

Adhérence thérapeutique

Le point de vue du lipidologue

Olivier S. Descamps

The "sneaky" aspect of the risk associated with high blood cholesterol given its asymptomatic nature before complications arise makes hypolipidemic treatment often problematic for our patients. This is especially so because the side effects that can occur such as myalgia and the polemics diffused through the media by some critics cause worry and doubts in our patients. In this article, we will discuss three of the most frequently encountered problems and how to address them.

KEY WORDS

Cardiovascular disease, cardiovascular prevention, cholesterol, atherosclerosis, drug intolerance, adverse reactions, adherence, media

What is already known about the topic?

Despite the proven efficacy of hypolipidemic drugs (statin and ezetimibe), the adherence of our patients to these treatments remains limited due to various factors such as the asymptomatic character of hypercholesterolemia, side effects suspected by the patient and the mediatization of false polemics about drugs.

What does this article bring up for us?

Physician responses to disinterested and worried patients can restore confidence in these drugs and their health benefits.

L'aspect "sournois" du risque associé à des taux sanguins élevés de cholestérol étant donné le caractère asymptomatique de l'hypercholestérolémie avant que ne surviennent des complications rend le traitement hypolipémiant souvent problématique pour nos patients. Et cela d'autant plus que les effets secondaires qui peuvent survenir tels que des myalgies et les polémiques diffusées à grand coup de médias par quelques détracteurs installent une inquiétude et un doute chez nos patients.

Dans cet article, nous aborderons trois des problèmes les plus souvent rencontrés ainsi que la manière d'y remédier.

Que savons-nous à ce propos ?

Malgré l'efficacité démontrée des hypolipémiants (statine et ézetimibe), l'adhérence de nos patients à ces traitements reste limitée en raison de divers facteurs tels que le caractère asymptomatique de l'hypercholestérolémie, les effets secondaires suspectés par le patient et la médiatisation de polémiques fallacieuses à propos des médicaments.

Que nous apporte cet article ?

Des réponses du médecin aux désintérets, inquiétudes et doutes des patients peuvent permettre de réinstaller une confiance en ces médicaments et en leurs effets bénéfiques pour la santé.

INTRODUCTION

Actuellement, on estime que plus d'un million et demi de Belges prennent des statines. Pourtant, comme tout traitement préventif, on observe une tendance à l'abandon de ce traitement, davantage en prévention primaire qu'en prévention secondaire (1).

Les patients qui arrêtent leur traitement hypolipémiant le font souvent pour des raisons qu'il est important de comprendre:

- perte progressive d'intérêt pour leur «problème de cholestérol» ;
- impression que leur médicament est responsable d'un effet indésirable tel que les myalgies ;
- circulation dans les médias de croyances fallacieuses sur le danger potentiel des statines et de leur inutilité.

Dans le présent article, nous examinerons plus en détail les moyens pour y remédier.

Rappelons aussi que, récemment, la réduction du coût des médicaments hypolipémiants (notamment par la commercialisation de génériques pour toutes les statines et l'ézétimibe) et la mise sur le marché de diverses combinaisons fixes entre hypolipémiants, hypotenseurs ou antiplaquettaires (INEGY®, ATOZET®, PRAVAFENIX®, LIPERTANCE®, TRINOMIA®) ont contribué à la réduction des dépenses et du nombre de «pilules» à prendre par jour; deux facteurs qui pouvaient aussi limiter l'adhérence.

FAIRE COMPRENDRE L'ENJEU AU PATIENT

Le patient peut ne pas entrevoir ou perdre progressivement l'intérêt de s'occuper de son problème de cholestérol étant donné l'aspect «sournois» du risque associé à des taux sanguins élevés de cholestérol, le caractère asymptomatique de son excès et l'absence d'un mieux-être avec le traitement.

Et ceci d'autant plus que le patient peut être préoccupé par d'autres priorités ou souffrir d'autres problèmes de santé.

La mise en route de mesures de prévention passe donc d'abord par une étape cruciale qui est de faire entrevoir au patient son risque cardio-vasculaire et le bénéfice des interventions (2).

