

Le dossier – Lipidologie

L'effet nocebo des statines : actualités



A. GALLO¹, E. BRUCKERT²

¹ Unité de Lipidologie et Prévention cardiovasculaire, Service de Nutrition, Sorbonne Université-Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS;

Fondation pour l'Innovation en Cardiométabolisme et Nutrition (ICAN)

² Département d'Endocrinologie et Prévention des maladies cardiovasculaires, Institute of Cardiometabolism And Nutrition (ICAN), Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Les statines sont des médicaments couramment disponibles, à bon marché, sûrs et efficaces, qui réduisent le risque d'événements cardiovasculaires d'environ 25 % par an, pour chaque mmol/L (0,4 g/L) de réduction du LDL-c [1]. L'intolérance aux statines, principalement due à des symptômes musculaires (SAMS), est une affection

courante et difficile à gérer qui touche des millions de patients dans le monde. Différents groupes d'experts ont proposé diverses définitions et classifications de l'intolérance aux statines. Cependant, l'apparition de SAMS ne signifie pas nécessairement une intolérance aux statines puisque la thérapie par statine n'est pas toujours pharmacologiquement impliquée.

Les statines ont pourtant fait l'objet d'une campagne médiatique très agressive qui a déclenché un mécontentement parmi les utilisateurs et une méfiance parmi les candidats utilisateurs. Celle-ci a été associée à une baisse significative de l'observance et a conduit à une hausse des événements cardiovasculaires [2]. À l'origine de ces conséquences majeures, l'effet secondaire le plus fréquemment associé au traitement par statine est l'effet nocebo.

■ Définitions

L'effet nocebo est défini par les effets indésirables (EI) qui résultent de l'attente qu'une substance inerte provoque un symptôme particulier. Dans le cas des

statines, il s'agit le plus souvent de myalgies. Le principe est donc le même que pour le placebo, avec la seule différence qu'au lieu d'attendre un bénéfice suivant la prise d'une substance, le patient se perçoit plutôt exposé à un danger. On parle d'effet nocebo si la comparaison est faite avec l'absence de toute substance, ce qui permet de quantifier cet effet. Cette quantification reste assez difficile et est rarement obtenue. C'est pour cela que la notion de drucebo a été récemment introduite, voulant par cela indiquer la différence entre les symptômes associés à des effets secondaires liés à la prise d'un médicament sans insu et les effets liés à la prise d'un traitement dans le cadre d'une étude en aveugle (**fig. 1**) [3].

L'effet nocebo vient de l'information véhiculée par d'autres, de la lecture de la notice mais aussi de la désinformation de certains médias et de ce qui peut circuler sur les réseaux sociaux.

■ Les évidences

Au cours des 30 dernières années d'études sur les statines, plus de 170 000 patients ont été traités, avec



Fig. 1 : Illustration des effets secondaires pharmacologiques, nocebo et drucebo, liés à la prise d'un médicament.

Le dossier – Lipidologie

Essai	N	Statine, dose (mg)	Durée (années) ^a	Type de patient	Âge (ans) ^a	% Femmes	Arrêt à cause d'EI (%)	
							Statine	Placebo
4S	4 444	S 20-40	5,4	MCV	59	19	5,7	5,7
HPS	20 536	S 40	4,9	Mixte ^b	64	25	4,8	5,1
ALERT	2 102	F 40-80	5,1	Greffe rein	50	34	14,8	16,3
4D	1 255	A 20	4,0	Diabète, dialysé	66	46	11,8	8,2
SPARCL	4 731	A 80	4,9	AVC/AIT ^c	63	40	17,5	14,5
CORONA	5 011	R 10	2,7	Insuffisance cardiaque	73	24	9,6	12,1
GISSI-HF	4 574	R 10	3,9	Insuffisance cardiaque	68	23	4,6	4,0
AURORA	2 776	R 10	3,8	Hémodialyse	64	38	14,9	16,8

El : événements indésirables ; S : simvastatine ; MCV : maladie cardiovasculaire ; F : fluvastatine ; A : atorvastatine ; AVC/AIT : accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire ; R : rosuvastatine ; ^a Moyenne ou médiane ; ^b 65 % MCV, 16 % AVC, 29 % diabète ; ^c 69 % AVC, 31 % AIT.

Tableau I : Arrêt du traitement lié aux événements indésirables dans des essais thérapeutiques en double aveugle, randomisés et contrôlés, à base de statine, avec critère de jugement cardiovasculaire. Adapté de [4].

un contexte clinique très varié. Une méta-analyse ayant regroupé environ 45 000 sujets avec plusieurs comorbidités a montré un taux d'arrêt du traitement faible à 8 % et tout à fait similaire entre groupe statine et placebo, confirmant ainsi que les statines étaient bien tolérées quand le traitement était administré en aveugle (**tableau I**).

