du traitement, ce risque est à mettre en regard du bénéfice démontré des statines. L'arrêt des statines conduit une augmentation de 45% de la mortalité et de 15% des événements vasculaires chez les patients prenant moins de 80% de leur traitement en comparaison de ceux qui sont adhérents.<sup>43</sup>

#### **IV. LA CRISE MÉDIATIQUE : QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES ?**

En février 2013, un ancien professeur de médecine publie un livre intitulé « *La vérité sur le cholestérol* »<sup>44</sup> dénonçant le lien entre le cholestérol et les maladies cardio-vasculaires et en conséquence la validité des études ayant démontré l'efficacité des statines sur la prévention

cardio-vasculaire, invitant les patients à les arrêter. Les media ont largement diffusé ces propos. Les autorités sanitaires et la communauté médicale ont rapidement protesté contre ces assertions, jugées dangereuses pour les patients.

Ce discours n'a pas été sans conséquences : une étude menée dans plusieurs hôpitaux parisiens immédiatement après sa publication a montré que sur 144 patients interrogés en consultation, 24% et 8% de ceux traités, respectivement, en prévention secondaire et en prévention primaire, envisageaient de stopper leur statine.<sup>45</sup> Une étude de cohorte à partir des données nationales de l'Assurance Maladie Française et représentative de la population française<sup>46</sup> a inclus plusieurs milliers d'utilisateurs chroniques de statines<sup>47</sup> et a montré que le taux d'interruption de traitement par statine avait augmenté significativement en 2013 par rapport à 2012 de 26% chez les patients en prévention secondaire, de 40% chez les patients à risque cardio-vasculaire modéré et de 53% chez les patients à risque cardio-vasculaire faible. La mortalité globale avait également augmenté dans les populations en prévention secondaire et à risque modéré. Cependant, le lien de causalité immédiat entre cette polémique et les interruptions de traitement reste difficile à prouver.

Quelle qu'en soit la cause immédiate, l'important est l'effet éventuel d'un arrêt des statines chez des utilisateurs chroniques, comme y incitaient les auteurs du livre. Si les bénéfices de l'utilisation des statines chez les sujets à risque cardio-vasculaire sont amplement établis, surtout en prévention secondaire<sup>48</sup>, les effets de leur arrêt chez des utilisateurs chroniques sont peu étudiés. Une seconde étude de l'Assurance Maladie, en cours de publication, montre que chez des utilisateurs réguliers depuis plus d'un an en prévention secondaire (et donc à risque cardio-vasculaire majeur), l'arrêt des statines entraînait un risque de décès ou d'événement cardio-vasculaire non fatal dans les trois mois suivant l'arrêt 3 fois supérieur à celui des patients qui n'avaient pas arrêté leur traitement. Cette augmentation de la morbi-mortalité dans les 3 mois suivant l'arrêt des statines était moindre chez les patients à risque cardio-vasculaire intermédiaire et non significative chez les patients à risque cardio-vasculaire faible.

Les statines ont été la cible de polémiques similaires au Royaume-Uni et au Danemark avec des conséquences identiques bien que plus modérées qu'en France. Les arrêts de statines auraient augmenté d'environ 10% après les périodes de polémique et ces arrêts auraient été accompagnés d'une augmentation de 26% des infarctus du myocarde et de 18% de la mortalité cardio-vasculaire.

Ces données confirment que l'arrêt des statines chez les sujets à haut risque cardio-vasculaire soit en prévention secondaire, soit en prévention primaire, est délétère et il convient d'informer la population du risque encouru dans ce contexte.

## V. LA CRISE DES STATINES : UN MARQUEUR DES ÉVOLUTIONS DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE VIS-À-VIS DE LA MÉDECINE ?

Au cours de la dernière décennie, les statines ont été confrontées, comme d'autres produits de santé largement utilisés en prévention primaire ou secondaire, à une série de crises de confiance sans précédent dans l'histoire moderne. Pourtant, la plupart de ces classes font l'objet d'un large consensus auprès de la communauté médicale quant à leur intérêt et leur sécurité pour la santé des populations. La crise des statines révèle d'importantes évolutions dans la relation de nos concitoyens à la médecine. En effet, il est particulièrement significatif que les statines puissent être aujourd'hui considérées comme l'un des produits de santé les plus controversés, au moins sur le plan médiatique, alors que le niveau de preuve concernant les risques et les bénéfices pour les patients est probablement l'un des plus élevés de la littérature scientifique. Comment expliquer la multiplication de ces controverses dans l'espace public, et surtout comment expliquer la forte réceptivité qu'elles rencontrent au sein de la société française ? La conjugaison de trois phénomènes sociologiques permet de rendre compte dans une large mesure de ce décalage entre l'état de la connaissance biomédicale et le discours médiatique dominant vis-à-vis des statines.