Évaluer son risque et «catégoriser» le patient selon 4 groupes de risque (3,4) («très élevé», «élevé», «modéré», «bas») n'a pas seulement pour but d'établir des cibles mais aussi, lorsque cela est bien expliqué au patient, de lui faire prendre conscience des enjeux.

Le risque calculé de mortalité cardiovasculaire dans les 10 prochaines années ayant des valeurs relativement faibles (variant de 0 à 15 % avant l'âge de 64 ans), il peut être utile de le traduire en termes de risque global (fatal et non fatal à 10 ans), en multipliant par 3 pour un homme et par 4 pour une femme ou en «âge des artères» (simplement en déterminant l'âge correspondant au même niveau de risque pour un individu non-fumeur qui présente des valeurs idéales de cholestérol et de tension artérielle) (5).

Une fois le risque établi, il est important de faire percevoir les objectifs à atteindre en fonction de la catégorie de risque. On peut, en modulant les valeurs de facteurs de risque dans SCORE, démontrer au patient comment une réduction de ces facteurs améliore le risque. Ceci peut être un moyen de mieux sensibiliser et motiver le patient à suivre des conseils diététiques et à prendre ses médicaments.

LES SYMPTÔMES MUSCULAIRES ATTRIBUÉS AUX STATINES

Les plaintes musculaires, appelées aussi «SAMS» (Symptômes Musculaires Attribués aux Statines), sont les plus fréquemment signalées lors de la prise des médicaments hypolipémiants (6).

Le patient peut se plaindre de douleurs, de faiblesses, ou de crampes sans aucun signe objectif de myopathie.

L'inquiétude vient du fait qu'elles sont gênantes pour la qualité de vie et aussi que l'on peut craindre des formes plus graves de réelles myosites inflammatoires (plus rare aussi puisque <1/10000 par an) pouvant se compliquer (encore plus rarement) d'une rhabdomyolyse avec myoglobulinurie et insuffisance rénale. Ces dernières doivent bien sûr être recherchées par un dosage systématique du taux de CPK en cas de symptôme musculaire: attention si CPK > 10 x N! Mais après avoir exclu ces formes rares par la présence de CPK normaux ou modérément élevés (< 5 x N), que faut-il en penser et que peut-on faire?

QUELLE EST LA RÉALITÉ DES «SAMS»?

Si les études d'observation (souffrant généralement d'importantes limitations pour établir une réelle relation de cause à effet) avancent une fréquence proche de 20%, les études d'intervention contrôlées et randomisées («études RCT») ne montrent pas de différence significative de fréquence versus placebo (6).

Certains ont avancé que cette différence était due au fait que les études RCT commencent toujours par une période de «run-in» qui exclut les patients souffrant de myalgie.

La récente sous-analyse de l'étude ASCOT montre toutefois que les patients chez qui il n'y avait pas de différence notable de plaintes musculaires durant la période en aveugle (où les patients ignoraient s'ils prenaient de l'atorvastatine ou un placebo) se plaignaient brutalement plus fréquemment lors de la période ouverte (où ils savaient qu'ils recevaient l'atorvastatine) (7).

Ces analyses illustrent l'effet nocebo, c'est-à-dire le risque plus grand de ressentir des symptômes quand on sait qu'un médicament peut les produire.

L'effet «nocebo», comme l'effet «placebo» est un effet de la force de la suggestion. Les études de «cross-over» réalisées chez des patients dits «intolérants aux statines» montrent aussi que 64 % des patients se trompent quand ils désignent la période où leurs myalgies se produisent (seulement 36 % déclaraient des symptômes uniquement pendant la période de prise de la statine) (8).

QUE FAIRE EN CAS DE MYALGIES?

D'abord, il est important de bien documenter les caractéristiques de ces myalgies.

Bien que ces plaintes soient peu spécifiques, il y a quelques caractéristiques qui peuvent être suggestives (localisation, symétrie, précocité, réversibilité; Tableau 1), surtout en présence de facteurs prédisposants (sexe féminin, sujet âgé, polymédication, origine asiatique, poids faible, activité physique intense).

