

**PRUDENCE OBLIGE :
L'EMPLOI DES STATINES CHEZ LES FEMMES**

**de
Harriet Rosenberg
Danielle Allard**

**Action pour la protection de la santé des femmes
Juin 2007**

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

On peut reproduire les publications de l'APSF à condition d'en citer la source et de diffuser gratuitement les copies.

Action pour la protection de la santé des femmes est financé par le Programme de contribution pour la santé des femmes du Bureau pour la santé des femmes et l'analyse comparative entre les sexes à Santé Canada.

Les opinions exprimées par les auteures ne reflètent pas nécessairement celles du Bureau pour la santé des femmes et l'analyse comparative entre les sexes de Santé Canada.

Also available in English.

ISBN 978-0-9783104-5-5

© 2007 Action pour la protection de la santé des femmes

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

Table des matières

Liste de tableaux	3
Prologue : Prudence oblige	4
Prologue : Prudence oblige	4
A. Contexte	5
Les maladies cardiovasculaires : la différence entre les femmes et les hommes.....	5
Le cholestérol.....	6
Le modèle du « bon » et du « mauvais » cholestérol.....	6
Le cholestérol et les facteurs de risque des maladies du cœur.....	7
Le recours aux statines pour réduire la cholestérolémie	8
B. Évaluation des avantages	11
Réduction de la cholestérolémie chez les femmes.....	11
Les femmes et les essais cliniques : une méta-analyse de Walsh et Pignone.....	12
Évaluations précédentes des avantages de la prévention primaire chez les femmes	13
La prévention primaire et l'hypothèse « moins, c'est mieux ».....	14
Les femmes et les essais de prévention secondaire	15
Les femmes âgées et les essais.....	17
C. Évaluation de l'innocuité	18
Non-disponibilité de données sur les effets indésirables graves des essais cliniques...	18
Événements indésirables après la mise en marché	19
Déclaration des effets indésirables aux statines.....	20
Événements indésirables propres aux femmes : questions devant faire l'objet d'études	
.....	21
D. Représentation de l'information.....	28
Commercialisation aux femmes.....	29
Les conflits d'intérêts et les lignes directrices sur la cholestérolémie	30
Divulgaration des données	30
Représentations statistiques	31
Nombre de sujets à traiter	32
Échelle de crédibilité pour une analyse comparative entre les sexes.....	32
E. Conclusion.....	33
F. Recommandations à l'intention de Santé Canada	34

Liste de tableaux

Tableau 1 : Ordonnances de statines dans six provinces du Canada, 2006.....	9
Tableau 2 : Présence de femmes dans les essais cliniques de statines pour la prévention primaire (basé sur Walsh et Pignone).....	11
Tableau 3 : Présence de femmes dans les essais de statines pour la prévention secondaire (basé sur Walsh et Pignone).....	13
Tableau 4 : Données du Système canadien d'information sur les effets indésirables (EI) des médicaments (le 25 novembre 2006).....	19
Tableau 5 : Ordonnances de statines, de contraceptifs oraux et d'hormonothérapie délivrées par des pharmacies de détail dans six provinces canadiennes en 2006.....	24

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

Prologue : Prudence oblige

Ce mémoire examine les fondements de l'emploi de statines chez les femmes. Les statines sont une catégorie de médicaments hypocholestérolémifiants sous ordonnance, conçus au départ pour baisser le taux de cholestérol dans le sang. Les principales préparations aux statines sont le Lipitor (dénomination commune atorvastatine), le Crestor (rosuvastatine), le Mevacor (lovastatine), le Pravacol (pravastatine), le Zocor (simvastatine) et le Lescol (fluvastatine). Les recherches sur cette question sont exceptionnellement complexes et ne peuvent être entièrement examinées dans ce court document qui s'intéresse aux trois domaines suivants :

1. Avantages : Principaux enjeux dans l'évaluation des avantages des statines

- présence des femmes dans les essais de prévention primaire et secondaire
- extrapolation des avantages chez les hommes
- la cholestérolémie en tant que facteur de risque dans les maladies cardiovasculaires chez les femmes
- autres facteurs de risque cardiovasculaire modifiables
- âge et période de la vie

2. Innocuité : Principaux enjeux dans l'évaluation de l'innocuité des statines

- divulgation générale des données sur les réactions indésirables graves, la mortalité totale, le nombre total d'événements cardiovasculaires ou de l'incidence du cancer et de désagrégation chez les femmes
- données du système de déclaration des effets nocifs des médicaments
- données sur l'utilisation concomitante de statines et de médicaments hormonaux
- recherche sur la prescription de statines aux femmes en âge de procréer; fausses couches, anomalies congénitales et allaitement
- vulnérabilité des femmes à l'intolérance à l'exercice
- fardeau de soins pour les membres de la famille affaiblis par les statines

3. Représentation : Principaux enjeux dans l'évaluation de la représentation de l'information

- conflit d'intérêts
- stratégies de marketing et campagnes de sensibilisation
- représentation du risque cardiaque chez les femmes
- représentations statistiques du risque relatif (RR), du risque absolu (RA) et du nombre de sujets à traiter (NST)

Notre examen de ces domaines a révélé une disjonction inquiétante entre l'utilisation répandue de statines chez les femmes et les preuves qui justifient cette utilisation. Nous avons plutôt découvert que ces preuves étaient sujettes à caution.

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

A. Contexte

Les maladies cardiovasculaires : la différence entre les femmes et les hommes

Les maladies coronariennes ne se manifestent pas de la même façon chez les hommes et les femmes. Ces dernières ont des symptômes qui sont à la fois différents et plus variés. Les femmes, tout comme leurs médecins, ont moins tendance à reconnaître et à traiter les symptômes de crise cardiaque¹. Il est possible que les femmes ne bénéficient pas d'interventions urgentes. Le risque de mortalité après un infarctus est habituellement plus élevé chez les femmes, et notamment chez les jeunes femmes².

Au Canada, les risques d'affections comme l'hypertension, le diabète et la dépression sont plus élevés chez les femmes que chez les hommes. Et certains groupes de populations, comme les femmes autochtones et celles de l'Asie du Sud, ont tendance à être plus vulnérables à ces affections³.

La santé des femmes est également exposée aux risques qu'accompagne la prise de préparations médicamenteuses. Après avoir examiné dix médicaments vendus sur ordonnance qui ont été retirés du marché (entre janvier 1997 et décembre 2000), le General Accounting Office des États-Unis a conclu que huit de ces préparations présentaient un risque plus élevé pour la santé des femmes que des hommes, dans quatre cas parce qu'elles étaient prescrites plus souvent aux femmes. Quant aux quatre autres, on ne sait pas pourquoi le risque est plus élevé chez les femmes. Six de ces huit médicaments causaient des problèmes cardiaques chez les femmes⁴.

Bien que les cardiopathies soient la principale cause de mortalité chez les femmes, l'âge y est pour quelque chose. Au Canada, les cardiopathies sont la principale cause de mortalité chez les femmes de plus de 80 ans⁵. Les femmes de 30 à 79 ans ont davantage tendance à mourir de cancer et non d'une maladie du cœur⁶. Chez les hommes, par contre, les cardiopathies et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont tendance à se manifester à un plus jeune âge. Le taux de mortalité attribuable aux cardiopathies chez les femmes est actuellement environ la moitié de celui des hommes⁷. On ne peut donc pas évaluer l'impact des cardiopathies chez les Canadiennes sans tenir compte de l'âge.

L'âge joue également un rôle très important dans l'évaluation de l'impact de la mort cardiaque subite, qui est à l'origine de presque deux tiers de tous les décès à la suite de crises cardiaques et d'AVC⁸. Chez les personnes de 35 ans et moins, la mort cardiaque subite est très rare et ne se manifeste que chez moins de un pour cent de la population masculine et féminine. Chez les 35 à 64 ans, les hommes meurent environ trois fois plus souvent que les femmes de mort cardiaque subite. De 65 à 74 ans, la mortalité est deux fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Le taux de mortalité est le même pour les hommes et les femmes après 85 ans⁹.

Au Canada : « Les maladies cardiovasculaires touchent différemment les hommes et les femmes. Les hommes sont plus nombreux que les femmes à mourir d'une cardiopathie ischémique ou d'un infarctus aigu du myocarde, mais l'insuffisance cardiaque et les maladies vasculaires cérébrales frappent davantage les femmes que les hommes¹⁰. »

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

Au cours des dernières années, des théories sur les variations hormonales ont été évoquées pour expliquer ces différences. Ce modèle explicatif s'inscrit dans la séquence d'événements qui ont mené à l'emploi généralisé de médicaments œstrogéniques chez les femmes ménopausées (hormonothérapie) à des fins de protection cardiaque¹¹. Toutefois, en 2002, une étude sans précédent de la Women's Health Initiative a vérifié l'hypothèse selon laquelle l'hormonothérapie a des effets bénéfiques pour le cœur. L'étude a constaté que le contraire était vrai¹². Après quatre décennies d'utilisation, le consensus soutenant l'hormonothérapie n'existe plus et on recommande maintenant d'en limiter sévèrement le recours. Dernièrement, de nouvelles études ont révélé l'impact négatif de l'hormonothérapie sur le cancer du sein¹³.

Devant ce constat de l'hormonothérapie, on ne peut que se poser des questions au sujet de toutes les autres formes de thérapies médicamenteuses généralisées administrées aux femmes. L'importance actuellement accordée à la cholestérolémie et le recours aux hypocholestérolémiants nous incitent à examiner la représentation du risque cardiaque chez les femmes et les preuves qui justifient les interventions pharmacologiques.

Le cholestérol

Le cholestérol est un stérol ($C_{27}H_{45}OH$) transporté dans le corps dans des molécules complexes appelées lipoprotéines. Le cholestérol joue un rôle vital dans le corps et est essentiel au bon fonctionnement de plusieurs fonctions cruciales dont les fonctions cérébrales; le développement hormonal, soit les hormones du stress, de régulation du sucre et sexuelles; et la transmission de signaux entre les cellules nerveuses. Le cholestérol est un élément crucial des parois des cellules, régulant la structure et les fonctions de signalisation dans le corps, et notamment des voies clés associées à la division des cellules et au cancer. Sa présence est indispensable au développement du fœtus et c'est un élément essentiel du lait maternel¹⁴.

Le modèle du « bon » et du « mauvais » cholestérol

Un examen des sources de culture populaire, dont la télévision, les publicités dans les médias imprimés et les sites Web, permet de détacher la conception populaire qui associe actuellement le cholestérol aux cardiopathies. On décrit habituellement la réduction de la cholestérolémie comme un ajustement de deux types de cholestérol, la lipoprotéine de base densité (LDL), communément appelée le « mauvais » cholestérol, et la lipoprotéine de haute densité (HDL), ou « bon » cholestérol. Cette représentation associe l'emploi de statines à la protection cardiaque et postule qu'un taux élevé de LDL est à l'origine de la formation de plaques (des dépôts de lipoprotéine et de débris) sur les parois des artères. L'épaississement des parois (athérosclérose) est relié au blocage des artères puis aux maladies coronariennes ou aux AVC. Inversement, on dit du HDL que c'est un « bon » cholestérol parce qu'il enlève le cholestérol des artères, ce qui réduit l'épaississement des parois. Les médicaments statines sont administrés pour réduire les taux de LDL ainsi que le cholestérol total (CT), et pour augmenter le cholestérol HDL.

Or, ce modèle est en réalité une simplification excessive de processus et d'interactions d'une très grande complexité chez l'être humain. Il serait bon d'avoir une étude

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

multidisciplinaire approfondie examinant les antécédents de ce modèle et son acceptation dans la culture populaire, mais tel n'est pas notre propos.

Le cholestérol et les facteurs de risque des maladies du cœur

Bien qu'il y ait de nombreux facteurs de risque modifiables et non modifiables associés à la maladie cardiovasculaire, dont l'âge, le sexe, le tabac, le régime alimentaire et le poids, les antécédents familiaux, le stress¹⁵ et des facteurs socio-économiques¹⁶, le cholestérol est devenu le facteur de risque le plus important et le plus craint tant chez les femmes que chez les hommes¹⁷, possiblement parce que c'est le facteur le plus facile à modifier.

En revanche, il n'y a pas de pilule contre les effets de la pollution de l'air, qui est un facteur de risque considérable pour les maladies du cœur, surtout chez les femmes. Une étude auprès de quelque 66 000 femmes post-ménopausées dans 36 villes américaines indique qu'il y a une association significative entre la poussière fine et l'apparition d'athérosclérose et de maladies du cœur, à un point tel que pour chaque augmentation de 10 microgrammes par mètre cube de pollution, le risque d'un événement cardiovasculaire augmente de 24 % et le risque de mortalité cardiaque de 76 %. Des chercheurs ont démontré que les femmes sont plus vulnérables aux poussières fines dans la pollution de l'air que les hommes¹⁸.

La réduction de la pollution de l'air est un facteur de risque modifiable, mais cela relève davantage du choix collectif, plus difficile à évaluer et à mettre en œuvre, que d'une intervention, sans compter que les interventions collectives exigent un effort financier soutenu par la collectivité et les individus. Ce n'est pas un facteur que l'on peut réduire tout simplement en distribuant des pilules. La présente étude prend pour acquis que la popularité des statinothérapies repose en partie sur ce fait.

L'intérêt dans la relation entre la cholestérolémie et les maladies cardiovasculaires remonte aux années 1950 et à l'étude de Framingham¹⁹. Cette étude a établi que parmi de nombreux autres facteurs de risque, une cholestérolémie élevée augmentait le risque de maladies du cœur chez les jeunes hommes et ceux d'âge moyen. Toutefois, ces conclusions n'étaient pas valables pour les femmes et les personnes âgées²⁰. De fait, « il y a une corrélation significative entre une cholestérolémie totale élevée et une augmentation du risque de décès d'une maladie du cœur uniquement jusqu'à l'âge de 60 ans... [et] le risque de décès de causes autres que les maladies du cœur *augmente* de façon significative avec une cholestérolémie totale *inférieure* pour les hommes et les femmes après l'âge de 50 ans »²¹.

Pour diverses raisons (sur lesquelles nous reviendrons), la cholestérolémie ne serait plus un facteur de risque parmi tant d'autres, mais plutôt un état virtuel de maladie. L'importance accordée à ce facteur a détourné l'attention des autres facteurs de risque qui sont des indicateurs plus sûrs de maladies²² et de risques cardiovasculaires²³.