Tout d'abord, il convient de souligner que cette défiance croissante intervient dans un contexte de transition dans la manière dont les sociétés appréhendent les risques sanitaires. De nombreux travaux montrent que l'attention de nos concitoyens est passée pour l'essentiel des risques « *naturels* » comme les épidémies ou les inondations aux risques « *manufacturés* », c'est-à-dire aux risques produits par les activités humaines. Cette tendance est attribuée par le sociologue britannique Anthony Giddens<sup>49</sup> à une réflexivité toujours plus importante des sociétés post-industrielles sur elles-mêmes, ainsi qu'à un désenchantement croissant vis-à-vis des progrès technologiques et scientifiques. Cette préoccupation croissante pour les risques « *manufacturés* » s'est par ailleurs accompagnée d'un changement majeur dans les représentations sociales de la « nature » qui est majoritairement perçue comme une entité intrinsèquement bonne, généreuse et bienfaisante. Dans le champ de la médecine, ce mouvement se caractérise notamment par le développement de pratiques alternatives (homéopathie, naturopathie, acupuncture, chiropractie, etc.) dont les preuves d'efficacité – quand elles existent – sont généralement très inférieures à celles qui caractérisent les

médecines conventionnelles.<sup>50</sup> Ainsi, il est intéressant de noter que certaines pratiques médicales traditionnelles retrouvent un regain d'intérêt manifeste dans les sociétés occidentales alors qu'elles étaient largement en déclin dans leurs pays d'origine.

Par ailleurs, il faut mentionner que la société française est confrontée – plus que d'autres – à une crise de confiance majeure vis-à-vis de ses institutions. Cette crise se traduit notamment par une perte de confiance des citoyens dans l'idée que leurs élites se soucient avant tout de la recherche du bien commun et de la défense des intérêts du plus grand nombre. Toutes les enquêtes réalisées dans l'Union Européenne montrent en effet que la défiance à l'égard des institutions ne cesse de s'accroître depuis le début des années 2000. Cette crise se traduit par une perte de « *leadership* » et d'influence des organisations gouvernementales au profit des organisations non-gouvernementales sur la plupart des grands sujets de société, et en particulier sur les questions de santé publique. En effet, si cette crise affecte avant tout les institutions politiques et économiques, il apparaît que les institutions sanitaires n'ont pas non plus épargnées par ce mouvement de défiance. En matière de santé publique, ce sentiment a par ailleurs été conforté sinon alimenté au cours de cette période par une série impressionnante de scandales sanitaires comme les affaires de l'amiante ou du Médiateur. Cette défiance croissante a permis l'émergence sur la scène publique, et notamment dans les médias de masse (télévisions, radios, presse), de nombreux acteurs qui – en dépit de leur absence d'expertise avérée dans les champs concernés – se caractérisent généralement par des prises de positions radicales ou polémiques sur la plupart des questions de santé.

Enfin, il faut souligner que les réseaux numériques et les médias sociaux ont joué un rôle majeur dans la multiplication de ces controverses dans l'espace public. Jusqu'à une époque récente, les thèses hétérodoxes en matière de santé restaient en effet surtout confinées à des revues alternatives diffusées localement par une constellation de petits groupes d'activistes. Au cours de ces dernières années, le développement des nouvelles technologies de l'information et de la communication a largement permis de désenclaver puis de démocratiser ces théories alternatives, à tel point que les principaux portails d'information en ligne sont aujourd'hui saturés de rumeurs et de « *fausses nouvelles* » qui contribuent largement à désinformer les patients en recherche de réponse à des questions légitimes sur leurs maladies et leurs traitements. L'émergence d'un marché cognitif autour du conspirationnisme médical a par ailleurs permis de professionnaliser la diffusion de ces thèses hétérodoxes – dans la mesure où de nombreux acteurs ont su opportunément se saisir de ces nouveaux sujets pour

accroître leur visibilité, ou plus prosaïquement pour transformer la curiosité et l'intérêt de nos concitoyens pour les questions de sécurité sanitaire en ressources économiques.

Les changements considérables qui sont intervenus dans l'accès à l'information et la relation aux institutions ne sont toutefois pas sans conséquences sur la santé des populations, dans la mesure où certaines controverses publiques peuvent avoir un impact non-négligeable sur les comportements collectifs, et en particulier l'observance des prescriptions médicales comme détaillée ci-dessus. Malheureusement, tout laisse à penser aujourd'hui qu'il ne s'agit là que d'un premier épisode dans une longue série de crises sanitaires d'un nouveau type.