Tableau 1. Diagnostic de myalgies associées aux statines

Diagnostic de myalgies associées aux statines :	
Probable (<7), Possible (7-8), Improbable (>7)	
Localisation/distribution	
Cuisses et psoas symétriquement	3
Mollets symétriquement	2
Epaules symétriquement	2
Autres, non symétrique, intermittente	1
Délai depuis le début de la prise de la statine	
Apparition des symptômes < 2 semaines	3
Apparition des symptômes entre 4 à 12 semaines	2
Apparition des symptômes > 12 semaines	1
Délai après l'arrêt de la prise de la statine	
Symptômes < 2 semaines	2
Symptômes entre 4 à 12 semaines	1
Symptômes > 12 semaines	0
Re-challenge	
Réapparition des symptômes < 2 semaines	3
Réapparition des symptômes entre 4 à 12 semaines	1

Il faut aussi exclure d'autres explications: problème rhumatismal, maladie systémique, vieillissement physiologique, viroses ou traumatisme musculaire.

Face aux myalgies attribuables aux statines, diverses solutions ont été proposées.

D'abord, la supplémentation en ubiquinone (coenzyme Q10 ou CoQ10) et en vitamine D. Bien que celle-ci soit intellectuellement satisfaisante (par exemple, beaucoup de patients avec «SAMS» ont un taux bas de vitamine D et les statines réduisent la production de CoQ10 impliquée dans le transport d'électrons des mitochondries et donc la production d'énergie du muscle squelettique (9)), les études d'intervention n'ont pas montré de bénéfices sur les symptômes (8,10).

Une autre idée en vogue est de substituer les statines «chimiques» par des statines «naturelles»: des extraits de levure rouge de riz (obtenue par fermentation d'une levure, *Monascus purpureus* sur un substrat composé de riz blanc) ou des extraits de pleurotes (*Pleurotus Ostreatus* cultivé sur un substrat artificiel). C'est ce type d'indication qui a fait le succès de ces produits.

Cependant, s'ils sont capables de réduire le taux de LDL-C de 20 à 30 %, c'est en raison de la présence de la monacoline K, autre nom pour la lovastatine!

Envisager ce type de produits comme alternatives aux statines médicamenteuses est donc discutable. Et ce n'est pas la présence dans ces produits de supplémentation de stérols végétaux ou de bêta-glucanes (susceptibles de réduire l'absorption du cholestérol quand ils sont en quantité suffisante) qui peuvent expliquer leur effet car ceux-ci sont présents en quantité bien trop réduite.

Ensuite, un certain nombre de questions restent en suspens:

- l'absence de documentation complète des effets des autres composés contaminants (dans certaines préparations, quelques-uns apparaissant lors de la fermentation du riz et sont considérés comme potentiellement toxiques pour les reins);
- l'absence de standardisation;
- la grande variabilité dans les concentrations de statines entre les lots de ces préparations;
- l'absence d'études à long terme pour rassurer sur leur innocuité;
- le faible nombre d'études contrôlées et randomisées, conçues avec rigueur sur une population occidentale (la seule étude avec la levure rouge de riz est chinoise (11)).

Ces limitations ont conduit, en février 2016, le Conseil Supérieur de la Santé à proposer de soumettre ces produits aux mêmes réglementations de qualité et règles de prescription que tout autre médicament (12).

Enfin, le fait que leur efficacité dépende d'une prise quotidienne multiple (1 à 4 par jour et leur prix est prohibitif (> 20 euros par mois, non remboursé)) risque de conduire à des problèmes d'adhérence.

La proposition la plus raisonnable actuellement est de suivre l'algorithme recommandé par l'EAS/ESC (13) (Figure 1).

POLÉMIQUES AU SUJET DE «L'INUTILITÉ» ET DE LA «DANGÉROSITÉ» DES STATINES

Les statines sont, sans doute, victimes de leur succès. Comme tout produit qui inonde notre quotidien, elles sont une cible privilégiée de stigmatisation comme cause de «tous nos maux» et offrent le parfait candidat pour la chasse à la sorcière.