La « cholestérolisation » des maladies cardiovasculaires²⁴ – c'est-à-dire, l'accent mis sur un facteur de risque unique – a connu un regain de souffle avec l'élaboration de lignes directrices sur le cholestérol en 2001²⁵. Celles-ci, qui furent mises à jour par le National

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

Cholesterol Education Program (NCEP) de 2004²⁶, préconisèrent la surveillance de la cholestérolémie dès l'âge de 20 ans ainsi que des taux acceptables beaucoup moins élevés qu'auparavant pour la prévention primaire et secondaire de maladies cardiovasculaires chez les femmes et les hommes.

Le recours aux statines pour réduire la cholestérolémie

Au cours de la période 1960 à 1980, une classe de médicaments appelés fibrates a été prescrite pour réduire la cholestérolémie. Toutefois, une étude importante de l'Organisation mondiale de la santé et une autre de l'Université de Helsinki ont conclu que cette méthode de réduction de la cholestérolémie augmentait le risque global de mortalité de 47 % et de 21 % respectivement, en plus d'être associée à un risque élevé de cancer²⁷. Le recours aux hypocholestérolémiants pour réduire la cholestérolémie suscita peu d'intérêt jusqu'en 1987, année de lancement d'une nouvelle classe de médicaments, les statines.

La première statine fut le Mevacor de Merck. Son utilisation fut homologuée par Santé Canada et la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis en 1987. Depuis, six statines additionnelles ont reçu l'autorisation d'être mises en vente au Canada, dont le Baycol qui fut retiré volontairement du marché en 2001 après avoir été associé à au moins 50 décès à l'échelle mondiale attribuables aux rhabdomyolyses, un trouble musculaire très grave et potentiellement mortel.

On estime que chaque jour, trois millions de personnes prennent des statines au Canada²⁸.

Les statines sont les médicaments les plus prescrits au monde. En 2006, 23,6 millions d'ordonnances de statines ont été délivrées au Canada à un coût de 2 milliards (CAN)²⁹. On prévoit une croissance des ventes de statines, qui devraient se situer autour de 30 à 33 milliards de dollars (É.-U.) à l'échelle mondiale en 2007³⁰. Le Lipitor est la préparation pharmaceutique la plus vendue au Canada. Ses ventes mondiales s'élevaient à 12,9 milliards de dollars (É.-U.) en 2005³¹. Si l'on se fonde sur un examen des données de 2006 de six provinces canadiennes (Alberta, Saskatchewan, Ontario, Québec, Nouveau-Brunswick et Nouvelle-Écosse) (voir le tableau 1), un total de 17 749 370 ordonnances pour des statines ont été dispensées au cours de cette année. Environ la moitié de ces ordonnances visaient des femmes de 15 à 75 ans et plus.

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

Tableau 1 : Ordonnances de statines dans six provinces du Canada, 2006³²

Âge	2005 Population féminine*	2006 Ordonnances de statines	Nombre estimé de femmes prenant des statines**	Pourcentage de femmes prenant des statines
15-19	841 722	2 310	266	0,03
20-24	880 746	5 730	659	0,07
25-29	883 087	11 026	1 267	0,14
30-34	893 371	26 133	3 004	0,34
35-39	950 774	62 878	7 227	0,76
40-44	1 108 567	163 991	18 850	1,70
45-49	1 060 069	357 204	41 058	3,87
50-54	932 566	622 480	71 549	7,67
55-59	815 101	899 083	103 343	12,68
60-64	622 327	1 022 355	117 512	18,88
65-69	501 298	1 062 110	122 082	24,35
70-74	450 164	1 130 550	129 948	28,87
75+	969 348	2 747 775	315 836	32,58
Total :	11 103 505	8 381 261***	963 363	8,83

* Comprend toutes les femmes de 15 ans et plus en Alberta, en Saskatchewan, en Ontario, au Québec, au Nouveau-Brunswick et en Nouvelle-Écosse³³.

** Ce nombre a été calculé en faisant la supposition modeste qu'une ordonnance dure six semaines.

*** Les taux pour les groupes d'âge ne correspondent pas au grand total à cause de la présence de personnes dont l'âge n'est pas précisé dans la source de données IMS.

Les statines font partie du groupe de médicaments inhibiteurs HMG CoA-reductase. Elles agissent en bloquant le coenzyme A reductase 3-hydroxy-3-méthylglutaryl (HGM), une enzyme du foie dont le rôle est essentiel aux premières étapes de synthèse du cholestérol.

Toutes les statines réduisent la cholestérolémie, les différences réelles entre les préparations de cette classe de médicaments ayant d'ailleurs été remises en question. Des études récentes ont conclu que bien qu'elles aient des indications différentes (approuvées par Santé Canada pour procurer différents avantages), il n'y a pas beaucoup de différences réelles entre ces préparations³⁴. Ainsi, chez les patients qui ont déjà eu une crise cardiaque, l'incidence d'une autre crise ou de mortalité de n'importe quelle cause est semblable pour cinq marques de statines, à des doses qui réduisaient la cholestérolémie à différents degrés³⁵.

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

Faits saillants de 20 années d'utilisation de statines au Canada :

1987 – Le Mevacor (lovastatine), fabriqué par Merck, est la première statine approuvée par Santé Canada et la FDA.

1988 - 1997 – Le Pravachol (pravastatine), le Zocor (simvastatine), le Lescol (fluvastatine), le Baycol (cerivastatine) et le Lipitor (atorvastatine) sont approuvés par Santé Canada et la FDA. Le Lipitor connaît un succès immédiat, réduisant la cholestérolémie de façon beaucoup plus marquée que les autres statines à l'époque.

2000 – Publication des recommandations canadiennes sur la gestion de la dyslipidémie.

2001 – Publication des lignes directrices sur le cholestérol du National Cholesterol Education Program (NCEP) aux États-Unis.

2001 – Le Baycol est retiré volontairement des marchés canadiens et américains en août suite à son association à des cas mortels de rhabdomyolyse.

2002 – Publication d'un avis clinique aux États-Unis qui lance une alerte au sujet d'un risque accru de myopathie associée à l'emploi de statines chez les personnes âgées, surtout les femmes de plus de 80 ans, de petite taille et frêles³⁶.

2003 – Le Crestor (rosuvastatine), de AstraZeneca, est homologué. Le Crestor réduit la cholestérolémie de façon plus énergique que les autres statines, y compris le Lipitor. Il rapporte 30,7 millions de dollars (CAN) au cours de sa première année sur le marché³⁷.

2003 – Une mise à jour des lignes directrices canadiennes sur le cholestérol préconise une réduction plus énergique de la cholestérolémie.

2004 – La mise à jour des lignes directrices du NCEP préconise une réduction plus énergique de la cholestérolémie.

2004 – Le Zocor Heart Pro est homologué pour distribution à faible dose par les pharmaciens du Royaume-Uni.

Juin et novembre 2004 – Santé Canada publie un avis de santé publique sur le Crestor. L'avis évoque le risque de rhabdomyolyse, notamment chez les Asiatiques³⁸.

2005 – AstraZeneca modifie en profondeur les étiquettes d'avertissement sur le Crestor et diffuse un avis public canadien mettant en garde contre un plus grand nombre d'effets indésirables d'une sévérité accrue³⁹.

Janvier 2005 – Merck demande à la FDA aux États-Unis d'autoriser la vente libre du Mevacor. La demande est refusée.

Mars 2005 – Santé Canada publie un autre avis au sujet du Crestor⁴⁰ prévenant contre la rhabdomyolyse, particulièrement chez les patients asiatiques. L'avis recommande l'administration de la dose la plus faible possible.

Juillet 2005 – Santé Canada publie un avis sur toutes les statines déclarant que tous les fabricants de médicaments hypocholestérolémiantes doivent mettre à jour leurs renseignements sur le risque de rhabdomyolyse. L'avis indique également que les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer ne doivent pas prendre de statines sans consulter leur médecin⁴¹.

Nous n'avons pas connaissance d'études sur l'impact des avis de Santé Canada sur les décisions entourant les ordonnances de statines. Selon une étude américaine sur les habitudes de prescription, il est courant de prescrire des statines pour des indications qui vont au delà des lignes directrices⁴², ce qui peut porter à croire que ces avis ne pèsent pas lourd dans les décisions de prescrire des statines.

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

B. Évaluation des avantages

Réduction de la cholestérolémie chez les femmes

En 2003, l'agence américaine qui passe en revue la qualité des études sur les soins de santé a publié un rapport sur les femmes et les maladies du cœur déclarant qu'il n'y avait pas de preuve suffisante pour établir que la réduction des taux de lipides, peu importe la méthode utilisée, réduisait le risque de crise cardiaque ou d'AVC chez les femmes, les femmes ayant été sous-représentées dans les essais⁴³. D'autres études (décrites ci-dessous) ont conclu qu'une cholestérolémie basse, surtout chez les femmes de plus de 50 ans, était associée à une incidence plus élevée de cancer et de mort prématuré.

Selon une étude américaine, une cholestérolémie élevée chez les femmes n'est pas un facteur de risque statistiquement significatif de mort cardiaque subite. Le tabagisme, par contre, est un des indicateurs les plus importants de mort cardiaque subite chez les femmes⁴⁴.

Une étude prospective auprès de personnes âgées en Italie a conclu que les femmes âgées ne retireraient aucun avantage d'un faible taux de cholestérol LDL. Chez 1 887 femmes (âge moyen de 73 ans), un taux de cholestérol LDL élevé était en fait associé à une grande longévité et à moins d'événements cardiaques au cours des 11 années de l'étude, soit deux fois plus longtemps que la plupart des essais cliniques de médicaments⁴⁵.

Une étude autrichienne (également prospective), qui a comparé la cholestérolémie et les résultats pour la santé chez plus de 80 000 femmes et 67 000 hommes au cours d'une période de 15 ans, a conclu qu'une cholestérolémie élevée chez les femmes de plus de 50 ans n'était pas un indicateur de problèmes cardiovasculaires ou d'AVC, mais qu'elle l'était pour les femmes de moins de 50 ans. Cette étude a confirmé cinq études précédentes (dont l'étude de Framingham) qui avaient conclu qu'une cholestérolémie élevée n'était pas un indicateur fiable de problèmes cardiovasculaires chez les femmes âgées (ainsi que chez les hommes). Une cholestérolémie basse après 60 ans était associée à une incidence plus élevée de mortalité attribuable au cancer, à une maladie du foie et à une maladie mentale. Les chercheurs, qui avaient intitulé leur rapport « Ève n'est pas comme Adam et voici pourquoi », ont conclu que leurs recherches avaient contribué au grand nombre d'études indiquant que les femmes sont physiologiquement et sociologiquement différentes des hommes et que les études doivent tenir compte des deux catégories de différences⁴⁶.

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

Prévention primaire et secondaire

Ce mémoire utilise deux expressions pour décrire le risque de maladies du cœur et d'AVC chez les femmes et l'utilité préventive des stratégies d'intervention à base d'hypocholestérolémiants.

L'expression *prévention primaire* désigne une population de personnes sans cardiopathie établie qui est néanmoins considérée comme étant à risque de développer une cardiopathie ou un AVC. Ces risques, habituellement décrits comme étant faibles, moyens ou élevés, se trouvent dans les directives aux médecins visant à orienter le traitement ainsi que dans les diverses publicités et campagnes de sensibilisation. La majorité des hypocholestérolémiants (statines) prescrits au Canada servent à la prévention primaire.

L'expression *prévention secondaire* désigne une population de personnes qui ont des problèmes cardiaques connus, qui ont eu un infarctus, un AVC, une angine instable ou un blocage vasculaire quelconque. Ces personnes ont un risque manifestement plus élevé que celles en prévention primaire.

Les essais de médicaments décrits ci-dessous sont habituellement classés en essais de prévention primaire ou secondaire. Comme certains essais et certaines méta-analyses estompent cette distinction, il faut être particulièrement aux aguets d'anomalies statistiques qui surestiment les bienfaits des hypocholestérolémiants. (Abramson et Wright, 2007)

Les femmes et les essais cliniques : une méta-analyse de Walsh et Pignone

Un des examens les plus approfondis des femmes et des essais cliniques de statines a été entrepris en 2004 par Walsh et Pignone⁴⁷. Cette méta-analyse a évalué les données de tous les essais cliniques significatifs de médicaments hypocholestérolémiants (tant les préparations à base de statine que celles sans) et les femmes. Comme ce fut les cas des analyses précédentes, les auteurs ont constaté qu'il y avait peu de preuves et que l'on négligeait de désagréger les données sur les femmes dans les principaux essais⁴⁸.

Cette étude de plus de 1 500 publications a révélé que les femmes ne figuraient que dans 21 essais cliniques sur la réduction de la cholestérolémie et que seulement neuf de ces essais avaient publié leurs résultats selon le sexe. Environ deux tiers des femmes provenaient de seulement deux études, HPS et ALL-HAT, essais qui ont depuis été contestés (voir ci-dessous). Walsh et Pignone ont contacté les auteurs des études et ont pu obtenir certaines données additionnelles non publiées.

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

Tableau 2 : Présence de femmes dans les essais cliniques de statines pour la prévention primaire (basé sur Walsh et Pignone)⁴⁹

Essai/Date	Nombre de femmes	Nombre de participants	Pourcentage de femmes	Âge moyen des femmes
ACAPS 1992 à 1994	445	919	48 %	61
AFCAPS/TexCAPS 1998 à 2001	997	6 605	15 %	62
HPS 2002 à 2003	1 816	5 963	30 %	n.d.
ALLHAT 2002	5 051	10 355	49 %	n.d.
ASCOT 2003	1 942	10 305	19 %	n.d.
TOTAL	10 251	34 147	30 %	-

L'analyse de Walsh et Pignone a constaté qu'il n'y avait pas de raisons fondées sur des preuves de qualité élevée pour justifier le recours à une statinothérapie chez les femmes sans cardiopathie connue (prévention primaire) et que les preuves existantes ne démontraient pas que la réduction de la cholestérolémie réduisait la mortalité. Elle conclut :

Chez les femmes sans maladie cardiovasculaire, la réduction des lipides *n'a pas d'effet sur la mortalité totale ou les coronopathies*. Il est possible que la réduction de lipides puisse diminuer l'incidence de coronopathies, mais *les preuves actuelles sont insuffisantes pour être concluantes* (c'est nous qui soulignons)⁵⁰.

Ils observent que comme les femmes ont à priori un risque moins élevé de maladie cardiovasculaire que les hommes, peu importe l'âge, le nombre de femmes qu'il faudrait traiter pour empêcher une crise coronaire est le double du nombre d'hommes, soit 140 femmes par année en prévention primaire⁵¹.

Évaluations précédentes des avantages de la prévention primaire chez les femmes

Il est de toute première importance d'évaluer la validité des essais de prévention primaire et leur utilisation pour justifier les prescriptions aux femmes parce que 75 % des femmes qui prennent des statines le font en guise de prévention primaire⁵².

