

## RAPPORT 18-03

*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**

MOTS CLÉS : STATINES. PRÉVENTION. RISQUE CARDIO-VASCULAIRE. EFFETS INDÉSIRABLES. EFFICACITÉ.

### *Efficacy and side effects of statin therapy : a reappraisal*

KEY WORDS: STATINS. OREVENTION. CARDIOVASCULAR RISK. SIDE EFFECTS. EFFICACITY.

Michel KOMAJDA \* au nom de la Commission IV (Maladies cardiovasculaires)

### **Rapport relu et amendé par la Commission IV de l'Académie nationale de médecine.**

**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, 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

\* Membre de l'Académie nationale de médecine

<sup>1</sup> Université de Bordeaux, INSERM, Bordeaux Population Health Research Center, Équipe Pharmaco-Epidemiologie, UMR 1219, Bordeaux, France.

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

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, Genefit, 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 événements 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).

Le **Professeur Nicolas MOORE**<sup>7</sup> déclare, par la plateforme Bordeaux PharmaEpi, 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. À 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.

---

<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. Équipe labellisée Ligue Contre le Cancer, Unité de Formation et de Recherche Santé Médecine et Biologie humaine, Université Paris 13, Communauté d'Universités et Établissements 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.

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

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)

## **ABSTRACT**

*The introduction of statin therapy for the management of hypercholesterolemia was a breakthrough for the prevention of cardio vascular events in this condition and in patients at high cardio vascular risk, especially in people who have an evident cardio vascular disorder such as myocardial infarction or stroke.*

*However recurrent criticisms raised questions on their efficacy and safety and led a substantial proportion of patients treated by this class of medication to stop their medication.*

*The purpose of the report of the Académie nationale de médecine is to review evidences for efficacy, adverse effects of statin therapy and to analyze the causes of the "statin crisis" observed in several countries and in particular in France.*

*Evidence for benefit in the prevention of cardio vascular diseases:*

*The excess of cholesterol bound to low density lipoproteins is a well defined risk factor of cardio vascular diseases. The evidence derives from epidemiological studies, from the outcomes of familial hypercholesterolemia and from genome wide association studies.*

*The mechanism of action of statins is linked to the inhibition of the cholesterol synthesis within the liver whereas other effects so called "pleiotropic" play a minimal role if any.*

*High cholesterol plasma level is one out of other risk factors such as hypertension smoking or diabetes and international guidelines have released scores which allow to determine low, intermediate, high and very high risk subpopulations regarding the occurrence of major cardio vascular events.*

*The magnitude of the reduction in LDL cholesterol is dependent on the type of statin, the two most powerful being atorvastatin and rosuvastatin and on dosage.*

*The benefit conferred by statins has recently been evaluated in a large meta-analysis showing that treating 10 000 patients at high cardio vascular risk prevents 1440 major cardio vascular events when LDL cholesterol is lowered by 2mM/L.*

*Statin are therefore a key treatment in patients at high or very high cardio vascular risk, particularly in secondary prevention.*

*In patients at low risk statins also reduce the cardio vascular risk but the benefit is counterbalanced by the number of patients needed to treat, cost and side effects.*

*Pharmaco-economic considerations are also important in this setting.*

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

*Therefore there is consensus on the need to treat patients in secondary prevention or in primary prevention at high or very high cardio-vascular risk whereas the decision to treat people in low or intermediate risk categories should be individualized and take into consideration the benefit/risk ratio and cost.*

*Muscular side effects are the most common adverse effects of statin therapy and are observed in 10-25 % of cases. They most often consist of muscular pain without evidence of muscular damage but in a minority of cases a myositis with necrosis of muscular tissue or a rhabdomyolysis with a risk of acute renal failure can occur. Dosage of Creatine Phospho kinase is recommended upon initiation of therapy and in case of muscular symptoms in order to detect the most severe forms of muscular side effects. Several risk factors have been identified including older age, female gender, alcohol consumption or treatment by colchicine.*

*Liver toxicity with elevated liver enzymes has also been reported but it is uncommon.*

*An increase in incident diabetes mellitus has also been reported particularly with rosuvastatin and atorvastatin but it seems to be a class effect and it is dose dependent. The underlying mechanism is unknown and the small increase in cardio vascular risk is offset by the cardio vascular benefit conferred by this therapy.*

*Finally concerns on the potential risk of cognitive disorders have not been confirmed so far and some studies suggest on the contrary that statin therapy might slow down cognitive decline.*

*Following several campaigns against statin therapy in France, it has been shown that the number of patients stopping their treatment had increased significantly including patients in secondary prevention, leading to a potential increase in major cardio vascular events.*

*Several factors can explain why some patients are reluctant to start or continue their treatment:*

- A general concern about human activities and manufactured products including drugs versus “ natural ” products.*
- The loss of trust by the public in institutions and experts*
- The role of new media and social networks leading to the viral diffusion of biased or fake news.*

*In conclusion the favorable benefit risk of statin therapy in patients with documented cardio vascular disease or at high risk is well documented and patient education on the benefit and adverse reaction of this class is key in order to restore trust .it is in particular of paramount importance to inform patients of the risk induced by treatment interruption.*

## **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 évènements 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.*

## **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 [1-3] 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 hypolipémiants.