Que les douleurs et faiblesses musculaires signalées par les patients prenant des statines puissent être dues à l'effet nocebo plutôt qu'à une cause directe du traitement par statine a été signalé dans l'essai ASCOTT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm*), publié dans *The Lancet* en 2017 [5]. La phase I de l'essai a porté sur 10 180 patients hypertendus qui ont été répartis au hasard pour recevoir 10 mg d'atorvastatine ou un placebo. Après 3 ans, la phase I s'est terminée lorsque l'atorvastatine s'est révélée efficace pour prévenir les événements cardiovasculaires majeurs.

Dans la phase suivante de l'essai, non randomisée et sans insu, 65 % des participants ont choisi de poursuivre le traitement par statine. Tous les participants ont été suivis pendant 2 années supplé-

mentaires. Si pendant la phase randomisée de l'étude il n'y a pas eu de différence significative en termes de SAMS entre groupe statine et placebo (298 vs 283, respectivement ; HR : 1,03 [IC 95 % ; 0,88-1,21] ; p = 0,72), lors de la phase d'extension sans insu les EI associés à des SAMS étaient retrouvés plus fréquemment chez les patients sous statine que chez les non-traités (161 vs 124, respectivement ; HR : 1,41 [IC 95 % ; 1,10-1,79] ; p = 0,006). Globalement, dans cette deuxième phase de l'étude, il y avait eu une moindre incidence d'EI. Cet excès proportionnel était similaire entre les patients qui avaient été assignés au groupe statine (HR : 1,49 [IC 95 % ; 1,05-2,11]) ou placebo (1,33 [0,96-1,84]) pendant la phase randomisée en aveugle de l'étude.

L'effet nocebo est une réalité démontrée par une série d'études menées aussi chez des patients identifiés comme intolérants aux statines.

Deux études ont permis d'étudier et quantifier l'effet nocebo :

>>> Dans l'étude SAMSON (*Self-Assessment Method for Statin Side-effects Or Nocebo Trial*), 60 sujets déclarés intolérants aux statines ont reçu 4 flacons

contenant de l'atorvastatine à la dose de 20 mg, 4 flacons contenant un placebo et 4 flacons vides ; chaque flacon devait être utilisé pendant une période d'un mois selon une séquence aléatoire [6]. Le taux de survenue d'effets secondaires dans les deux groupes avec comprimé (placebo/traitement) était superposable et presque 60 % des participants ont voulu reprendre le traitement après la fin de l'étude.

>>> Dans l'essai statinWISE, 200 sujets avec myalgies attribuées aux statines, qui envisageaient d'arrêter leur traitement, ont été suivis pendant 1 an, en alternant sur 6 périodes de 2 mois chacune un traitement par placebo *versus* statine [7]. La différence de prévalence de symptômes entre groupe statine et placebo n'était pas significative et 2/3 des patients ont repris un traitement après la fin de l'étude.

■ Une physiopathologie connue ?

Une implication de l'axe hypothalamo-hypophyse-surrénale a été suggérée dans la survenue de l'effet nocebo, autant que celle de l'effet placebo, par une modulation de signaux liés au stress et à la douleur. L'imagerie du cerveau et de la moelle épinière a montré que les effets

nocebo provoquent une augmentation de la signalisation de la douleur de la moelle épinière au cerveau [8].

Les attentes qui sont associées à la survenue d'un effet nocebo sont très dépendantes du contexte environnemental et communicatif dans lequel la prescription du médicament est faite :

- la communication verbale autour du médicament joue un rôle majeur dans la prédisposition à un effet nocebo. Une communication peu empathique peut exacerber l'effet nocebo et favoriser la survenue de symptômes [9];

- les expériences personnelles précédentes, comme l'histoire d'un effet secondaire inexpliqué avec un autre médicament, peuvent aussi influencer la survenue d'un effet nocebo [10];

- le contexte psychosocial personnel : parmi les personnes prenant des médicaments actifs, l'effet nocebo est plus susceptible de se produire chez ceux qui sont plus anxieux, pessimistes ou qui présentent une plus grande détresse psychologique [11];

- les observations externes, ou même l'impression que les médicaments sont trop prescrits, figurent parmi les facteurs identifiés comme plus fréquemment associés à l'effet nocebo : il y a souvent une tendance à retenir les informations négatives, les effets néfastes associés à un traitement. Les rapports des médias de masse et de la presse profane, les informations obtenues sur Internet et l'exposition directe à d'autres personnes présentant des effets secondaires favorisent toutes les réponses nocebo. Par exemple, l'incidence d'effets indésirables attribués aux statines a été associée à l'intensité de la couverture médiatique négative liée aux statines [12].