En plus des travaux de Walsh et Pignone, d'autres études ont soulevé des doutes sur l'utilisation de statines pour la prévention primaire chez les femmes, dont notamment l'examen des essais de prévention primaire^a de la Therapeutics Initiative⁵³, qui a examiné

^a Ces essais comprennent PROSPER, ALLHAT-LLT, ASCOTT-LLA, AFCAPS, mais ne comprennent pas WOSCOPS (aucune femme dans la population à l'étude). (Therapeutics Initiative. « Do statins have a role in primary prevention? » *Therapeutics Letter* 48. 2003.

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

un total de 10 990 femmes. Cette vue d'ensemble a également conclu qu'il n'y avait pas de preuves qu'une thérapie aux statines réduisait les événements cardiovasculaires chez les femmes.

Une analyse détaillée de l'essai clinique de prévention primaire ALLHAT⁵⁴, qui comprenait des hommes et des femmes choisis pour réduire leur cholestérolémie conformément aux lignes directrices américaines de 2001 sur les statinothérapies⁵⁵, n'a pas constaté d'avantages au plan d'une diminution générale de la mortalité chez les femmes et les hommes ni chez les personnes âgées, avec ou sans maladies du cœur⁵⁶.

De plus, l'analyse évoque la difficulté d'extrapoler aux femmes les avantages d'essais centrés sur les hommes. Ainsi, un des essais clés de prévention primaire cités par les auteurs des lignes directrices américaines en tant que preuve des avantages pour les femmes ne contenait pas, en réalité, de femmes (WOSCOPS)⁵⁷.

La prévention primaire et l'hypothèse « moins, c'est mieux »

Suite à la publication de l'analyse de Walsh et Pignone, de nouvelles études et une nouvelle statine (le Crestor) parurent qui associèrent les prétendus avantages des statines à dose élevée à une stratégie de « réduction énergique des lipides ». Cette stratégie était fondée sur les résultats de l'essai PROVE-IT, qui avait comparé diverses statines à diverses doses⁵⁸. Les médias, les annonceurs et de nombreux médecins affirmèrent alors que cette étude, entre autres, démontrait les avantages de taux très bas de LDL en prévention primaire. La publicité pour le Crestor qui venait alors d'être lancé comportait de grandes flèches recourbées vers le bas et répétait sans cesse que « tout est une question de chiffres ».

De plus, les lignes directrices largement répandues du NCEP américain de 2004 recommandaient une réduction énergique des lipides comme mesure de prévention primaire chez les femmes. Toutefois, des examens minutieux récents des études scientifiques à l'origine des lignes directrices influentes du NCEP de 2004 soulèvent de nombreux doutes⁵⁹ quant à l'utilité des interventions énergiques.

En 2006, Hayward et collègues publièrent une étude de la stratégie de prévention primaire de réduction de la cholestérolémie en examinant toutes les preuves médicales publiées qui furent utilisées pour démontrer les avantages d'une cholestérolémie LDL ultra-basse⁶⁰. Cette méta-analyse (les données des femmes n'étaient pas regroupées) a conclu qu'au chapitre de la prévention primaire chez les personnes à risque élevé, les preuves à l'origine des lignes directrices américaines ne justifiaient pas la déclaration de 2004 « ...que pour chaque réduction de 1 % des taux LDL-C [cholestérol à lipoprotéines à basse densité], le risque relatif de coronaropathies majeures est réduit d'environ 1 %⁶¹ ».

Malgré la croyance généralisée qu'il existe une corrélation mathématique simple entre la réduction du cholestérol à lipoprotéines à basse densité et une diminution équivalente du risque pour les patients, Hayward et collègues ont constaté qu'aucune étude n'était de qualité suffisante pour démontrer cette hypothèse. Ils affirment que « ...les preuves cliniques actuelles ne démontrent pas que le titrage du traitement des lipides dans le but

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

d'arriver aux cholestérolémies proposées était bénéfique ou sécuritaire⁶². » Ils observent qu'il est très difficile d'atteindre ces objectifs et que les risques d'effets indésirables graves augmentent.

Une autre étude de 2006 a également examiné la réduction du taux de lipide pour la prévention primaire chez les gens ayant un risque modéré à modérément élevé. Les travaux de recherche de Thavendiranathan et collègues⁶³ (qui ne regroupent pas les données pour les femmes) a constaté que l'utilisation de statines avait contribué à une réduction de 1,7 % du risque de crises cardiaques non mortelles, d'AVC, d'angioplasties et de pontages au cours d'une période de 4,3 années, et aucune diminution du taux de mortalité générale, ni du nombre de décès attribuables à des problèmes coronaires.

Si nous convenons que ces études démontrent que la proposition « moins, c'est mieux » n'est pas basée sur des preuves en prévention primaire, nous devons en conclure qu'il y a urgence à réévaluer ce message pour les femmes⁶⁴.

Les femmes et les essais de prévention secondaire

Dans leur vue d'ensemble, Walsh et Pignone⁶⁵ ont relevé cinq essais cliniques de statines pour la prévention secondaire contenant des renseignements sur les femmes.

Tableau 3 : Présence de femmes dans les essais de statines pour la prévention secondaire (basé sur Walsh et Pignone)

Essai / Date	Nombre de femmes	Nombre de participants	Pourcentage de femmes	Âge moyen des femmes
4S 1994 à 1997	827	4 444	19 %	61
PLAC11 1995	22	151	15 %	n.d.
CARE 1996 à 1999	576	4 159	14 %	61
LIPID 1998 à 2003	1 516	9 014	17 %	62
HPS 2002 à 2003	3 266	14 573	22 %	n.d.
TOTAL	6 207	32 341	19 %	

Seulement trois de ces essais ont publié des données au sujet de la mortalité, toutes causes confondues (4S, PLAC11, LIPID). Ces trois essais ne démontrent pas que les statines réduisent la mortalité globale. Le groupe qui a reçu des statines était composé de 1 173 femmes, dont 102 sont mortes. Il y a eu 103 décès dans le groupe comparatif de 1 192 femmes. Toutefois, les données publiées dans ces études, exception faite de l'étude HPS (qui comprend environ la moitié des femmes), indiquent que le nombre de décès attribuables aux coronaropathies a diminué chez les personnes qui prenaient des statines. Walsh et Pignone lancent un appel en faveur de la publication de données sur les

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

maladies du cœur afin que l'on puisse mieux comprendre le lien entre la réduction de la cholestérolémie et la mortalité.

Cette méta-analyse a constaté une réduction des événements chez les femmes qui avaient des problèmes cardiovasculaires connus (prévention secondaire). Il faudrait traiter vingt-six femmes pendant un an pour empêcher un événement.

La conclusion de Walsh et Pignone ?

Pour les femmes ayant une affection cardiovasculaire connue, le traitement de l'hyperlipidémie [cholestérolémie élevée] est efficace pour réduire les coronaropathies, les décès attribuables aux coronaropathies, l'infarctus du myocarde n'entraînant pas la mort et la revascularisation, mais il n'a aucun effet sur la mortalité totale⁶⁶.

Comme en prévention primaire, bon nombre de ces essais cliniques ne divulguent pas leurs données sur tous les effets indésirables ni sur la mortalité, toutes causes confondues. Il faut tenir compte de ce fait si l'on veut comprendre les avantages démontrés par les essais auprès de personnes qui ont déjà des problèmes cardiaques.

L'évaluation d'Abramson⁶⁷ de trois essais de prévention secondaire comportant des femmes a constaté que les essais 4S (1994-1997) et CARE (1996-1999) font également état d'une réduction des coronaropathies chez les femmes qui prenaient une statine mais non d'une réduction du nombre global de décès. Le troisième essai, LIPID (1998-2003), n'a pas démontré de diminution statistiquement significative des coronaropathies.

En général, Abramson a constaté que les bienfaits pour les femmes ayant une maladie du cœur quelconque étaient marginaux. Sur une période d'environ cinq ans, le taux d'événements cardiaques est passé de 17,92 % à 14,06 %⁶⁸ ou environ 0,8 % par année. L'utilisation de statines n'est pas associée à la prévention de décès prématuré, peu importe la cause⁶⁹.

Quant aux avantages de la réduction du cholestérol et du recours aux statines au plan de la mortalité générale chez les femmes, Walsh et Pignone concluent :
« Dans le cas des essais déclarant la mortalité totale^b, la réduction des lipides ne semble pas avoir d'effet bénéfique chez les femmes avec ou sans maladie cardiovasculaire au cours des 2,8 à 6 ans que durèrent les essais cliniques disponibles à l'étude, bien qu'il soit possible qu'un suivi de plus longue durée puisse constater une réduction de la mortalité⁷⁰. »

^b Certains essais ne déclarent pas la mortalité totale, uniquement les décès reliés à une maladie du cœur.

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

Les femmes âgées et les essais

Une analyse prudente est nécessaire pour évaluer les supposés avantages des statines pour les personnes âgées. Ainsi, le célèbre projet de recherche à long terme de Framingham a été cité par les auteurs des lignes directrices américaines pour soutenir la notion qu'une cholestérolémie élevée est un facteur de risque majeur chez les personnes de plus de 70 ans. Or, l'étude de Framingham affirme au contraire que les médecins doivent faire preuve de prudence en matière de réduction du cholestérol chez les hommes et les femmes qui ont plus de 65 ans, surtout en l'absence d'essais cliniques démontrant des effets bénéfiques⁷¹.

En 2002, l'essai clinique PROSPER s'est intéressé aux personnes âgées à risque élevé (prévention primaire) ainsi qu'à des gens de plus de 70 ans qui avaient déjà une forme de maladie du cœur (prévention secondaire)⁷². L'étude, qui a porté sur environ 3 000 femmes et 2 500 hommes, a démontré qu'au cours des trois années que dura l'essai clinique, le nombre de décès toutes causes confondues chez les hommes et les femmes était le même chez les gens qui avaient pris un placebo (306 personnes, 10,5 %) ou une statine (298 personnes, 10,3 %)⁷³. Aucune réduction statistiquement significative des événements cardiaques n'a été observée chez les hommes ou les femmes⁷⁴.

Les résultats publiés de l'essai clinique PROSPER ne permettent pas d'établir le taux de mortalité chez les femmes, toutes causes confondues. La déclaration des événements cardiaques brouille les cartes, assimilant les décès et les autres événements. Ces données combinées ne font d'ailleurs pas non plus état d'un avantage quelconque^c. Par conséquent, cet essai clinique n'a établi aucun effet apparent sur la morbidité ou la mortalité des femmes de plus de 65 ans.

Interprétation de la « mortalité » et des « événements »

Un mot pour expliquer pourquoi nous utilisons les données sur la mortalité et les événements pour déterminer les bienfaits ou les torts d'une statinothérapie. Dans la déclaration de leurs résultats, les essais cliniques font habituellement état d'événements du genre infarctus du myocarde, angine instable, mort cardiaque subite, revascularisation coronaire (p. ex. pontage, angioplastie) et AVC. Les analystes des essais cliniques de statine préfèrent utiliser la mortalité parce que c'est un indicateur non équivoque : le médicament prolonge ou non la vie. Or, ces données ne sont pas toujours connues parce que bon nombre des essais analysés n'ont pas publié leurs données sur la mortalité toutes causes confondues, d'où l'expression « pour les essais déclarant une mortalité totale » dans la méta-analyse de Walsh et Pignone dont il a été question. Des études critiques ont décrit les problèmes évidents soulevés par les essais qui démontrent une diminution de décès coronaires, mais non une diminution globale de la mortalité. Autrement dit, la baisse de mortalité attribuable à des crises cardiaques ou des AVC a-t-elle été annulée par un nombre correspondant de décès ou même par une augmentation du nombre de décès attribuables à d'autres causes? Il faut également voir le manque d'amélioration de la

^c La figure 3, Shepard et al, 2002 : 1627, démontre que 186 (12,22 %) femmes exposées aux statines sont mortes de coronaropathies ou ont eu un infarctus du myocarde non mortel ainsi que des AVC mortels et non mortels. Le groupe comparatif a eu 194 événements semblables (12,89 %).

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

mortalité générale dans certains essais à la lumière des rapports qui font état d'une diminution des événements cardiaques. Or, un tel calcul exige des recherches beaucoup plus fines. Les données des essais qui ont été publiées ne nous permettent pas d'interpréter le vécu des crises cardiaques et des AVC. Faut-il supposer que tous ces événements sont graves ou invalidants à court terme et à long terme? Les risques possibles d'effets indésirables suite à la consommation quotidienne de statines pendant toute la vie sont-ils compensés par les avantages entraînés par la réduction des événements cardiaques et des AVC? Nous n'avons pas pu trouver d'études qui se sont penchées sur ces questions de comparaison de la qualité de vie.

C. Évaluation de l'innocuité

Les statines sont souvent décrites comme étant « tellement sans danger qu'elles devraient être dans l'eau potable⁷⁵ ». L'évaluation de l'innocuité des statinothérapies chez les femmes est exceptionnellement difficile. Très peu d'études ont pris comme point de départ une approche différenciée selon le sexe. Le groupe de travail sur l'évaluation de l'innocuité des statines de 2005 de la National Lipid Association des États-Unis est un exemple de cette incapacité de reconnaître les différences selon le sexe. Ce groupe de travail a publié un rapport de 97 pages en plusieurs parties basées sur un examen de centaines d'études d'événements indésirables dans les muscles, le foie et les reins ainsi que de nature cognitive. Le projet n'a pas regroupé les données pour les femmes ni évaluer d'études traitant des effets indésirables propres aux femmes⁷⁶.

Notre survol portera sur ce que nous appelons les **enjeux critiques** pour les femmes et attire l'attention sur les domaines où il est urgent de procéder à des études plus poussées.

Non-disponibilité de données sur les effets indésirables graves des essais cliniques

Toute recherche sur l'innocuité des statines chez les femmes doit être mise dans le contexte d'une évaluation globale de la sécurité de la population générale. Toutefois, cela s'est avéré très difficile, comme nous l'avons indiqué précédemment, à cause des habitudes de publication de données des grands essais cliniques de médicaments.

Au Canada, les essais cliniques sont tenus par la loi de recueillir des données au sujet des réactions indésirables graves. Une réaction indésirable grave est définie comme « une réaction qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort⁷⁷. »

Des analystes ont fait remarquer que seulement deux des 14 essais cliniques clés de médicaments à base de statines ont publié toutes leurs données sur les effets indésirables graves⁷⁸. Il est important de noter que ces « données sont rassemblées mais elles n'ont pas été publiées ou divulguées à des chercheurs malgré de nombreuses demandes à cet effet⁷⁹. »

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

Cette non-divulgateion complète de tous les effets indésirables avait été constatée dans une analyse antérieure des essais cliniques de statines et d'hypocholestérolémiantes par Law et collègues⁸⁰. Cette étude avait examiné 164 essais cliniques et constaté que seulement 48 d'entre eux avaient divulgué des renseignements sur les participants qui avaient eu un symptôme indésirable ou plus.