## **CONCLUSION**

Ce rapport a essayé de façon objective de revoir les évidences en faveur de l'utilité des statines dans la prévention cardio-vasculaire, la fréquence et le type d'effets indésirables, les raisons qui ont conduit à des polémiques virulentes et les conséquences potentielles des arrêts de traitement sur la santé des patients. Il ressort clairement des données colligées que le bénéfice/risque de l'emploi de cette classe thérapeutique est particulièrement favorable pour la prévention des accidents cardio-vasculaires notamment chez les patients à très haut risque ou ayant une maladie cardio-vasculaire documentée.

Les auteurs espèrent que la lecture de ce rapport éclairera les patients traités par statines sur le fait que

- Le bénéfice apporté par cette classe de médicament notamment en prévention cardio-vasculaire secondaire est très important et sans commune mesure par rapport aux effets secondaires rapportés

-L'interruption intempestive de ce traitement peut avoir des effets désastreux sur leur santé.

## **RÉFÉRENCES**

- [1] Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, Blumenthal R, Danesh J, Smith GD, DeMets D, Evans S, Law M, MacMahon S, Martin S, Neal B, Poulter N, Preiss D, Ridker P, Roberts I, Rodgers A, Sandercock P, Schulz K, Sever P, Simes J, Smeeth L, Wald N, Yusuf S, Peto R. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;pii:S0140-6736(16)31357-5.
- [2] Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(12):1289-97.
- [3] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Borén J, Fazio S, Horton JD, Masana L,

- Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017 Apr 24.
- [4] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a.
- [5] Ference BA. Mendelian randomization studies: using naturally randomized genetic data to fill evidence gaps. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26(6):566-71.
- [6] Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL; Authors/Task Force Members.; Additional Contributor.. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 27. pii: ehw272.
- [7] Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. A VOYAGER Meta-Analysis of the Impact of Statin Therapy on Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Triglyceride Levels in Patients With Hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol*. 2016;117(9):1444-8.
- [8] Adams SP, Tsang M, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD008226.
- [9] Adams SP, Sekhon SS, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD010254.
- [10] Boekholdt SM, Arsenault BJ, Hovingh GK, Mora S, Pedersen TR, Larosa JC, Welch KM, Amarencu P, Demicco DA, Tonkin AM, Sullivan DR, Kirby A, Colhoun HM, Hitman GA, 9 Betteridge DJ, Durrington PN, Clearfield MB, Downs JR, Gotto AM Jr, Ridker PM, Kastelein JJ. Levels and changes of HDL cholesterol and apolipoprotein A-I in relation to risk of cardiovascular events among statin-treated patients: a meta-analysis. *Circulation*. 2013;128(14):1504-12.
- [11] Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 ;(1):CD004816.
- [12] Principales dyslipidémies: stratégies de la prise en charge [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2039802/fr/principales-dyslipidemies-strategies-de-prise-en-charge](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2039802/fr/principales-dyslipidemies-strategies-de-prise-en-charge)
- [13] [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/synthese\\_efficacite\\_et\\_efficiency\\_des\\_hypolipemiants\\_-\\_une\\_analyse\\_centree\\_sur\\_les\\_statines.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/synthese_efficacite_et_efficiency_des_hypolipemiants_-_une_analyse_centree_sur_les_statines.pdf)
- [14] Conly J, Clement F, Tonelli M, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Lloyd A, McAlister FA, Husereau D, Wiebe N, Au F, Manns B; Alberta Kidney Disease Network. Cost-effectiveness of the use of low- and high-potency statins in people at low cardiovascular risk. *CMAJ*. 2011 Nov 8;183(16):E1180-8.