Ainsi, depuis les années 1990, des polémiques remettent en cause l'utilité et la sécurité des statines. Trois livres ont particulièrement fait parler d'eux: «Cholestérol, mensonges et propagande» de Michel de Lorgeril, «Le guide des 4 000 médicaments utiles, inutiles ou dangereux» de Bernard

Debré et Philippe Even et «La vérité sur le cholestérol» de Philippe Even. La motivation de ces auteurs n'est pas très claire, mais fait songer à la version moderne d'un «complexe d'Érostrate» (14).

QU'EN EST-IL DE L'EFFICACITÉ?

Il est maintenant clairement établi que l'excès de particules ou de lipoprotéines LDL est un facteur causal de l'athérosclérose et que réduire leur taux sanguin est efficace pour diminuer de manière significative le risque de maladie cardiovasculaire.

En médecine, la preuve scientifique du lien de causalité entre le taux de LDL-C et la maladie cardio-vasculaire se fonde sur un certain nombre de critères (appelés «critères de Bradford-Hill») démontrés dans d'innombrables publications internationales: la force de cette association, la réversibilité du risque chaque fois qu'une intervention réduit le taux de LDL-C, la séquence temporelle entre des facteurs génétiques qui augmentent à vie le taux de LDL-C et la survenue de maladie cardiovasculaire, la reproductibilité des preuves par des études répétées de nombreuses fois sur de grandes cohortes et la cohérence entre différentes approches épidémiologiques (15) (Tableau 2).

Figure 1. Algorithme basé sur les symptômes et le taux de CPK selon les recommandations de l'EAS/ESC

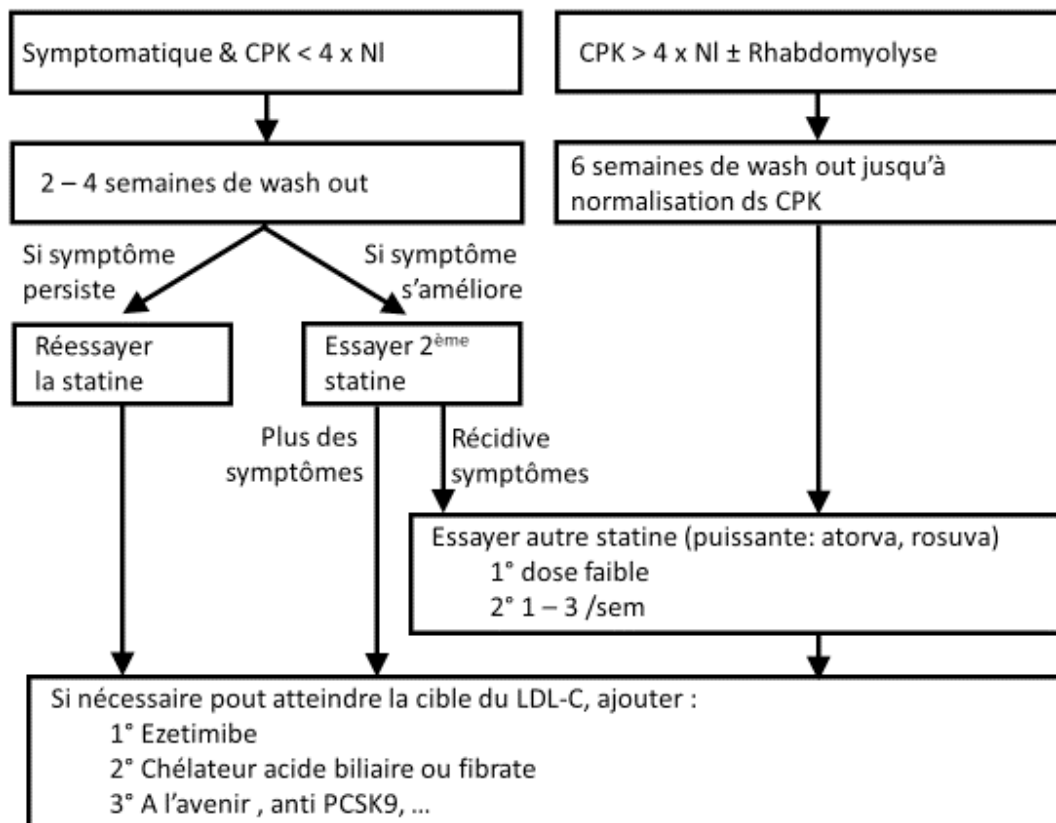


Tableau 2. Etudes établissant le lien causal entre cholestérol LDL (LDL-C) et maladie cardiovasculaire (MCV)