Par conséquent, les analystes ont été obligés de se fier aux statistiques sur la mortalité, tel qu'indiqué précédemment, pour établir un indicateur uniforme et représentatif du tort, mais il est clair que ces statistiques sur la mortalité cachent quelque chose. Tout calcul des avantages d'une utilisation à vie de statines ne peut être entrepris sans une divulgation complète des données sur les effets indésirables tant chez les femmes que chez les hommes de tout âge.

Événements indésirables après la mise en marché

Depuis 2004, D^{re} Beatrice Golomb et ses collègues de UC San Diego compilent des renseignements sur les résultats reliés aux statines, dont des problèmes de cognition, d'humeur et de comportement (violence et agression). Leurs travaux ont trouvé des associations entre le comportement agressif et l'utilisation de statines qui n'ont pas été relevés dans les essais cliniques, ceux-ci n'ayant pas été conçus pour détecter les effets sur la qualité de vie autres qu'au plan cardiaque⁸¹. Elle a constaté que certains utilisateurs de statines qui avaient des problèmes d'humeur et de mémoire avaient également des problèmes et des faiblesses musculaires⁸². Ces chercheurs estiment que les essais cliniques peuvent signaler des effets indésirables chez un maximum de 7 % des sujets, contrairement à leurs travaux qui indiquent que les effets indésirables des statines se manifesteraient plutôt chez 15 % des sujets⁸³.

« Un effet inquiétant inexplicé est l'équivalent d'un feu de circulation jaune : c'est un signal qu'il faut procéder avec prudence et qu'il faut être prêt à arrêter. Si le patient pense que le médicament a causé le problème, c'est le plus souvent le cas. Il faut se faire une habitude de consulter les patients⁸⁴. »

D^r Andrew Herxheimer

On retrouve sur Internet de nombreux groupes d'anciens utilisateurs et utilisatrices de statines et de leurs partenaires qui déclarent que leurs expériences ont entraîné des déficiences cognitives et de mémoire dont l'amnésie, des épisodes de dépression, des problèmes d'humeur, notamment une irritabilité extrême, une neuropathie périphérique, des douleurs musculaires et une intolérance à l'exercice, une faiblesse et la fatigue, des problèmes de glycémie et le dévoilement de conditions génétiques sous-jacentes (comme la maladie de Parkinson) qui sont invalidantes ou qui transforment la vie.

Un aperçu de 86 pages compilé par Hope⁸⁵ recense les événements indésirables publiés par les fabricants de statines dans leurs monographies et leurs sites Web, par les sites Web de patients et dans les groupes de discussion, en plus de proposer une bibliographie approfondie d'études parues dans des revues médicales. Cette étude bibliographique fait état des affections suivantes : lésions des nerfs; douleur et fatigue chronique; déficiences cognitives, dont des problèmes de mémoire; problèmes des articulations et des muscles;

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

rhabdomyolyse; affections des reins et du foie; symptômes semblables au lupus; extrême irritabilité et comportement violent; dépression et infection du système immunitaire; dysfonction érectile; anomalies congénitales; et cancer.

Événement indésirable : Toute occurrence médicale fâcheuse pouvant survenir au cours d'un traitement pharmaceutique mais qui n'a pas nécessairement une relation causale avec ce traitement⁸⁶.

Effet indésirable : Toute conséquence indésirable d'une procédure ou d'un régime préventif, diagnostic ou thérapeutique⁸⁷.

Déclaration des effets indésirables aux statines

Au Canada, toutes les réactions indésirables suspectes, y compris les réactions indésirables graves, sont recueillies et surveillées par le Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM). Les effets indésirables sont déclarés volontairement au Système canadien d'information sur les effets indésirables des médicaments (CADRIS) par les professionnels de la santé et les consommateurs. Les laboratoires pharmaceutiques ont l'obligation de déclarer les réactions indésirables graves en vertu de la Loi sur les aliments et drogues et de ses règlements d'application.

On estime qu'en 1999 au Canada, de 3 % à 5 % des effets indésirables ont été déclarés⁸⁸. Aux États-Unis, certains chercheurs maintiennent qu'environ 1 % des effets indésirables sont déclarés⁸⁹. La déclaration volontaire des effets indésirables est peu fiable. De plus, l'absence de spécificité dans la description de l'effet ou des mécanismes à l'origine de l'effet indésirable rend difficile l'interprétation des relations causales entre les effets indésirables dans la base de données et les incidents réels. Il faut donc examiner avec prudence les données du tableau 4, qui sous-représentent la réalité.

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

Tableau 4 : Données du Système canadien d'information sur les effets indésirables (EI) des médicaments (le 25 novembre 2006)

	Lipitor	Crestor	Mevacor	Pravachol	Lescol	Zocor	Baycol*	Total
Total d'EI**	3 163	547	302	535	111	967	193	5 818
Total d'EI chez les femmes	1 426	255	160	244	57	451	97	2 690
EI, femmes de 0 à 50 ans	178	47	9	6	1	43	7	291
EI, femmes de 51 à 65 ans	505	114	19	16	8	151	29	842
EI, femmes de 66 à 99 ans	628	94	25	31	10	207	43	1 038
Mortalité totale***	122	7	8	19	1	32	6	195
Mortalité totale, femmes***	51	1	3	8	0	16	3	82

*Le Baycol a été retiré du marché en 2001 parce qu'il a été lié à des cas mortels de rhabdomyolyse, dont au moins un cas au Canada.

**La base de données ne permet pas de différencier entre les résultats graves et non graves.

***La désignation de cette zone de la base de données est « Décès pouvant être lié au médicament ».

Selon cette base de données, il y a eu presque 6 000 effets indésirables possibles reliés aux statines au Canada. Environ la moitié de ces réactions ont eu lieu chez des femmes. Il y a 195 entrées dans la base de données dans la catégorie « Décès pouvant être lié au médicament », et 42 % de ces cas sont des femmes.

Événements indésirables propres aux femmes : questions devant faire l'objet d'études

a) Intolérance à l'exercice

Des études sur l'exercice, le régime alimentaire et la désaccoutumance au tabac indiquent que ces activités devaient de loin la réduction du cholestérol dans la protection des femmes contre les maladies du cœur et les AVC, surtout lorsque le médecin conseille ses patients⁹⁰. L'efficacité de telles interventions non médicamenteuses dans le traitement du diabète de type 2, un facteur important de risque de maladies du cœur et d'AVC, est supérieure aux thérapies médicamenteuses à base de statines⁹¹.

Comme l'exercice est un élément important de la santé cardiaque chez les femmes, la possibilité que les statines puissent causer des problèmes musculaires et déclencher une intolérance à l'exercice revêt une importance capitale. Une comparaison d'une statinothérapie et de l'exercice léger au cours d'une période d'un an chez des diabétiques révèle que les statines ont empêché un décès chez 250 diabétiques, tandis que le fait de marcher aux moins deux heures par semaine a empêché quatre décès chez des diabétiques jusqu'alors inactifs⁹².

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

Il existe un grand nombre d'études sur les troubles musculaires et les statinothérapies, mais très peu d'entre elles examinent spécifiquement les femmes. L'examen de Tomlinson et Mangione des problèmes musculaires (myopathie) et des faiblesses provoqués par les statines suggère que les femmes peuvent être particulièrement à risque⁹³. Les auteurs se demandent s'il n'y a pas lieu de contre-indiquer l'exercice aux personnes affaiblies par une exposition aux statines⁹⁴. Ils décrivent des sujets affaiblis par les statines présentant des conditions qui minent les activités courantes, dont des problèmes d'équilibre, une neuropathie périphérique à l'origine de faiblesse des mains et de problèmes de poigne, la difficulté de naviguer des marches ou de se lever lorsqu'on est assis sans utiliser ses bras pour s'aider et des douleurs aux jambes. Des études récentes sont venues étayer la conclusion que les statines nuisent à l'exercice, révélant qu'il est possible que le nombre de consommateurs qui éprouvent « une fatigue musculaire, des faiblesses, des douleurs et des crampes attribuables à une statinothérapie, et qui ne sont peut-être pas pris au sérieux par le patient et le médecin⁹⁵ » serait de l'ordre de 25 %.

Le seul traitement connu pour une myopathie provoquée par les statines est l'arrêt de cette thérapie⁹⁶. Une étude de Needham et collègues⁹⁷, entre autres, suggère que l'interruption de la thérapie ne résout pas toujours l'affaiblissement lorsqu'une myopathie du système immunitaire a été déclenchée. D'autres études suggèrent que l'exposition aux statines peut démasquer des désordres génétiques sous-jacents et contribuer à la persistance de problèmes musculaires après la fin de l'exposition aux statines⁹⁸. La vulnérabilité à la maladie de Parkinson en est un exemple. Une étude hollandaise d'une durée de neuf ans a constaté que les femmes de plus de 55 ans qui avaient une cholestérolémie élevée semblaient être moins à risque de développer la maladie de Parkinson⁹⁹. Des études prospectives à grande échelle sont en cours aux États-Unis pour tenter d'élucider les associations possibles entre l'exposition aux statines et la maladie de Parkinson¹⁰⁰.

b) Les femmes et le cancer

Tel qu'indiqué précédemment pour d'autres hypocholestérolémiants comme les fibrates, il y a des antécédents pour une association entre les hypocholestérolémiants et le cancer. Les études animales de Newman et collègues ont conclu que tous les hypocholestérolémiants des catégories des fibrates et des statines causent le cancer chez les rongeurs « ...à des doses qui s'approchent de celles administrées aux humains¹⁰¹ ». Thomas et Huley reconnaissent que les extrapolations à partir des études animales peuvent être controversées, mais concluent que « des études suggèrent que l'utilisation préventive à long terme de ces médicaments en l'absence de maladies artérielles est à éviter¹⁰² ».

Notre examen de trois méta-analyses qui évaluent l'exposition aux statines et le risque de cancer a révélé les problèmes suivants : 1) non-déclaration des données sur le cancer dans les essais cliniques à grande échelle; 2) réunion des incidents et des décès en tant qu'événements ou déclaration inégale de l'un ou l'autre; 3) exclusion d'un grand nombre de femmes de l'analyse pour des raisons d'uniformisation, c.-à-d., inclusion différentielle des nouveaux cancers et des cancers différentiels; 4) non-regroupement des cancers selon

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

le sexe; 5) cancer du sein uniquement pour les femmes; 6) inquiétudes au sujet de la sous-représentation des femmes dans ces méta-analyses.

Ainsi :

- L'examen par Dale et collègues de 26 essais cliniques est basé sur une population de 27 % de femmes et ne comprend que cinq essais avec des données sur le cancer du sein. Leur méthodologie a réduit davantage l'ensemble de données sur les femmes en excluant l'étude ALLHAT (comprenant presque 5 000 femmes) dans leur calcul de l'incidence du cancer. Cet examen a révélé un excédent non statistiquement significatif de 33 % de cancers du sein dans la population exposée aux statines.
- En 2006, une méta-analyse d'essais de prévention primaire par Thavendiranathan et collègues a constaté que seulement trois des sept grands essais cliniques examinés avaient publié toutes leurs données sur le cancer.
- Ces deux méta-analyses conseillent la prudence, étant donné la courte durée des essais de statines et la longue période de latence de la plupart des cancers.
- La méta-analyse de 14 essais clés de statines de Cholesterol Treatment Trialists (CCT) réalisée par Bagnett et ses collègues¹⁰³ n'a également pas publié toutes ses données sur le cancer. Elle a publié les données de la première incidence d'un cancer non mortel, mais elle ne comprend pas les décès attribuables à une rechute du cancer¹⁰⁴. Dans la figure 8¹⁰⁵, les chercheurs font état d'un excédent non statistiquement significatif de cancer du sein avec la réduction de la cholestérolémie, mais dans une note de bas de page, ils indiquent que les données de l'essai ASCOT-LLA, qui comprend près de 2 000 femmes (9 % des femmes des 14 essais) ont été exclues parce qu'elles ne portaient que sur les cancers mortels.

Il n'est pas possible de faire une véritable analyse selon les sexes du risque de cancer à partir de ces méta-analyses parce que les essais sur lesquels ils sont basés n'ont pas divulgué toutes les informations pertinentes et parce que les six types de cancer évalués n'ont pas été groupés selon les sexes.

c) Cancer du sein

La question du cancer du sein et de l'exposition aux statines est spécifique aux femmes. Toutefois, les problèmes décrits précédemment font qu'il est très difficile de faire des recherches sur cette question cruciale. Une association possible entre le cancer du sein et l'exposition aux statines est apparue dans le cadre de deux essais :

- L'étude PROSPER¹⁰⁶ (personnes de 70 ans et plus) a signalé une augmentation globale statistiquement significative de 25 % de nouveaux cancers, bien qu'elle n'ait pas publié de données sur la récurrence des cancers ou les décès. Il y avait plus de premiers diagnostics de cancers du sein dans le groupe exposé aux statines que dans le groupe comparatif, soit 18 dans le premier groupe et 11 dans le groupe comparatif¹⁰⁷.
- L'étude CARE¹⁰⁸, qui comprenait des femmes plus jeunes (moyenne d'âge de 61), a signalé une augmentation par douze statistiquement significative dans

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

l'incidence de cancer du sein chez les consommatrices de statines par rapport au groupe comparatif.

Une méta-analyse du cancer du sein dans sept essais cliniques et neuf études par observation réalisée en 2005 par Bonovas et collègues¹⁰⁹ s'est demandé si l'exposition aux statines améliorait la protection contre le cancer du sein ou en augmentait le risque. L'étude a conclu que l'effet était neutre. Elle a évalué la mortalité des cas de cancer du sein et des cancers du sein non mortels diagnostiqués au cours des essais. Elle ne fait aucunement mention des problèmes analytiques entourant l'uniformisation des déclarations et de la terminologie comme l'ont fait les méta-analyses subséquentes de tous les types de cancer, bien qu'elle ait exclu l'étude PROSPER de son analyse sans expliquer pourquoi. Comme l'ont fait les autres méta-analyses dont il a été question précédemment, Bonovas et ses collègues recommandent la prudence à cause de la longue période de latence du cancer et des périodes relativement courtes de suivi après les essais cliniques.

En général, les données des essais cliniques sur les femmes et le cancer du sein sont un signal critique d'un besoin d'analyses additionnelles qui ne peuvent être significatives que si tous les essais publient tous les éléments de données sur le cancer du sein, dont l'incidence, la récurrence et les décès.

d) Les statines et l'emploi concomitant de médicaments hormonaux

Les effets combinés des statines et d'une hormonothérapie ou des contraceptifs oraux sont une autre question qui préoccupe les femmes. Ce domaine n'a pas fait l'objet de beaucoup d'études, surtout en ce qui a trait à tous les cancers, dont le cancer du sein.