### **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 [4]. 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 [5].

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 Proteine (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 [6].

### **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 cérivastatine, 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 [7-9]. 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 [10]. 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 [11].

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 [12]. 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 [11], 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 [12].

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 2mmol/l pendant 5 ans diminue le risque d'événements cardio-

vasculaires de 1 000 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 sont 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'efficacité disponibles pour différentes populations définies par un niveau de risque et de comorbidités.

### **Efficacité 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'efficacité 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 efficacité. 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 [13, 14].

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'efficacité 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'efficacité avec des seuils de \$ 100.000 / QALY ou \$ 150.000 / QALY respectivement [15]. Dans la population des patients âgés de 75-94 ans, l'utilisation de pravastatine en prévention primaire est également considérée comme efficace [16].

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) [17].

### **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 efficace au seuil de € 20.000 / QALY [18].

La HAS a d'ailleurs noté que sur le plan économique, toutes les études ont conclu que le traitement par statine était une stratégie efficace 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. [14]

La question de l'intensification du traitement a fait l'objet d'une analyse d'efficacité. 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 efficace avec un résultat inférieur à \$ 50.000/QALY [19].

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'efficacité 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 [16] et les recommandations de la HAS [13].

Une autre approche de l'efficacité analyse les données « *en vie réelle* » à partir des prescriptions et des délivrances des traitements. L'étude réalisée en 2012 par IMS Health [20] suggère que seuls 44 % des patients traités par hypocho-

lestérolémiants 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 [21]. 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 [22, 23]. 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 [24]. 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 [25]. La myosite nécrosante est marquée par une faiblesse musculaire

symétrique et proximale, associée à une atrophie. L'électromyogramme est caractérisé par 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 cérostatine, 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) [26]. 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 [27]. 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 [28].

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 [29, 22].

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 [30, 31]. Différentes méta-analyses ont permis d'étayer ce risque avec des odds ratio allant de 1.12 à 1.25, selon les études [32, 33], se traduisant par un nombre de patients traités pour l'apparition d'un cas estimé à 133 après 5 ans d'exposition [34]. 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 [35, 36], même si des études récentes montrent un risque pour l'ensemble de la classe [37, 38]. 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 [32]. 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 [39]. 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 [40]. 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 [23]. 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 [41, 42]. 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 [23]. 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 [43].

#### 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* » [44] 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 [45]. Une étude de cohorte à partir des données nationales de l'Assurance Maladie Française et représentative de la population française [46] a inclus plusieurs milliers d'utilisateurs chroniques de statines [47] 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 [48], 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 [49] 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 [50].

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, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;pii:S0140-6736:31357-5.
- [2] Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1289-97.
- [3] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et 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.
- [4] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. ; 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 ; 34:3478-90a.



- [5] Ference BA. Mendelian randomization studies: using naturally randomized genetic data to fill evidence gaps. *Curr Opin Lipidol.* 2015;26:566-71.
- [6] Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al ; 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. 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;117:1444-8.
- [8] Adams SP, Tsang M, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015:CD008226.
- [9] Adams SP, Sekhon SS, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014:CD010254.
- [10] Boekholdt SM, Arsenault BJ, Hovingh GK, Mora S, Pedersen TR, Larosa JC, et al. 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;128:1504-12.
- [11] Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013:CD004816.
- [12] Principales dyslipidémies: stratégies de la prise en charge. [En ligne] Disponible sur : [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] [En ligne] Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/synthese\\_efficacite\\_et\\_efficience\\_des\\_hypolipemiants\\_\\_une\\_analyse\\_centree\\_sur\\_les\\_statines.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/synthese_efficacite_et_efficience_des_hypolipemiants__une_analyse_centree_sur_les_statines.pdf)
- [14] Conly J, Clement F, Tonelli M, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Lloyd A, et al. ; Alberta Kidney Disease Network. Cost-effectiveness of the use of low- and high-potency statins in people at low cardiovascular risk. *CMAJ.* 2011;8;183: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;314:142-50. 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;26:1796-801.
- [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;12:331-336.
- [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;115:2398-409.
- [20] [En ligne] disponible sur : <http://lecrip.org/wp-content/uploads/2014/11/Brochure-Observance-imprim1.pdf>
- [21] Beltowski J, Wojcicka G, Jamroz-Wi[niewska 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;305:2556-64.
- [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;34:203-9.
- [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, et al. Statines and diabetes: is there any difference between the different statines? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26:1296-7.
- [38] Crandall JP, Mather K, Rajpathak SN, Goldberg RB, Watson K, Foo S, et al. 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;30:348-58.
- [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.
- [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;106:511-6.
- [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;110:91-8.
- [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;388:2532-61.
- [49] Giddens A. *Les conséquences de la modernité.* Paris: L'Harmattan, 2004.
- [50] Singh S, Ernst E. *Médecines douces — Info ou intox ?* Cassini, 2014.