Études (nombre [N] de patients inclus dans ces études et durée de suivi)	Questions posées par ces études	Réponses apportées par ces études
Etudes prospectives d'observation Plus de 100 études depuis 1980 et nombreuses méta-analyses (N = 403 501; suivi 12 ans)	Avoir un taux élevé de cholestérol LDL (> 190 mg/dl) augmente-t-il le risque de maladies cardiovasculaires?	Une hypercholestérolémie augmente le risque cardiovasculaire de 3 fois (autant qu'avec le tabagisme et l'hypertension)
Etudes d'intervention avec des statines Plus de 35 études depuis 1992 et méta-analyses (N = 194.427 ; suivi 5 ans)	Un traitement par statine qui réduit le taux de cholestérol LDL produit-t-il une réduction des MCV?	↘ 20 à 40 % du risque de maladie cardiovasculaire, de mortalité cardiovasculaire et de mortalité globale. «Loi de la prévention: ↘ 40 mg/dl LDL = ↘ 20 % Risque MCV»
Etudes d'intervention avec d'autres médicaments réduisant le taux de cholestérol LDL (ézétimibe, anacétrapid, niacine, anticorps anti-PCSK9) (N = 64,532 patients; suivi 5 ans)	Ces traitements, combinés à une statine pour accentuer la réduction du LDL-C, permettent-ils une extra-réduction des MCV?	Même loi : «↘ 40 mg/dl LDL = ↘ 20% Risque MCV»
Etude génétique de l'hypercholestérolémie familiale (HF) hétérozygote (25 000 Belges) causée par une mutation sur une copie de gène. (N > 10 000 patients)	Quel est le risque d'avoir un taux très élevé de cholestérol LDL (en fait 2X plus) depuis la naissance? Et qu'apporte un traitement débuté dès l'enfance?	Sans traitement, 50 % des hommes et 30 % des femmes avec une HF développent des MCV avant 50 ans! Sous traitement normalisant le taux de LDL-C dès l'âge de 10 ans, le pronostic redevient le même que celui de tout autre individu.
Etude génétique de l'hypercholestérolémie familiale homozygote sévère et rare (20 Belges!) causée par des mutations sur 2 copies de gène. (N > 500 patients)	Quel est le risque d'avoir un taux hyper-élevé de cholestérol LDL (> 500 mg/dl) depuis la naissance. Quel bénéfice du traitement?	Sans traitement, 100 % des enfants développent des maladies cardiovasculaires avant 30 ans. Sous traitement réduisant le taux de LDL-C dès l'âge de 10 ans, le pronostic est amélioré.
Etudes de l'effet de variants génétiques qui n'entraînent que des modifications modérées (2 – 20 mg/dL) du cholestérol **. (N = 194 427; suivi 52 ans)	Quel est l'avantage de porter depuis la naissance un ou plusieurs variants qui abaissent le taux de cholestérol LDL, même faiblement?	Des taux légèrement plus bas (d'à peine 11 mg/dl) déterminés génétiquement suffisent à réduire de manière significative le risque d'événements cardiovasculaires (dans notre exemple, de 20 %) tout au long de la vie.

** Ces variants expliquent presque 80 % de la différence de taux de cholestérol entre deux individus (les 20 autres pourcents sont expliqués par les différences en alimentation et style de vie).

Ces arguments ont été repris dans des lettres adressées par les sociétés scientifiques et les associations de patients aux directeurs des chaînes de télévision (RTBF et ARTE) qui ont malheureusement diffusé des émissions à caractère polémique (16,17).

QU'EN EST-IL DE LA SÉCURITÉ ?

Les statines souffrent, comme d'autres produits répandus et performants, du « syndrome Lamborghini » (18) : il n'y a pas de risque zéro et, lorsqu'un médicament est donné à beaucoup de personnes, le nombre d'accidents augmente proportionnellement.