L'hormonothérapie et les statines

Une hormonothérapie réduit la cholestérolémie. Avant 2002, on conseillait l'emploi concomitant de statines avec une hormonothérapie^d. Par exemple, dans une « Mise au point pour les femmes » en 1997, Davidson et ses co-auteurs discutent en termes positifs des avantages d'une « thérapie combinée¹¹⁰ ». Ils avaient pris comme point de départ que la réduction de la cholestérolémie chez les femmes post-ménopausées procurait incontestablement une protection pour le cœur, et que l'hormonothérapie avait des effets bénéfiques à cet effet. D'autres études au cours de cette même période ont également fait l'éloge de l'utilisation simultanée de statines et d'hormonothérapie pour améliorer la cholestérolémie^e.

^d Rossouw cité dans Jacques, E. (Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: Review Article, *Current Opinion in Lipidology*. 1999, 10(5): 429- 434) note les « effets bien connus sur le cholestérol LDL, le cholestérol HDL et les triglycérides chez les femmes ». Voir également Baal V. M. et al (Cardiovascular disease risk and hormone replacement therapy (HRT): A review based on randomised controlled studies in postmenopausal women. *Current Medicinal Chemistry*. 2000, 17(5): 499-517) qui fait état d'un « profil lipidique amélioré ». Les deux articles soulèvent des inquiétudes au sujet de l'étude HERS qui avait constaté de façon inattendue qu'il y avait un risque accru de maladie cardiovasculaire chez les femmes.

^e En 1998, Sbarouni, E. et al (The effect of hormone replacement therapy alone and in combination with simvastatin on plasma levels of hypercholesterolemic postmenopausal women with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998, 32: 1244-1250) a recommandé l'utilisation combinée de statines et d'une hormonothérapie chez les femmes ménopausées ayant une maladie du cœur. Cette

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

L'histoire de l'utilisation combinée de statines et d'une hormonothérapie avant les résultats de l'étude Women's Health Initiative de 2002 sur les dangers des hormonothérapies chez les femmes ménopausées n'a pas encore été écrite. Nous savons maintenant que les hormonothérapies ont augmenté les risques auxquels les femmes étaient exposées. De fait, les lignes directrices actuelles sur le cholestérol indiquent que l'hormonothérapie est contre-indiquée pour la prévention de maladies cardio-vasculaires chez les femmes¹¹¹. Nous n'avons pas pu trouver de publications actuelles sur les conséquences pour la santé d'une exposition combinée aux statines et à une hormonothérapie.

Nous avons trouvé une étude canadienne qui s'est penché sur l'emploi concomitant de statines et d'hormonothérapie et les résultats sur le cancer du sein au cours des années 1990. Des chercheurs de la Saskatchewan^{112f} ont trouvé que les consommatrices de statines avaient davantage tendance à suivre une hormonothérapie que les sujets du groupe de comparaison et qu'il y avait « un doublement statistiquement significatif du risque de cancer du sein chez les femmes qui suivaient une hormonothérapie à long terme [plus de six ans] et qui prenaient aussi des statines¹¹³ ». Leurs données indiquent que 56,3 % des femmes exposées aux statines suivaient également une hormonothérapie.

Il est difficile d'évaluer l'ampleur de l'utilisation des statines chez les femmes qui suivent également une hormonothérapie. Les données IMS de six provinces canadiennes indiquent qu'en 2006, 4 290 804 ordonnances pour des statines ont été dispensées à des femmes de 46 ans et plus. Au cours de la même période, 3 781 638 ordonnances ont été dispensées pour une hormonothérapie¹¹⁴ (voir le tableau 5 ci-dessous).

Les contraceptifs oraux et les statines

Un indicateur de l'existence d'un emploi combiné de contraceptifs oraux et de statines se trouve dans des recherches de AstraZeneca, le fabricant du Crestor. Ce laboratoire a étudié l'utilisation combinée de leur préparation avec des contraceptifs oraux afin de déterminer l'effet des contraceptifs sur l'efficacité pharmaceutique du Crestor. L'étude a conclu qu'il n'y avait pas lieu de s'inquiéter¹¹⁵. Cette enquête à court terme ne s'est pas intéressée à l'impact à long terme de la consommation simultanée de statines et de contraceptifs oraux. Comme ces deux médicaments sont habituellement pris pendant de nombreuses années, il est important d'en connaître les effets à long terme sur la santé.

Il est difficile d'évaluer l'ampleur de l'utilisation des statines par les femmes en âge de procréer. Selon les données IMS de six provinces canadiennes, 5 752 416 ordonnances de statines ont été délivrées à des femmes de 15 à 45 ans en 2006. Au cours de cette même période, 7 706 295 ordonnances de contraceptifs oraux ont été délivrées.

étude avait avancé qu'un traitement hormonal substitutif semblait améliorer le taux de survie des femmes atteintes d'une cardiopathie ischémique en partie à cause d'une modification des taux de lipides.

^f Beck et al ont évalué 13 592 femmes de la Saskatchewan exposées à des statines (en se basant sur les données du régime de santé provincial) et les ont comparé à un autre groupe de 53 880 femmes qui n'avaient pas été exposées pendant des périodes atteignant huit ans et demi. La durée moyenne des suivis fut de 4,2 années.

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

L'étude de la Saskatchewan a conclu que 13,5 % des femmes exposées à des statines avaient également utilisé des contraceptifs oraux¹¹⁶. Les résultats de cette étude en ce qui concerne le risque de cancer du sein attribuable à une utilisation concomitante sont complexes et limités par des problèmes de cueillette de données. Ainsi, il n'y avait que deux possibilités pour l'utilisation de contraceptifs oraux, possible ou jamais, et la durée du suivi était courte. Il serait prudent d'entreprendre des études qui tiendraient compte d'une exposition de plus longue durée et d'une utilisation concomitante pour évaluer le risque de cancer du sein ou d'autres risques pour la santé.

Tableau 5 : Ordonnances de statines, de contraceptifs oraux et d'hormonothérapie délivrées par des pharmacies de détail dans six provinces canadiennes en 2006¹¹⁷

Âge	Ordonnances de statines	Ordonnances de contraceptifs oraux	Ordonnances d'hormonothérapie
15-19	2 310	1 341 171	X
20-24	5 730	2 043 157	X
25-29	11 026	1 667 688	X
30-34	26 133	1 093 072	X
35-39	62 878	710 168	X
40-44	163 991	525 512	X
45-49	357 204	325 527	X
50-54	622 480	X	996 220
55-59	899 083	X	1 127 528
60-64	1 022 035	X	759 615
65-69	1 062 110	X	413 134
70-74	1 130 550	X	238 857
75+	2 747 775	X	246 284
Total	8 381 261*	7 942 869*	4 471 471*

*Les totaux des groupes d'âge ne correspondent pas au grand total à cause de la présence d'ordonnances où l'âge n'est pas précisé dans la source de données IMS.

e) Fausses couches, anomalies congénitales et allaitement

Les femmes moins âgées qui ne prennent pas de contraceptifs oraux en même temps que des statines sont aux prises avec une autre série de problèmes. L'exposition aux statines est associée à des risques de fausses couches, d'anomalies congénitales et de problèmes de développement de jeune enfant lorsqu'elles sont prises par des femmes qui allaitent.

On estime qu'il y avait de 500 000 à 800 000^g femmes en âge de procréer aux États-Unis qui prenaient des statines en 2004. Il est difficile d'établir le chiffre équivalent pour le Canada.

^g Cette variation a été établie à partir du chiffre de 500 000 (Merck cité dans Mechatie, E. Panel rejects OTC version of statin. OB GYN News. 2005, 40(4) et de 800 000 (Schwarz, EB et al Prescription of teratogenic medications in United States ambulatory practices. The American Journal of Medicine. 2005, 118: 1240-1249).

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

En 2004, des audiences eurent lieu aux États-Unis pour étudier une demande de Merck visant à permettre la vente libre sans ordonnance du Mevacor. La question des anomalies congénitales a alors été soulevée. Dans son témoignage, Merck a observé qu'il y avait eu sept cas d'anomalies congénitales parmi les 105 grossesses exposées aux statines, tout en niant qu'il y avait un lien causal¹¹⁸.

La demande de Merck a été vigoureusement opposée par des représentants de l'association March of Dimes, de la Organization of Teratology Information Services (OTIS) et des chercheurs Edison et Muenke. Les opposants à la vente libre de statines ont déclaré que la moitié des grossesses étaient non planifiées, qu'une femme pouvait être enceinte sans le savoir tout en étant exposée à une statine¹¹⁹ et que, compte tenu de la progression de l'âge maternel, il y avait un risque élargi de grossesse pendant une exposition aux statines¹²⁰. Un représentant Merck a admis que cela était possible et a qualifié l'utilisation de statines par les jeunes femmes comme un emploi « non conforme », en contraste aux femmes de 55 ans et plus qui constituent le groupe d'âge approprié pour l'utilisation des statines. Néanmoins, les données même de Merck ont révélé qu'un demi-million de jeunes femmes prenaient des statines aux États-Unis.

En juillet 2005, Santé Canada a publié un avis sur les statines indiquant qu'avant de prendre des médicaments de cette classe, une femme doit aviser son médecin ou son pharmacien si elle « est enceinte ou [...] prévoit le devenir, si elle allaite ou [...] prévoit le faire ». Les travaux de Schwartz et ses collègues suggèrent que cet avis est possiblement insuffisant, parce que les médecins sont peu conscients du risque d'anomalies congénitales associées aux médicaments comme les statines¹²¹.

Les recherches sur les statines et les anomalies congénitales indiquent le besoin de prudence. En 2004, Edison et Muenke¹²² ont publié leur évaluation de 22 cas (dont les renseignements avaient été obtenus de la FDA à la suite d'une demande en vertu de la loi américaine d'accès à l'information) de bébés nés avec des anomalies de mères (âgées de 20 à 44 ans) qui avaient pris des statines au cours de leur premier trimestre. Les auteurs estiment qu'au cours de l'année 2000, un maximum de 6 636 naissances avaient été exposées aux statines aux États-Unis, chiffre qui pourrait s'élever à 104 775 à l'échelle mondiale¹²³. Les anomalies décrites, graves dans certains cas, réunissaient plus d'un problème. On a dénombré cinq anomalies du système nerveux central et cinq anomalies des membres. Deux des enfants ayant ces dernières anomalies avaient des malformations multiples, dont au moins trois des anomalies aux structures des vertèbres, anales, cardiaques, trachéo-oesophagiennes et rénales (collectivement appelées de type VACTERL dans les études)¹²⁴. Les auteurs ont estimé que ces dernières anomalies sont extrêmement rares dans les grossesses qui ne sont pas exposées aux statines : entre un cas sur 50 000 à un cas sur 500 000. Parmi les autres problèmes, on dénombra des malformations du visage, des décès in utero et des restrictions graves de la croissance in utero.

Ces travaux font peser des soupçons graves sur l'influence complexe que les hypocholestérolémiants exercent sur le développement du fœtus au cours de la gestation

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

du premier trimestre. Ils sont indicateurs de la probabilité que des bases de données plus étendues pourraient révéler une incidence plus élevée d'exposition fœtale et du besoin d'une gamme d'études pour examiner cet aspect largement masqué.

Kenis et collègues¹²⁵ ont démontré le tort causé à un embryon humain nouvellement formé, et les effets indésirables sur le placenta pouvant entraîner une fausse couche et des anomalies congénitales liées à une implantation altérée, associée à l'inhibition du cholestérol nécessaire au métabolisme des cellules, à la régulation des hormones, à l'initiation de la synthèse d'ADN et à d'autres fonctions des cellules où le cholestérol entre en jeu. Les données de la FDA américaine, citée dans la revue de pharmacologie française *Prescrire*¹²⁶, indiquent que 45 des 214 grossesses exposées à des statines se sont terminées par des fausses couches et cinq par des décès in utero.

Des niveaux peu élevés de cholestérol dans les préparations pour nourrissons ont soulevé des inquiétudes au sujet du développement du système nerveux central et périphérique des nourrissons et de la formation des os, de la bile et des hormones. On estime que le lait maternel contient 14 mg de cholestérol par 100 grammes de lait comestible, alors que certaines préparations n'en contiennent que 1 ou 2 mg¹²⁷. Santé Canada a publié un avis mettant en garde contre la réduction de la cholestérolémie à l'aide de statines pendant les périodes d'allaitement.

Nous n'avons pas pu trouver de données canadiennes sur la distribution d'anomalies congénitales ou l'incidence de fausses couches avec l'emploi de statines.

f) Le fardeau des soins

Nous n'avons pas trouvé d'étude systématique sur l'augmentation du fardeau des soins des hommes et des femmes qui sont les conjoints ou les enfants de personnes invalidées par des statines. Nous avons reçu des communications personnelles au sujet des expériences humiliantes et frustrantes lors de consultation de médecins pour évaluer les invalidités causées par les statines, ainsi que les pertes financières suite à la perte de carrières et d'entreprises¹²⁸. Ces stress ne sont pas actuellement étudiés par des chercheurs médicaux ou des sciences sociales, mais ils sont très significatifs pour les femmes qui sont les principales soignantes, et qui sont elles-mêmes à risque d'épuisement^{129 130}.

D. Représentation de l'information

Les questions entourant l'innocuité et les avantages des statines sont d'autant plus compliquées du fait qu'elles sont transmises par une variété de structures de communication qui en façonnent la représentation ou la perception. Ces influences peuvent exagérer la compréhension de l'avantage, embrouiller les enquêtes sérieuses sur l'innocuité et façonner les processus de décision. Dans cette section, nous examinons quelques-uns des contextes de communication qui ont eu pour effet d'exagérer les avantages des statines et de détourner l'attention des autres facteurs de risque cardiaque et des résultats indésirables à court et à long terme de l'utilisation de statines.

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

Commercialisation aux femmes

Bien que les données précédentes indiquent qu'il y a peu de preuves pour l'utilisation des statines par les femmes, surtout pour la prévention primaire, nos recherches indiquent qu'il est possible qu'un grand nombre de femmes en âge de procréer suivent une statinothérapie. Comme nous l'avons mentionné, Santé Canada a diffusé un avis au sujet des femmes en âge de procréer et les monographies des produits mettent également en garde contre les ordonnances à ces femmes. Les données sont également peu convaincantes quant aux avantages des statines pour les hommes et les femmes plus âgés, bien qu'il s'agisse là aussi d'une population à qui l'on prescrit beaucoup ces médicaments.