Dans le cas du traitement par statine, l'“attente” d'un effet nocif est alimentée par des rapports souvent hostiles et infondés sur Internet, dans les médias sociaux et dans la presse non spécialisée. L'ampleur des effets indésirables est surestimée en raison de l'attribution erronée de symptômes sans rapport

(tels que des lésions musculo-squelettiques). Les faibles taux d'observance du traitement par statine qui en résultent entraînent inévitablement des événements cardiovasculaires inutiles.

■ Quelle conduite à tenir ?

La gestion de l'effet nocebo est complexe et requiert du temps. Elle comprend une décision thérapeutique partagée, une relation de confiance et l'information sur les effets secondaires.

La prise de décision partagée répond à un impératif éthique qui consiste à faire participer les patients aux décisions concernant leurs propres soins, favorisant ainsi le principe d'autonomie en veillant à ce qu'ils soient informés de leurs choix de santé. Le partage du choix avec le patient constitue un élément indispensable pour assurer une bonne observance au traitement : faire un état des lieux sur les attitudes, les croyances et la volonté du patient de débiter un traitement et les attentes vis-à-vis du traitement est une stratégie sûrement plus prometteuse que celle de prescrire d'emblée et d'aller faire un point sur la mauvaise observance après. La prise de décision partagée est donc une approche de la prise de décision médicale dans laquelle les patients et les cliniciens travaillent ensemble et s'engagent dans un dialogue délibératif sur les options de traitement raisonnables.

La confiance est un aspect clé de la prévention mais d'autres éléments sont importants comme le fait d'expliquer que le traitement est important pour l'individu et pourquoi.

Donner les informations sur les effets secondaires est essentiel. Il est important que le soignant qui propose un traitement fasse une description réaliste pendant positive du médicament, tout en précisant les effets les plus fréquents sans donner de fréquence mais plutôt en expliquant qu'ils sont faciles à gérer (changement de traitement, etc.).

■ Conclusion

L'effet nocebo représente l'effet secondaire primaire associé aux statines de nos jours. Les études randomisées, contrôlées contre placebo, n'ont pas montré d'effet des statines sur la fréquence et l'intensité des myalgies chez des patients ayant rapporté des myalgies graves sous statine. Le contexte de prescription, qu'il soit associé au patient, à son environnement, à ses expériences précédentes, à ses croyances ou qu'il soit influencé par l'extérieur (médias, retour d'expériences d'autres patients, etc.), fait le lit de la survenue de cet effet, qui va être directement lié à l'inobservance au médicament. Une communication soignant-soigné fondée sur le partage de la décision thérapeutique avec une information réaliste, cependant focalisée sur les bénéfices attendus du médicament, et l'instauration d'un rapport de confiance avec le soignant constituent le levier majeur pour prévenir la survenue de l'effet nocebo.

BIBLIOGRAPHIE

1. COLLINS R, REITH C, EMBERSON J *et al.* Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*, 2016;388:2532-2561.
2. NIELSEN FS, NORDESTGAARD BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J*, 2016;37:908-916.
3. PENSON PE, BANACH M. Nocebo/drucebo effect in statin-intolerant patients: an attempt at recommendations. *Eur Heart J*, 2021;42:4787-4788.
4. TOBERT JA, NEWMAN CB. Statin tolerability: In defence of placebo-controlled trials. *Eur J Prev Cardiol*, 2016;23:891-896.
5. GUPTA A, THOMPSON D, WHITEHOUSE A *et al.* Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised

Le dossier – Lipidologie

- non-blind extension phase. *Lancet*, 2017;389:2473-2481.
6. WOOD FA, HOWARD JP, FINEGOLD JA *et al*. N-of-1 Trial of a Statin, Placebo, or No Treatment to Assess Side Effects. *N Engl J Med*, 2020;383:2182-2184.
7. HERRETT E, WILLIAMSON E, BRACK K *et al*. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. *BMJ*, 2021;372:n135
8. TINNERMANN A, GEUTER S, SPRENGER C *et al*. Interactions between brain and spinal cord mediate value effects in nocebo hyperalgesia. *Science*, 2017;358:105-108.
9. DANIALI H, FLATEN MA. A Qualitative Systematic Review of Effects of Provider Characteristics and Nonverbal Behavior on Pain, and Placebo and Nocebo Effects. *Front Psychiatry*, 2019;10:242.
10. KERN A, KRAMM C, WITT CM *et al*. The influence of personality traits on the placebo/nocebo response: A systematic review. *J Psychosom Res*, 2020;128: 109866.
11. UHLENHUTH EH, ALEXANDER PE, DEMPSEY GM *et al*. Medication side effects in anxious patients: negative placebo responses? *J Affect Disord*, 1998;47:183-190.
12. NELSON AJ, PURI R, NISSEN SE. Statins in a Distorted Mirror of Media. *Curr Atheroscler Rep*, 2020;22:37.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.