Malheureusement, une publication de 2013 (19) avait provoqué une polémique dans les médias en avançant le chiffre de 20% d'effets secondaires « inacceptables » (incluant myalgies, désordres gastro-intestinaux, troubles du sommeil, de la mémoire et de la fonction érectile).

Par la suite, les auteurs se sont rétractés, mais trop tard, admettant que leur affirmation émanait d'études d'observations non contrôlées incapables d'assurer la certitude d'une relation de cause à effet.

Selon la dernière revue en date publiée dans le même journal (20), le pourcentage d'effets secondaires réellement associés aux statines tel que l'on peut l'observer dans les études d'intervention est inférieur à 2%. Ainsi, selon ses auteurs, le traitement de 10 000 patients pendant 5 ans avec une statine telle que l'Atorvastatine 40 mg par jour pourrait causer 5 cas de myopathie (dont un pourrait progresser vers la rhabdomyolyse), 50 à 100 cas de diabète et 5 à 10 cas d'AVC hémorragique.

Cela doit être balancé avec les bénéfices puisque les statines prévenaient une complication cardiovasculaire chez 1 000 des 10 000 patients en prévention secondaire et chez 500 des 10 000 patients en prévention primaire (avec un bénéfice qui s'accroît encore avec le temps).

De plus, contrairement aux complications cardiovasculaires, sauf dans des cas rarissimes de rhabdomyolyse sévère, les effets secondaires attribués aux statines sont totalement réversibles après l'arrêt (ou la réduction de dose) de la statine.

Le tableau 3 reprend quelques-unes des questions que posent parfois les patients et les réponses que la médecine fondée sur les évidences (*evidence based medicine*), peut donner.

Tableau 3. Quelques réponses aux questions posées par les polémiques sur l'utilité et l'innocuité des statines

Questions des patients	Réalité
Le cholestérol n'est-il pas indispensable pour la vie (hormones, vitamine D, membranes, ...)?	Pour produire ces éléments le corps n'a besoin que de moins de 10 mg de cholestérol par jour. Le corps en produit et en absorbe chaque jour 1400 mg, et cette quantité est immédiatement et complètement éliminée par l'intestin le même jour.
Peut-on vivre normalement si on n'a un taux très bas de cholestérol dans le sang?	Les bébés et de nombreux animaux ont un cholestérol LDL sanguin total d'à peine 40 mg/dl (comparé à 130 mg/dl chez la plupart des adultes). Dans la population, 2 à 3 % des personnes ont un cholestérol LDL en dessous de 70 mg/dl depuis la naissance et vivent normalement.
Est-ce que le cholestérol est vraiment responsable des maladies cardiovasculaires?	Le lien causal entre cholestérol et maladies cardiovasculaires est avéré par des approches différentes et des études répétées portant sur près de trois quarts de millions d'individus.
Les statines induisent-elles des effets indésirables dangereux?	Quelle que soit la substance ingérée, il n'existe jamais de risque zéro. Que ce soient des médicaments ou n'importe quel aliment ou activité journalière : café = risque d'arythmie; glucides et graisses = risque de diabète; alcool = ...; soleil = risque de coup de soleil; ...). La survenue d'un « symptôme » sous médicament ne signifie pas non plus qu'il en est la cause. S'il en est la cause : l'arrêt, la réduction de dose ou le changement vers un autre médicament résout le problème. Si ces problèmes sont réversibles, les maladies cardiovasculaires ne le sont pas!
Les statines peuvent-elles favoriser la maladie d'Alzheimer, les cancers, les suicides, ...?	C'est l'affirmation typiquement alarmiste mais complètement infondée. C'est d'ailleurs même l'inverse. Des études tendent à montrer que le traitement par statines réduit le risque de maladie d'Alzheimer, réduit l'évolution des cancers et n'a aucun effet sur les suicides.
Qui faut-il croire?	Les polémistes contre les statines sont quelques personnes et médecins mais rarement de vrais scientifiques : ils n'effectuent pas de travaux de recherche, sont absents dans les congrès et ne publient pas dans des revues scientifiques. Ils se rendent surtout célèbres en vendant des livres pour le grand public où ils critiquent les travaux scientifiques même de médecins prix Nobel de médecine. Les médias sont malheureusement friands de doutes et suspensions qui font imaginer des scandales.