La publicité s'adressant directement aux consommateurs exerce une influence sur les pratiques de prescription¹³¹. Bien que la publicité de ce type soit interdite au Canada, elle est néanmoins présente grâce à l'abondance de chaînes de télévision et de revues américaines où cette publicité est permise.

D'autres publicités sont diffusées au Canada sous prétexte de campagnes de « sensibilisation aux maladies ». Cette forme de publicité s'adressant directement aux consommateurs est fortement opposée par de nombreux critiques qui maintiennent qu'elle crée de faux besoins basés sur des descriptions exagérées des avantages accompagnées d'une minimisation des torts. Un exemple se rapportant aux femmes? La récente publicité télévisée où l'on voit un taureau enragé se ruant sur une jeune femme svelte. Cette dernière est présentée comme étant gravement en danger parce qu'elle n'est pas au courant des risques d'une cholestérolémie élevée. Une version précédente de ce type de publicité indirecte est la tristement célèbre « étiquette de l'orteil », critiquée pour avoir associé le fait de ne pas faire mesurer sa cholestérolémie à une mort certaine.

Aux États-Unis, une action collective contestant le ciblage des femmes pour l'utilisation de statines a été lancée contre Pfizer. La plainte allègue que Pfizer est en violation des lois qui protègent les consommateurs contre la publicité trompeuse¹³². Les plaignants cherchent à obtenir un remboursement pour les femmes, les personnes âgées et les payeurs tiers « qui ont acheté du Lipitor inutilement à la suite de la campagne de marketing et de promotion de Pfizer¹³³ ».

La commercialisation des statines se produit également par l'entremise des activités de groupes de promotion de la santé qui reçoivent un financement du secteur pharmaceutique. Ces dons et subventions soulèvent de nombreuses questions au sujet des conflits d'intérêts et de la fiabilité des données utilisées par ces groupes pour sensibiliser la population à un aspect de la santé. Un exemple est le lien entre la Fondation des maladies du cœur du Canada et les dons qu'elle reçoit de plusieurs fabricants de médicaments aux statines.

Une récente campagne de sensibilisation de la Fondation des maladies du cœur du Canada, qui cherchait à accroître l'inquiétude au sujet des maladies du cœur chez les femmes, a réuni des statistiques reliées à l'âge pour donner l'impression que les femmes

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

de tout âge sont à risque imminent de crises cardiaques ou d'AVC et qu'elles sont candidates pour des thérapies médicamenteuses préventives. Toutefois, comme nous l'avons déjà indiqué, les maladies du cœur ne sont pas la cause la plus importante de décès au Canada chez les femmes de moins de 80 ans. Par conséquent, la déclaration de la Fondation des maladies du cœur du Canada à l'effet que « Les maladies du cœur et les AVC sont à l'origine de plus de décès chez les femmes au Canada que toute autre maladie¹³⁴ » est techniquement vraie tout en étant une exagération qui laisse entendre que le risque est égal pour toutes les femmes, peu importe leur âge.

Les conflits d'intérêts et les lignes directrices sur la cholestérolémie

Les méta-analyses dont il a été question ci-dessus ont indiqué le besoin de prudence devant les stratégies de prévention primaire renfermées dans les lignes directrices en faveur d'une réduction énergique de la cholestérolémie. En plus des doutes qui planent sur le fonds de preuve de ces lignes directrices, des questions entourant les conflits d'intérêts ont surgi suite à la révélation de liens financiers entre les rédacteurs des lignes directrices et l'industrie pharmaceutique.

Un conflit d'intérêts se produit « lorsqu'une personne a l'obligation morale d'agir au nom d'autrui et que cette relation risque d'être compromise par les liens étroits qu'elle a avec un tiers¹³⁵ ». Sept des neuf médecins qui ont rédigé les lignes directrices du programme américain de sensibilisation à la cholestérolémie, le NCEP de 2004, avaient des liens financiers importants non divulgués avec des laboratoires pharmaceutiques, a-t-on appris dans les médias par la suite. Au Canada, les rédacteurs des lignes directrices ont reconnu leurs liens financiers avec les laboratoires de production de statines.

Des analystes¹³⁶ s'interrogent sur le bien-fondé des lignes directrices sur la cholestérolémie, surtout au chapitre de la prévention primaire, pour d'autres raisons, dont les suivantes :

- L'attention exagérée accordée à la réduction de la cholestérolémie a eu pour effet de minimiser les interventions possibles pour les autres facteurs de risque des maladies cardiovasculaires comme l'exercice régulier, la désaccoutumance au tabac, la gestion du poids, les causes environnementales et les déterminants sociaux de la santé. La population est moins sensibilisée à ces facteurs et moins de ressources sont consacrées à la promotion de ces autres aspects de la santé.
- Si elles étaient mises en œuvre intégralement, les lignes directrices canadiennes augmenteraient de 250 millions de dollars les dépenses au chapitre des médicaments¹³⁷.
- Devant la faiblesse des preuves en faveur de l'utilisation de statines par les femmes, de nombreux médecins et défenseurs de la santé ont demandé que les lignes directrices américaines soient réévaluées¹³⁸.

Divulgence des données

Une prise de décision ne peut être éclairée qu'en présence de toute l'information pertinente. Comme nous l'avons vu, l'évaluation de l'innocuité des statines chez les femmes est compromise non seulement par la sous-représentation des femmes dans les essais clés, mais également par l'absence globale d'information sur les événements

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

indésirables tant chez les hommes que chez les femmes. Dernièrement, Abramson et Wright ont noté le besoin urgent d'une divulgation complète « de la mortalité globale, de l'ensemble des effets indésirables graves, de toutes les occurrences de cancer et de la totalité des effets cardiovasculaires¹³⁹ » dans 12 des 14 essais clés de statines présidés par Cholesterol Treatment Trialists.

Les avis de Santé Canada constituent un autre domaine d'inquiétude au plan de la transparence du transfert de l'information. Ces avis ne publient pas les données pertinentes des essais¹⁴⁰ et ne précisent pas les documents qui servent de fondement aux avis. Cette lacune nuit à la capacité des professionnels de la santé et des consommateurs et consommatrices d'en interpréter l'importance. La situation est tout autre aux États-Unis où la FDA a mis en place un processus plus transparent sur son site Web qui permet à tout un chacun, simple intéressé ou professionnel de la santé, d'examiner tous les aspects importants du processus de prise de décision¹⁴¹.

Représentations statistiques

Le vocabulaire qui sert à la présentation de données statistiques à la population joue également un rôle important dans la prise de décision éclairée en matière d'utilisation de statines. Dissiper les malentendus entourant l'emploi du mot « signification » et comprendre ce qu'est une étude crédible sont des éléments importants qui aident les femmes à décider d'elles-mêmes de l'utilité ou non des préparations aux statines¹⁴².

Les essais cliniques qui servent à l'homologation éventuelle d'un médicament doivent proposer aux autorités réglementaires des données ayant une signification statistique. Toutefois, une donnée peut avoir une signification statistique – expression qui signifie qu'il est improbable qu'un résultat se soit produit par hasard – sans pour autant avoir d'importance dans un contexte réel. Une donnée ayant une signification statistique peut masquer une autre donnée importante au sujet de la nocivité par exemple ou détourner l'attention de questions d'intérêt aux consommateurs. C'est ce que nous avons appelé les **enjeux critiques** : des domaines importants de recherche pour lesquels les analyses statistiques n'ont peut-être pas atteint un niveau de signification.

De plus, il peut y avoir de nombreux partis pris statistiques qui peuvent exagérer faussement les avantages. Les travaux de Ioannidis¹⁴³ mettent en garde contre la « **recherche de signification** » comme marqueur, observant que l'on a tendance à publier les résultats positifs avant les négatifs et que les résultats contradictoires peuvent n'être publiés qu'après de nombreuses années, comme ce fut le cas des études sur l'hormonothérapie chez les femmes ménopausées. Nos tentatives d'évaluer les liens possibles entre l'exposition aux statines et le cancer du sein en est un exemple. D'autres sources de déformation relevées par Ioannidis comprennent les conflits d'intérêts, qui peuvent encourager une analyse sélective, et la reformulation des études pour en masquer les résultats.

De nombreuses études de statines font état d'avantages statistiques marqués en citant les pourcentages de risque relatif. Par exemple, l'essai influent WOSCOPS¹⁴⁴ (qui était basé sur un suivi de 6 000 hommes à risque élevé et qui ne comportait pas de femmes) a été

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

décrit comme un jalon en faveur des statinothérapies parce que les utilisateurs de statines avaient 31 % moins de crises cardiaques que le groupe non exposé. Ce chiffre était statistiquement significatif. Toutefois, il suffit de regarder les chiffres d'une autre façon pour constater que parmi 100 hommes qui ont pris des statines (du Pravachol), il y a eu 1,1 crise cardiaque, tandis que le groupe de comparaison qui a pris un placebo a enregistré 1,6 crise cardiaque par année. La différence entre ces deux chiffres peut être exprimée comme un avantage de 31 %, ce qui donne l'impression d'un avantage énorme. Toutefois, la réalité de ces chiffres révèle que l'avantage réel est beaucoup plus modeste.

Nombre de sujets à traiter

Une meilleure façon de décider s'il y a lieu d'utiliser un médicament est le **nombre de sujets à traiter** ou NST, parce qu'il propose un cadre d'information plus crédible pour la prise de décisions. Ainsi, si l'on applique l'approche du NST à l'étude WOSCOPS afin de trouver le nombre réel de crises cardiaques ou de décès prévenus par l'utilisation de statines, on découvre qu'il faut que 100 hommes prennent du Pravachol pendant deux années complètes pour prévenir une crise cardiaque. Afin de prévenir un décès, 100 hommes doivent prendre ce médicament pendant 5,5 ans¹⁴⁵. Le coût des thérapies médicamenteuses de tous ces hommes s'élève à 336 000 \$ américains. De plus, comme nous l'avons observé précédemment, ces méthodes de calcul ne tiennent pas compte des torts possibles ni du fardeau des soins.

- En se basant sur les lignes directrices canadiennes, Manuel et collègues ont estimé que pour l'ensemble des catégories de risque, il faudrait traiter 154 personnes pendant cinq ans pour prévenir une mort cardiaque¹⁴⁶.
- Pour empêcher une mort cardiaque chez des personnes à faible risque, il faudrait que 23 000 d'entre elles prennent des statines pendant cinq ans¹⁴⁷.

La crédibilité des résultats des études est également minée par le recours aux valeurs de risque relatif. Si l'on examine un essai auprès de personnes à faible risque qui avaient une cholestérolémie LDL légèrement élevée, dont 997 femmes (15 %) ¹⁴⁸, on constate que le rapport du risque relatif démontre un avantage statistiquement significatif de 37 % pour les participants qui ont suivi une thérapie aux statines. Cette donnée est beaucoup moins impressionnante lorsqu'on la mesure à l'aune du NST : il faudrait que 100 personnes prennent le médicament pendant deux ans et demi pour prévenir un incident cardiaque. En général, l'utilisation de statines n'a pas empêché de décès.

Échelle de crédibilité pour une analyse comparative entre les sexes

Au lieu d'utiliser la signification statistique comme seul marqueur d'importance, Ioannidis estime que la **crédibilité** est une meilleure façon de mesurer la valeur d'une étude scientifique. Les résultats à faible crédibilité seraient relégués au bas d'une structure pyramidale, tandis que les études prioritaires les plus pertinentes et les mieux exécutées se retrouveraient au sommet.

En terme de recherche sur les statines chez les femmes, un échelle de crédibilité pourrait être associée aux lignes directrices sur l'analyse comparative entre les sexes (ACS) en vigueur chez Santé Canada depuis 1993¹⁴⁹. Ces dernières tiennent compte des questions

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

liées au genre et pourraient servir à réévaluer la valeur des essais, à des nouvelles études et à des lignes directrices. Ce modèle :

- fait appel au modèle de la pyramide de crédibilité décrit ci-dessus;
- présente les données selon le NST et le risque absolu;
- ne fait pas d'extrapolations à partir des hommes;
- reconnaît et soutient des études sur les enjeux critiques d'intérêt particulier aux femmes;
- comprend des sous-groupes importants de femmes selon l'âge, la condition socioéconomique, la condition physique, l'origine ethnique et la race.

Santé Canada a fait siennes ces attentes. Depuis 1993, Santé Canada a déclaré son engagement en faveur de la protection de la santé des femmes en faisant la promotion de l'analyse comparative selon les sexes. On y déclare notamment : « Au moyen de l'ACS, Santé Canada peut améliorer sa compréhension du sexe biologique et du sexe social comme déterminants de la santé, ainsi que de leur interaction avec d'autres déterminants. Ces connaissances permettront l'atteinte des résultats équitables voulus pour tous les Canadiens grâce aux politiques, aux programmes et aux mesures législatives proposés¹⁵⁰. »

Reconnaissant que l'ACS produit de meilleures preuves, les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), l'organisme de financement des études de santé du gouvernement canadien, ont introduit dernièrement des lignes directrices sur l'ACS pour les chercheurs et les pairs examinateurs¹⁵¹.

L'application de l'ACS aux études sur les statines améliorerait le fonds de preuve que peuvent consulter les femmes et leurs médecins pour prendre des décisions au sujet du recours aux statines.

De plus, nous sommes d'accord avec la recommandation de la Agency for Healthcare Research and Quality des États-Unis qui déclare que « nous recommandons qu'en plus d'exiger la participation des femmes et des minorités aux études, les National Institutes of Health, la Federal Drug Administration et les autres sources de financement doivent insister pour que les données sur les résultats primaires et secondaires soient publiées ou archivées par sous-groupe (femmes et minorités)¹⁵². »

E. Conclusion

Nous avons évalué l'impact de l'utilisation des statines chez les femmes en prenant comme point de départ que si l'on conseille à une femme de suivre une thérapie médicamenteuse jusqu'à sa mort, les raisons pour le faire doivent être fondées sur les données les plus crédibles de la meilleure qualité possible. Il doit y avoir des preuves convaincantes que la thérapie fait plus de bien que de tort ainsi qu'une analyse approfondie des résultats indésirables graves qui peuvent survenir immédiatement ou après des années ou des décennies de traitement, isolément et en parallèle avec d'autres médicaments prescrits couramment aux femmes. Autrement dit, une Canadienne devrait

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

être en mesure de prendre une pilule en toute confiance, avec la certitude que ses bienfaits et son innocuité ont été mis à l'essai sur des femmes comme elle. Si elle accepte de suivre une thérapie médicamenteuse à long terme, elle doit pouvoir prendre pour acquis qu'il est fort probable qu'elle en retirera un bienfait net pour sa santé et sa longévité, tout en ayant confiance que l'information au sujet des risques possibles lui est expliquée en termes significatifs qu'elle comprend.