- [15] Pandya A, Sy S, Cho S, Weinstein MC, Gaziano TA. Cost-effectiveness of 10-Year Risk Thresholds for Initiation of Statin Therapy for Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2015 Jul 14;314(2):142-50. doi: 10.1001/jama.2015.6822.
- [16] Odden MC, Pletcher MJ, Coxson PG, Thekkethala D, Guzman D, Heller D et al. Cost-effectiveness and population impact of statins for primary prevention in adults aged 75 years or older in the United States. *Ann Intern Med* 2015 ;162 ;533-41
- [17] Brandle M, Davidson MB, Schriger DL, Lorber B, Herman WH. Cost effectiveness of statin therapy for the primary prevention of major coronary events in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Jun;26(6):1796-801.
- [18] Chaplin S, Scuffham PA, Alon M, van den Boom G. Secondary prevention after PCI: the cost-effectiveness of statin therapy in the Netherlands. *Neth Heart J*. 2004 Aug;12(7-8):331-336.
- [19] Chan PS, Nallamothu BK, Gurm HS, Hayward RA, Vijan S. Incremental benefit and cost-effectiveness of high-dose statin therapy in high-risk patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2007 May 8;115(18):2398-409.
- [20] (<http://lecrip.org/wp-content/uploads/2014/11/BrochureObservance-imprim1.pdf>)
- [21] Beltowski J, Wojcicka G, Jamroz-Wiśniewska A. Adverse Effects of Statins- Mechanisms and Consequences. *Current Drug Safety* 2009;4:209-28.
- [22] Benes LB, Bassi NS, et al. The Risk of Hepatotoxicity, New Onset Diabetes and Rhabdomyolysis in the Era of High-Intensity Statin Therapy: Does Statin Type Matter?. *Prog Cardiovasc dis*. 2016;59:145-52.
- [23] Thompson PD, Panza G, Zaleski A, et al. Statin-Associated Side Effects. *J Am Coll Cardiol* 2016;2395:2410.
- [24] Alfirevic A, Neely D, J. Armitage, et al. Phenotype standardization for statin-induced myotoxicity. *Clin Pharmacol Ther* 2014;96:470-6.
- [25] Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation* 2013;127:96-103.
- [26] Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from An International Lipid Expert Panel. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:935-55.
- [27] Mallinson JE, Constantin-Teodosiu D, J. Sidaway, et al. Blunted Akt/FOXO signalling and activation of genes controlling atrophy and fuel use in statin myopathy. *J Physiol* 2009;587:219-30.
- [28] Contractor T, Beri A, Gardiner JC, et al. Is Statin Use Associated With Tendon Rupture? A Population-Based Retrospective Cohort Analysis. *Am J Ther* 2015;22:377-81.
- [29] Bays H, Cohen DE, Chalasani N, et al. An assessment by the Statin Liver Safety task force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8:S47-57.
- [30] Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the Development of Diabetes Mellitus : Evidence for a Protective Treatment Effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001;103:357-62.
- [31] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events In Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
- [32] Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of Incident Diabetes with Intensive-Dose Compared with Moderate-Dose Statin Therapy: a Meta-Analysis. *JAMA* 2011;305:2556-2564.
- [33] Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes : a collaborative Meta-Analysis of Randomised Statin Trials. *Lancet* 2010;375:735-2.
- [34] Jones M, Tett S, Peeters GM, Mishra GD, Dobson A. New-Onset Diabetes After Statine Exposure in Elderly Women: The Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Drugs Aging* 2017;34:203-209.

- [35] Zaharan NL, Williams D, et al. Statins and Risk of Treated Incident Diabetes in a primary care population. *Br J clin pharmacol* 2013;75:1118-24.
- [36] Rha SW, Choi BG, Seo HS, et al. Impact of Statin Use on Development of New-Onset Diabetes Mellitus in Asian Population. *Am J Cardiol* 2016;117:382-87.
- [37] Montastruc F, Benevent J, Rousseau V, Chebane L, Bondon-Guitton E, Durrieu G, Montastruc JL, Sommet A. Statines and diabetes: is there any difference between the different statines? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:1296-1297.
- [38] Crandall JP, Mather K, Rajpathak SN, Goldberg RB, Watson K, Foo S, Ratner R, Barrett-Connor E, Temprosa M. Statine use and risk of developing diabetes: results from the Diabetes Prevention Program. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5:e000438
- [39] Besseling J, Kastelein JJ, Defesche JC, et al. Association Between Familial Hypercholesterolemia and Prevalence of type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA* 2015;313:1029-36.
- [40] Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, et al. HMG-coenzyme A Reductase Inhibition, type 2 Diabetes, and Bodyweight: Evidence From Genetic Analysis and Randomised Trials. *Lancet* 2015;385:351-61.
- [41] Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS, et al. Statins and Cognition: A Systematic Review and Meta-Analysis of Short-and long-term Cognitive Effects. *Mayo Clin Proc* 2013;88:1213-21.
- [42] Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ, et al. Do statins impair cognition? A systematic Review and Meta Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Gen Intern Med* 2015;30:348-358.
- [43] Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy : a Meta-Analysis of Prevalence and Clinical Consequences. *Eur Heart J* 2013;34:2940-8.
- [44] Even P, Debre B. La vérité sur le cholestérol. Paris : Le Cherche Midi ; 2013, 9th February 2013.
- [45] Said A, Sabbah L, Perdrix L, Blanchard D, Danchin N, Puymirat E. Evaluation of the impact of the recent controversy over statins in France : the EVANS study. *Archives of cardiovascular diseases*. 2013;106(10):511-6.
- [46] Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIRAM and EGB : Powerhum tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 2017.
- [47] Bezin J, Francis F, Nguyen NV, Robinson P, Blin P, Fourrier-Reglat A, et al. Impact of a public media event on the use of statins in the French population. *Archives of cardiovascular diseases*. 2017;110(2):91-8.
- [48] Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*, 2016;388(10059):2532-61.
- [49] Giddens A. (2004). *Les conséquences de la modernité*. Paris, L'Harmattan.
- [50] Singh S., Ernst E. (2014) *Médecines douces - Info ou intox ?* Cassini

**Pour copie certifiée conforme  
Le Secrétaire perpétuel**

**Professeur Daniel COUTURIER**