CONCLUSIONS

Face à ces interrogations, le mieux, comme toujours, est encore «la prévention», c'est-à-dire, prévenir l'installation d'un désintérêt, d'une inquiétude ou d'un doute chez notre patient. Et ceci peut être réalisé par la mise en place d'un climat de confiance et de dialogue entre le médecin et son patient. Une discussion individualisée est importante pour identifier les véritables questions spécifiques à chacun. Faire intervenir le patient dans la prise de décision sur les objectifs et les moyens mis en œuvre pour les atteindre est fondamental.

REMERCIEMENTS

À Madame Gaëlle Sablon pour la révision de l'article.

RÉFÉRENCES

- 1 Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, Wilson TW, Stang MR, Semchuk WM. Adherence to statins, beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors following a first cardiovascular event: a retrospective cohort study. *Can J Cardiol.* 2005 May 1;21(6):485-8.
- 2 Descamps OS, Brucker E, Toglozoglou L. *Practical case based approach to dyslipidemia in light of the European guidelines.* (Editeur: Ashok) Kumar. Intech. 2015.
- 3 Descamps OS. Approche thérapeutique des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Louvain Med.* 2016; 135 (9): 582-599.
- 4 Descamps OS. Tableau SCORE adapté pour le HDL-Cholestérol, une mise à jour. *Louvain Med.* 2013; 132 (7): 1.
- 5 Cooney MT, et al. Cardiovascular risk age: concepts and practicalities. *Heart.* 2012 Jun;98(12):941-6.
- 6 Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray K.K. et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statementon Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015;36:1012–1022.
- 7 Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, Collins R., Sever P; ASCOT Investigators. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet.* 2017 Jun 24;389(10088):2473-2481.
- 8 Taylor BA, Lorson L, White CM et al. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy. *Atherosclerosis.* 2015;238:329-35.
- 9 Banach M, Serban C, Ursoniu S. et al. Statin therapy and plasma coenzyme Q10 concentrations—A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. *Pharmacol Res.* 2015;99:329-36.
- 10 Banach M, Serban C, Sahebkar A. et al. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2015;90:24-34.
- 11 Descamps OS. Effet d'une préparation de levure rouge de riz (Ar-téchol®) dans une cohorte de patients hypercholestérolémiques traités par des médecins généralistes. *Louvain Med.* 2013; 132 (4): 149-154.
- 12 <https://www.health.belgium.be/fr/news/complements-alimentaires-base-de-levure-de-riz-rouge-non-denues-de-risques-pour-la-sante>.
- 13 Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H. et al. 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 and Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016 Aug 27. pii: ehw272.
- 14 Descamps OS. Polémique, intolérance, non adhérence et autres contrariétés autour de la prescription des statines ? Comment y faire face ? *Louvain Med.* 2016; 135 (9): 600-608.
- 15 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. 21;38:2459-2472.
- 16 Descamps OS. Réponse des associations belges au reportage d'ARTE « Le bluff du cholestérol ». *Louvain Med.* 2016; 135 (9): 609-612.
- 17 Descamps OS, Claeys M, Lancellotti P, Pasquet A, Buyschaert M, Kacenenbogen R. et al. Réaction des sociétés scientifiques est des associations de patients face à une émission d'ARTE «Le cholestérol, le grand bluff !». *Cœur et Artère.* 2018, in print dans l'édition de Mars.
- 18 De Coster O. Deux mille morts en Belgique à cause de l'arrêt des statines anticholestérol? http://www.rtb.be/info/societe/detail_deux-mille-morts-en-belgique-a-cause-de-l-arret-des-statines-anticholesterol-dangereux-de-faire-des-extrapolations?id=9369116.
- 19 Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? *BMJ.* 2013;347:f6123.
- 20 Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 2016; DOI:10.1016/S0140-6736(16)31357-5.