Ces attentes n'ont pas été satisfaites. On retrouve plutôt une surestimation systématique des avantages et une sous-estimation du tort. Les recommandations qui suivent portent sur des stratégies pour corriger la situation.

F. Recommandations à l'intention de Santé Canada

Santé Canada est appelé à jouer plusieurs rôles, notamment en aidant les médecins et les femmes à prendre des décisions plus avisées au sujet du recours aux statines, en collectant des données exactes et en soutenant les recherches indépendantes.

Conformément à son engagement en faveur de l'analyse comparative entre les sexes, nous recommandons à Santé Canada, conjointement avec les Instituts de recherche en santé du Canada, les partenaires du Bureau pour la santé des femmes et l'analyse comparative entre les sexes (les centres d'excellence pour la santé des femmes, des groupes de travail et le Réseau canadien pour la santé des femmes) ainsi que les entités connexes, de soutenir ce qui suit :

- Il doit y avoir un financement pour des essais cliniques indépendants de première qualité, ayant suffisamment de pouvoir pour étudier expressément les statines chez les femmes tout en tenant compte des dimensions reliées à l'âge, au statut socio-économique, à l'origine ethnique ou à la race.
- Il faut mettre en place un processus indépendant d'évaluation après commercialisation pour évaluer les essais de statines qui n'ont pas divulgué toutes leurs données sur les effets indésirables graves et pour répondre aux problèmes d'innocuité suivant l'homologation du médicament.
- Les lignes directrices basées sur ces essais doivent être réévaluées par un institut de recherche indépendant à la lumière des données publiées.
- Santé Canada doit tenir à jour une base de données sur l'exposition aux statines et les anomalies congénitales.
- Il faut soutenir un modèle d'échelle de crédibilité pour l'analyse comparative entre les sexes qui soit fondé sur les enjeux suivants :
 - le fonctionnement du cholestérol et son rôle dans tous les aspects du cycle de vie des femmes;
 - les études sur l'emploi combiné de statines et de médicaments œstrogéniques (contraceptifs oraux et hormonothérapie);
 - les études sur l'exposition aux statines et les anomalies congénitales, les fausses couches et l'allaitement;
 - les études sur les statines et le cancer chez les femmes;

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

- les études sur l'impact de la réduction de la cholestérolémie et l'utilisation de statines chez les femmes de couleur, autochtones et handicapées, avec des études supplémentaires sur les femmes asiatiques qui ont déjà fait l'objet de mises en garde dans des avis de Santé Canada.
- Il faut également établir un financement indépendant pour des thérapies non médicamenteuses et des programmes de sensibilisation aux maladies du cœur qui misent sur des stratégies autres que la réduction de la cholestérolémie.
- Santé Canada, qui a diffusé plusieurs avis sur les statines, doit rendre ce processus plus transparent en citant toutes les sources, dont ses communications pertinentes avec les laboratoires pharmaceutiques, qui sous-tendent ces avis. La FDA aux États-Unis a un processus plus transparent qui permet aux professionnels de la santé et aux consommateurs d'examiner tous les aspects importants des décisions sur son site Web¹⁵³. Il faudrait également mettre en place un processus pour suivre l'efficacité des avis.
- Bon nombre des enjeux des conflits d'intérêts ont été examinés par Sharon Batt¹⁵⁴ dans une publication précédente d'Action pour la protection de la santé des femmes. Comme l'a démontré cette étude, les patients, les groupes de consommateurs et les groupes d'intéressés doivent avoir l'obligation de révéler leurs affiliations pharmaceutiques et de les afficher bien en évidence dans toutes leurs publications et activités de sensibilisation.
- Santé Canada ne doit pas approuver la vente libre de statines.
- Il y aurait intérêt à soutenir une pharmaco-épidémiologie détaillée indépendante afin de saisir systématiquement les effets indésirables auprès d'une vaste population de consommateurs.

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

-
- ¹ Goff DC Jr, Sellers DE, McGovern PG et al. « Knowledge of heart attack symptoms in a populations survey in the United States: The REACT Trial. » *Arch Internal Medicine*, 1998; 158:2329-2338.
- ² Zheng Z, Croft JB, Giles W, et al. « Sudden cardiac death in the United States, 1989-1998 ». *Circulation*. 2001; 104:2158.
- ³ Statistique Canada. *Femmes au Canada : rapport statistique fondé sur le sexe*. 2006:58.
- ⁴ Heinrich, J et al. *Drug safety: Most drugs withdrawn in recent years had greater health risks for women*. Lettre -01-286R du US General Accounting Office. En ligne à : www.gao.gov/new.items/d01286r.pdf Téléchargé le 10 avril 2007.
- ⁵ Statistique Canada, 2006:57.
- ⁶ Statistique Canada, 2006:58.
- ⁷ Statistique Canada, 2006:58.
- ⁸ de Lorgeril M et Salen P. « Cholesterol lowering and mortality: Time for a new Paradigm? » *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2006; 16:387-390.
- ⁹ Voir le tableau 3. Zheng et al, 2001:2163
- ¹⁰ Fondation des maladies du cœur du Canada. *Le fardeau croissant des maladies cardiovasculaires et des accidents vasculaires cérébraux au Canada, 2003*. En ligne à : www.cvdinbase.ca/cvdbook/CVD_Fr03.pdf Téléchargé le 10 avril 2007.
- ¹¹ Krieger N et al. « Hormone replacement therapy, cancer controversies and women's health: historical epidemiological, biological, clinical, and advocacy perspectives. » *J Epidemiol Community Health*. 2005; 59:740-748.
- ¹² Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. « Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. » *JAMA* 2002; 288:321-333.
- ¹³ Clarke CA et al. « Recent declines in hormone therapy utilization and breast cancer incidences: Clinical and population-based evidence ». *Journal of Clinical Oncology*. 2006; Nov. En ligne à : <http://jco.ascopubs.org/cgi/reprint/24/33/e49.pdf> Téléchargé le 10 avril 2007.
- ¹⁴ Abramson J. *Overdosed America: The broken promise of American medicine*. New York: Harpercollins, 2004: 132. Voir également la section C.e) Fausses couches, anomalies congénitales et allaitement ci-dessous.
- ¹⁵ Abramson, 2004:131-132.
- ¹⁶ Raphael D. « Bridging the gap between knowledge and action on the social determinants of cardiovascular disease: How one Canadian community effort hit – and hurdled – the lifestyle wall ». *Health Education*. 2003; 103(3):177-189.
- ¹⁷ Moynihan R et Cassels A. *Selling sickness: How the world's biggest pharmaceutical companies are turning us all into patients*. Vancouver: Greystone Books, 2005.
- ¹⁸ Miller KA, Siscovick DS et al. « Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women ». *NEJM*. 2007; 356(5):447-458: 456.
- ¹⁹ Kannel WB. « The role of cholesterol in coronary atherogenesis ». *Medical Clinics of North America*. 1976; 58:363-379.
- ²⁰ Ravnskov U. *The cholesterol myths*. Washington: New Trends, 2000.
- ²¹ Abramson, 2004:134.
- ²² Kanjilal S, Gregg, EW, Cheng YJ, Zhang P, Nelson DE, Mensah G, et Beckles GL. « Socioeconomic status and trends in disparities for 4 major risk factors for cardiovascular disease among US adults, 1971-2002 ». *Archives of Internal Medicine*. 2006; 166(21):2348-2355.
- ²³ Daviglius Daviglius M et al. « Favourable cardiovascular risk profile in young women and long term risk of cardiovascular and all-cause mortality. » *JAMA*; 2004, 292(13):1588-1592.
- ²⁴ Expression proposée par Aasim Hasany, étudiante en anthropologie médicale, Université de Toronto, 2006.

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

- ²⁵ Expert Panel on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. « Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) on the Expert Panel on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) ». *JAMA*. 2001; 285:2486-2497.
- ²⁶ Grundy SM, Cleeman MI, Merx NB, et al. « Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel Guidelines ». *Circulation*, 2004; 110:227-239.
- ²⁷ Abramson, 2004:133.
- ²⁸ Carey E. « Statin drugs must carry health warning ». *Toronto Star*. Le 13 janvier 2006.
- ²⁹ Kirkey S. « Cholesterol drug no preventative for women, study says ». *Montreal Gazette*. Le 23 janvier 2007.
- ³⁰ IMS Health Canada. *IMS health forecasts 5 to 6% growth for global pharmaceutical market in 2007*. Communiqué en ligne à : www.imshealth.com/web/content/0,3148,77303623_63872702_77770096_79210240,00.html Téléchargé le 10 avril 2007.
- ³¹ IMS Health Canada. *Drug treatment insights: cholesterol reducers among the world's top prescribed medication*. 2006.
- ³² IMS. *Estimated number of prescriptions dispensed from Canadian retail pharmacies for statins for women by 5-year age cohorts*. 2006. [ensemble de données non publiées].
- ³³ Statistique Canada. Division de la démographie. *Statistiques démographiques annuelles*. Ottawa: Ontario, 2005. no 90-212.
- ³⁴ Zhou Z et al. « Effectiveness of statins for secondary prevention in elderly patients after acute myocardial infarction: an evaluation of class effect ». *CMAJ*. 2005; 172(9):1187-1194; Hayward RA, Hofer TP et Vijan S. « Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: A solvable problem ». *Annals of Internal Medicine*. 2006; 145(7):520-530; Thavendiranathan P, Baqai A, Brookhart MA et Choudry NK. « Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy ». *Archives of Internal Medicine*. 2006; 166(21):2307-2313.
- ³⁵ Wright JM. « Are the benefits of statins a class effect? » *CMAJ*. 2005; 172(9):1195-1196.
- ³⁶ Pasternak RC et al. « ACC/AHA/NHLBI Clinical advisory on statins ». *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; 40(3):562-72: 570.
- ³⁷ IMS Health Canada News. *Retail prescriptions grow at record level in 2003*. 2003.
- ³⁸ Santé Canada. *Mise en garde : Mise à jour de l'information concernant l'innocuité de Crestor^{MD}*. 2004. En ligne à : http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2004/2004_34_f.html Téléchargé le 10 avril 2007.
- ³⁹ AstraZeneca. Avis public. 2005. En ligne à : www.astrazeneca.ca/documents/en/news/FINALPACRESTOR%20March%208%202005%20AZ%20v10.0.pdf Téléchargé le 10 avril 2007.
- ⁴⁰ Santé Canada. *Santé Canada avise les patients des risques liés au CRESTOR^{MD} (rosuvastatine)*. 2005. En ligne à : http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2005/2005_10_f.html Téléchargé le 10 avril 2007.
- ⁴¹ Santé Canada. *Santé Canada transmet aux consommateurs d'importants renseignements sur l'innocuité des statines*. Le 12 juillet 2005. En ligne à : http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2005/2005_77_f.html Téléchargé le 10 avril 2007.
- ⁴² Smith MA, Cox ED, Bartell JM. « Overprescribing lipid lowering agents ». *Qual Saf Health Care*. 2006; 15:251-257.
- ⁴³ Napoli M. *Statin treatment guidelines: 198 to 1 odds that the drug won't help*. 2006. En ligne à : www.medicalconsumers.org/pages/statin-treatmentguidelines.htm Téléchargé le 10 avril 2007; Grady D et al. *Results of systematic review of research on diagnosis and treatment of coronary*

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

heart disease in women. Agency for Healthcare Research and Quality. US Department of Health and Human Services. Mai 2003. <http://www.ahrq.gov> Publication no. 03-E035.

⁴⁴ Albert CM, Chae CU, Grodstein F et al. « Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States ». *Circulation*. 2003; 107:2096-2101.

⁴⁵ Voir la figure 1 (p. 2161) Tikhonoff V. et al. « Low-density lipoprotein cholesterol and mortality in older people ». *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005; 53:2159-2164.

⁴⁶ Ulmer H, Kelleher C, Diem G et al. « Why Eve is not Adam: Prospective follow-up in 149,650 women and men of cholesterol and other risk factors related to cardiovascular and all-cause mortality ». *Journal of Women's Health*. 2004; 13(1):41-53.

⁴⁷ Walsh JME et Pignone M. « Drug treatment of hyperlipidemia in women ». *JAMA*. 2004; 291:2243-2252.

⁴⁸ Walsh et Pignone, 2004: 2245-2247.

⁴⁹ Adapté du tableau 1, Walsh et Pignone, 2004:2246.

⁵⁰ Walsh et Pignone, 2004:2243.

⁵¹ Walsh et Pignone, 2004:2250.

⁵² Voir le tableau 3. Savoie E et Kazanjian A. « Utilization of lipid-lowering drugs in men and women: A reflection of the research evidence? » *Journal of Clinical Epidemiology*. 2002; 55:95-101.

⁵³ Therapeutics Initiative. « Do statins have a role in primary prevention? » *Therapeutics Letter* 48. 2003. En ligne à : www.ti.ubc.ca/PDF/48.pdf Téléchargé le 10 avril 2007.

⁵⁴ Officiers ALLHAT. « Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blockers vs diuretic: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). » *JAMA*. 2002; 288(23):2981-2297.

⁵⁵ Abramson, 2004:144-145.

⁵⁶ Abramson, 2004:144.

⁵⁷ Abramson, 2004.

⁵⁸ Cannon C et al. « Intensive vs. moderate lipid-lowering with statins after acute coronary syndromes (PROVE IT). » *New England Journal of Medicine*. 2004; 350(15):1495-1504.

⁵⁹ Hayward RA, Hofer TP et Vijan S. « Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: A solvable problem. » *Annals of Internal Medicine*. 2006; 145(7):520-530.

⁶⁰ Voir notamment Cannon et al, 2004; Baigent C et al. « Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomized control trials. *The Lancet*. 2005; 366:1267-1278.

⁶¹ Hayward et al, 2006: 520.

⁶² Hayward et al, 2006: 520.

⁶³ Thavendiranathan et al, 2006.

⁶⁴ Abramson J et Wright J. « Are lipid-lowering guidelines evidence-based? » *The Lancet*. 2007; 369 (January 20):168-169.

⁶⁵ Walsh et Pignone, 2004.

⁶⁶ Walsh et Pignone, 2004:2243.

⁶⁷ Abramson, 2004.

⁶⁸ Calculé à partir du tableau 3, Walsh et Pignone, 2004:2249.

⁶⁹ Voir le tableau 3, Walsh et Pignone, 2004:2249.

⁷⁰ Walsh et Pignone, 2004: 2249.

⁷¹ Abramson, 2004:141.

⁷² Shepherd J. et al. « Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. » *The Lancet*. 2002; 360(23):1623-1630.

⁷³ Voir le tableau 2, Shepard et al, 2002:1625.

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

- ⁷⁴ Shepard et al, 2002: 1626.
- ⁷⁵ Roberts M. *Statin-fortified drinking water*. BBC News Online, le 1^{er} août 2004. En ligne à : <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/3931157.stm> Téléchargé le 10 avril 2007.
- ⁷⁶ Bays H. « Statins, cardiovascular disease and drug safety—2005. » *American Journal of Cardiology*. 2006; 97 (8A):1C-94C.
- ⁷⁷ Santé Canada. *À propos de la déclaration des effets indésirables*. En ligne à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/about-apropos/index_f.html Téléchargé le 10 avril 2007.
- ⁷⁸ Abramson et Wright, 2007.
- ⁷⁹ D^r James Wright, communication personnelle, le 24 avril 2007.
- ⁸⁰ Law MR et al. « Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: Systematic review and meta-analysis. » *BMJ*. 2003; 36:1423.
- ⁸¹ Golomb B et al. « Conceptual foundations of the UCSD Statin Study: A randomized controlled trial assessing the impact of statins on cognition, behavior, and biochemistry. » *Arch. Intern Med*. 2004; 164(2):153-162.
- ⁸² Golomb B. « Severe irritability associated with statin cholesterol-lowering drugs. » *QJMed*. 2004; 97:229-235.
- ⁸³ Golomb cité dans Barnum B. « Doubts raised on wider sales of statins: Over-the-counter marketing push for cholesterol drug. » *SFGate.com*, 2005. En ligne à : www.sfgate.com Téléchargé le 10 avril 2007.
- ⁸⁴ Andrew Herxheimer citant Cohen J. *What you must know about statin drugs and their natural alternatives*. Garden City, NY: Square One Publishers, 2005:82.
- ⁸⁵ Hope S. *Frequently asked questions (FAQ) about statin adverse events*. 2005. En ligne à : www.freewebs.com/stopped_our_statins/StatinFAQ_031305wTOCv4.pdf Téléchargé le 10 avril 2007.
- ⁸⁶ Pugh MB et al (eds.). *Stedman's Medical Dictionary* 28^e édition. Baltimore, MD: Lippincott Williams et Wilkins. 2006.
- ⁸⁷ Pugh et al, 2006.
- ⁸⁸ Fuller C. *Déclarer les effets nocifs des médicaments*. Action pour la protection de la santé des femmes. 2003. En ligne à : www.whp-apsf.ca Téléchargé le 10 avril 2007.
- ⁸⁹ DES Action Canada en collaboration avec Action pour la protection de la santé des femmes. *Les médicaments prennent-ils notre santé à cœur ? Évaluer les risques inhérents aux médicaments après leur mise en marché*. 2003. En ligne à : www.whp-apsf.ca Téléchargé le 10 avril 2007.
- ⁹⁰ Abramson, 2004:220-232.
- ⁹¹ Abramson, 2004:228-232.
- ⁹² Abramson, 2004:228-232.
- ⁹³ Tomlinson S et Mangione K. « Potential adverse effects of statins on muscle. » *Physical Therapy*. 2005; 85(5):460.
- ⁹⁴ Tomlinson et Mangione, 2005:464.
- ⁹⁵ Dirks A, Jones KM. « Mitochondrial modeling and function: statin-induced apoptosis and skeletal myopathy. » *Am. J Physiology*. 2006; 291:C1208-C1212.
- ⁹⁶ Dirks et Jones, 2006.
- ⁹⁷ Needham M. et al. « Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy. » *Neuromuscular Disorders*. 2007; 17(1):194-200.
- ⁹⁸ Vladutiu GD et al. « Genetic risk factors associated with lipid lowering drug-induced myopathies. » *Muscle and Nerve*. 2006; 34(2):153-162.
- ⁹⁹ de Lau LM, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. « Serum cholesterol levels and the risk of Parkinson's disease. » *American Journal of Epidemiology*. 2006; 164(10):998-1002.

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

- ¹⁰⁰ « New study to test statin-Parkinson's link. » *Medical News Today*. Le 17 janvier 2007. En ligne à : www.medicalnewstoday.com Téléchargé le 10 avril 2007.
- ¹⁰¹ Newman TB, Huley SB. « Carcinogenicity of lipid-lowering drugs. » *JAMA*. 1996; 275(1):55-60.
- ¹⁰² Newman et Huley, 1996.
- ¹⁰³ Baigent et al, 2005.
- ¹⁰⁴ Baigent, 2005:1273.
- ¹⁰⁵ Baigent, 2005:1273.
- ¹⁰⁶ Shepard et al, 2002.
- ¹⁰⁷ Voir le tableau 4, Shepard et al, 2002:1628.
- ¹⁰⁸ Lewis S. et al. « Effect of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction: The cholesterol and recurrent events (CARE) trial. » *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32:140-146.
- ¹⁰⁹ Bonovas S et al. « Use of statins and breast cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials and nine observational studies. » *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23(34):8606-8612.
- ¹¹⁰ Davidson MH et al. « A comparison of estrogen replacement, pravastatin, and combined treatment for the management of hypercholesterolemia in postmenopausal women. » *Arch Internal Med*. 1997; 157:1186-92.
- ¹¹¹ Voir le tableau 7, Hayes, 2006:1338; Genest et al, 2003.
- ¹¹² Beck P et al. « Statin use and the risk of breast cancer. » *Journal of Clinical Epidemiology*. 2003; 56:280-285.
- ¹¹³ Beck et al, 2003:284.
- ¹¹⁴ IMS. Nombre estimé d'ordonnances dispensées à des femmes par des pharmacies au détail du Canada pour des contraceptifs oraux. 2006. [ensemble de données non publiées].
- ¹¹⁵ Simonson SG et al. « The effect of rosuvastatin on oestrogen and progestin pharmacokinetics in healthy women taking an oral contraceptive. » *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2004; 57:279.
- ¹¹⁶ Voir le tableau 1, Beck et al, 2003:282.
- ¹¹⁷ IMS. Nombre estimé d'ordonnances dispensées à des femmes par des pharmacies au détail du Canada. 2006. [ensemble de données non publiées].
- ¹¹⁸ Merck cité dans Mechatie, E. « Panel rejects OTC version of statin. » *OB GYN News*. 2005; 40(4).
- ¹¹⁹ Rubin R. Statins: « A risk to your baby? » *USA Today*. Le 12 décembre 2005. En ligne à : www.usatoday.com/news/health/2005-01-12-statin-risk_x.htm Téléchargé le 10 avril 2007.
- ¹²⁰ Rubin, 2005.
- ¹²¹ Schwarz EB et al. « Prescription of teratogenic medications in United States ambulatory practices. » *The American Journal of Medicine*. 2005; 118:1240-1249.
- ¹²² Edison RJ, Muenke M. « Mechanistic and epidemiological considerations in the evaluation of adverse birth outcomes following gestational exposure to statins. » *American Journal of Medical Genetics*. 2004; 131A:287-298.
- ¹²³ Voir le tableau 2, Edison et Muenke, 2004.
- ¹²⁴ Edison et Muenke, 2004:293.
- ¹²⁵ Kenis I. et al. « Simvastatin has deleterious effects on human first trimester placental explants. » *Human Reproduction*. 2005; 20(10):2866-2872.
- ¹²⁶ *Prescrire*. Novembre 2005, 25(266):748-749.
- ¹²⁷ Opitz JM, Gilbert-Barnes E, Ackerman J et al. « Cholesterol and development: The RSH ("Smith-Lemli-Opitz") syndrome and related conditions. » *Pediatr Path Mol Med*. 2002; 21(2):153-81.
- ¹²⁸ Laise E. « The lipitor dilemma. » *Smart Money: The Wall Street Journal*. Novembre 2003.

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

- ¹²⁹ Comité coordonnateur des femmes et la réforme de la santé. *Qui s'en occupe?* 2002. Winnipeg: Comité coordonnateur des femmes et la réforme de la santé. En ligne à : www.cewhcesf.ca Téléchargé le 10 avril 2007.
- ¹³⁰ Voir, en guise de comparaison, Rosenberg H. « From trash to treasure: Housewife activists and the environmental justice movement. » Dans *Articulating hidden histories: Exploring the influence of Eric R. Wolf*. Jane Schneider et Rayna Rapp, réd. P.190-204. Berkeley: University of California Press, 1995.
- ¹³¹ Gilbody S, Wilson P. et Watt DI. « Benefits and harms of direct to consumer advertising: A systematic review. » *Quality and Safety in Health Care*. 2005; 14:246-250.
- ¹³² Community Catalyst. *Prescription access litigation project*. En ligne à : www.prescriptionaccess.org/index.php?doc_id=941 Téléchargé le 10 avril 2007.
- ¹³³ ConsumerAffairs.com. Suit charges Pfizer misled seniors about Lipitor. Le 29 septembre 2005. En ligne à : www.consumeraffairs.com/printme.php?url=/news04/2005/lipitor_suit.html Téléchargé le 10 avril 2007.
- ¹³⁴ Fondation des maladies du cœur du Canada. *What you need to know*, le 26 juin 2002. En ligne à : ww2.heartandstroke.ca/Page.asp?PageID=1562&ArticleID=1371&Src=&From=SubCategory. Téléchargé le 10 avril 2007.
- ¹³⁵ Batt S. *Marcher à contre-pas: le mouvement pour la protection de la santé au Canada et le financement par l'industrie pharmaceutique*. Action pour la protection de la santé des femmes, janvier 2005, p. 3. En ligne à : www.whp-apsf.ca Téléchargé le 10 avril 2007.
- ¹³⁶ Cholesterol Guidelines Analysis Group (C-Gag). Pétition au National Institutes of Health demandant qu'un comité d'examen indépendant réévalue les lignes directrices du National Cholesterol Education Program, 2004. En ligne à : <http://cspinet.org/new/pdf/finalnihltr.pdf> Téléchargé le 10 avril 2007.
- ¹³⁷ Manuel DG et al. « The 2003 Canadian recommendations for dyslipidemia management: Revisions are needed. » *Canadian Medical Association Journal*. 2005; 172(8):92-114.
- ¹³⁸ Abramson, 2004; *Cholesterol Guidelines Analysis Group*, 2004.
- ¹³⁹ Abramson et Wright, 2007:169.
- ¹⁴⁰ Mintzes B. Échec de la réglementation des médicaments au Canada : le cas du Diane-35. Action et protection de la santé des femmes, 2005.
- ¹⁴¹ Mintzes, 2005.
- ¹⁴² Ioannidis J. « Evolution and translation of research findings: From bench to where? » *PloS Clinical Trials*. 2006; 1(7) e36:1-6.
- ¹⁴³ Ioannidis, 2006.
- ¹⁴⁴ Shepherd J et al pour le West of Scotland Coronary Prevention Study Group. « Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. » *N.Engl.J.Med*. 1995; 333(20):1301-1307.
- ¹⁴⁵ Abramson, 2004:136.
- ¹⁴⁶ Manuel, Douglas G., Kwong, Kelvin, Tanuseputro, Peter et al. « Effectiveness and efficiency of different guidelines on statin treatment for preventing deaths from coronary heart disease: modelling study. » *British Medical Journal*. 2006; 332:1419 (17 June.)
- ¹⁴⁷ Manuel et al, 2006.
- ¹⁴⁸ Downs JR et al pour le groupe de recherche AFCAPS/TexCAPS. « Primary prevention of acute coronary events with lovastatin with men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. » *JAMA*. 1998; 279(20):1615-1622.
- ¹⁴⁹ Santé Canada. Analyse comparative entre les sexes. 2005. En ligne à : http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/women-femmes/gender-sexe/index_f.html Téléchargé le 10 avril 2007.
- ¹⁵⁰ Santé Canada, 2005.

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

¹⁵¹ Instituts de recherche en santé du Canada. *Analyse des différences de genre et des différences de sexe dans les recherches en santé - Guide pour les comités d'examen par les pairs des IRSC*, 2006. En ligne à : www.irsc.gc.ca/e/32019.html Téléchargé le 10 avril 2007.

¹⁵² Grady D et al. *Results of systematic review of research on diagnosis and treatment of coronary heart disease in women*. Agency for Health Care Research and Quality. Evidence Report/Technology Assessment 80. 2003. En ligne à : www.ahrq.gov/clinic/epcsums/chdwtotsum.pdf Téléchargé le 10 avril 2007.

¹⁵³ Mintzes, 2005.

¹⁵⁴ Batt, 2005:20.

Prudence oblige : l'emploi des statines chez les femmes

Remerciements

Beaucoup de gens ont contribué à ce mémoire. Les auteurs désirent reconnaître le travail des étudiantes de premier cycle de l'Université York et de l'Université de Toronto, notamment Anisa Manjra, Assan Hassany et Kim Wolfe, qui ont apporté des contributions importantes de dernière minute au plan de la recherche de données. Nos collègues universitaires, des chercheurs biomédicaux, des pharmaciens, des analystes, des politiques de la santé et des chercheurs féministes au Canada, aux États-Unis et à l'étranger ont également apporté leur soutien à ce projet sous forme d'excellentes questions, d'observations, de commentaires et de suggestions bibliographiques.

Les auteurs désirent également remercier leurs collègues à Action pour la protection de la santé des femmes, dont le comité consultatif et surtout Susan White et Diane Saibil pour l'attention immanquable et joyeuse apportée à l'ensemble des détails. Nous désirons également remercier Anne Rochon Ford qui a aidé à élaborer le concept initial et qui nous a promulgué de sages commentaires tout au long de la rédaction.

Nous remercions avec gratitude IMS Health pour les données qui nous ont été fournies, et notamment Christine Albino et ses collègues pour leurs efforts.

Mark Mruss, Ron Allard, Richard B. Lee et Miriam J. Rosenberg-Lee ont offert des conseils éditoriaux et autres, en plus de faire preuve d'une grande patience. Ils ont été récompensés, en partie, par le déblaiement des papiers qui encombraient leur salle à dîner et leur salle de séjour.

Ce projet n'aurait pas pu être entrepris ni complété sans les efforts permanents d'un groupe de femmes que l'on appelle affectueusement les « statinistas ». Leur connaissance de première main des invalidités causées par les statines a produit un savoir qu'elles partagent sans réserve. Ce mémoire leur est dédié.

Commandes

Par Internet : www.whp-apsf.ca/fr/index.html

ou, sans frais, auprès du :

Réseau canadien pour la santé des femmes

419, avenue Graham, bureau 203

Winnipeg (Manitoba)

Canada R3C 0M3

Tél. : (204) 942-5500

Télécop. : (204) 989-2355

Ligne d'information (sans frais) : 1 888 818-9172

ATS (sans frais) : 1 866 694-6367

cwhn@cwhn.ca

Action pour la protection de la santé des femmes

C.P. 291, succursale Q

Toronto (Ontario)

Canada M4T 2M1

whp-apsf@gmail.com

www.whp-apsf.ca