

VIGNETTE DIAGNOSTIQUE DE L'ÉTUDIANT

UN DILEMME FRÉQUENT EN MÉDECINE : ASSOCIATION FORTUITE OU RELATION CAUSALE ?

SCHÉEN AJ (1)

RÉSUMÉ : Faire le diagnostic différentiel entre une simple association fortuite et une réelle relation de causalité est un défi fréquemment rencontré, non seulement en épidémiologie mais aussi dans la pratique médicale. Les neuf critères plaçant pour une relation causale publiés par Bradford-Hill en 1965 restent toujours d'actualité, même si certains amendements ont été proposés dans les dernières années. Cette vignette clinique illustre cette problématique en analysant les controverses à propos, d'une part, de la relation entre hypercholestérolémie (LDL) et maladie coronarienne, et d'autre part, de la relation entre traitement par statines et myalgie.

MOTS-CLÉS : *Bradford-Hill - Causalité - Corrélation - Coronaropathie - Hypercholestérolémie - Statines*

A COMMON DILEMMA IN MEDICINE : FORTUITOUS ASSOCIATION OR CAUSAL RELATIONSHIP ?

SUMMARY : Making the differential diagnosis between a simple fortuitous association and a true causal relationship is a challenge commonly encountered not only in epidemiology, but also in clinical practice. The nine criteria supporting a causal relationship published by Bradford-Hill in 1965 remain relevant, even if some amendments were proposed in recent years. The present clinical scenario illustrates this problem by analyzing the controversies concerning the relationships between hypercholesterolemia (LDL) and coronary heart disease on the one hand and between statin therapy and myalgia on the other hand.

KEYWORDS : *Bradford-Hill - Causality - Correlation - Coronary heart disease - Hypercholesterolemia - Statin*

INTRODUCTION

Pour observer et comprendre notre environnement, un des principaux mécanismes utilisés par notre cerveau est de faire appel à une « association ». La survenue de deux événements relativement proches incite, en effet, l'être humain à établir une relation de causalité entre les deux phénomènes, le premier entraînant, de fait, le second. En statistique, le terme « corrélation » désigne une association qui peut être décrite par des données chiffrées (coefficient de corrélation) (1). En sciences d'une façon générale, et en médecine plus particulièrement, il est essentiel de mettre en garde, chercheurs et cliniciens, sur le fait que « corrélation n'est pas causalité » (2, 3). La difficulté d'interpréter correctement la relation entre deux phénomènes ou événements est rencontrée principalement dans les études observationnelles épidémiologiques car la méthodologie rigoureuse des essais cliniques contrôlés (en particulier *versus* un placebo) permet généralement de pallier, au moins pour une bonne part, cette difficulté (4). Ce n'est cependant plus le cas en vie réelle, où le médecin est souvent confronté à la délicate interprétation d'une association entre un facteur de risque et une maladie ou encore de la survenue de manifestations indésirables après la prise d'un médicament.

La difficulté est fréquemment rencontrée dans l'analyse des résultats des études épidémiologiques, en particulier la prise en compte des facteurs de risque liés à l'environnement susceptibles de contribuer à la survenue à terme d'une maladie, par exemple une insuffisance coronaire (5). C'est également le cas pour le cancer. Dans ce type d'étude, il est important de faire la distinction entre un facteur de risque (relation de causalité) et un simple marqueur de risque (6). Maîtriser le facteur de risque devrait réduire significativement le risque correspondant. À l'inverse, dans le cas d'un marqueur de risque, il existe une simple association entre le marqueur et le risque et diminuer artificiellement ce marqueur ne devrait changer en rien le pronostic final.

C'est également le cas dans le domaine de la pharmacothérapie en pratique clinique (7-9). Lorsque la prise d'un médicament est suivie d'un événement inattendu, celui-ci est alors souvent considéré comme un « effet secondaire ». Le terme même de « secondaire » indique, implicitement, une relation de causalité : le médicament est considéré comme responsable de l'événement qui survient par la suite. Or, il peut s'agir d'une simple association fortuite. Pour éviter toute ambiguïté, il est préférable de parler de « manifestations indésirables ». Celles-ci sont, de fait, observées dans les suites de la prise du médicament, mais cette expression, *stricto sensu*, ne préjuge pas d'une quelconque responsabilité de ce dernier. Dans la pratique médicale, il est important de pouvoir faire la différence entre une simple association et une relation de causalité. C'est notamment le cas

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège, ULiège, Belgique.

dans les études épidémiologiques. C'est également le cas dans le colloque singulier entre le praticien et son patient. À titre d'exemple, cette difficulté a été mise en avant récemment lors de la pandémie de la COVID-19 (10, 11). En effet, d'un côté, de nombreuses plaintes, précoces ou tardives, ont été attribuées, à tort ou à raison, à l'infection par le SARS-CoV2. De l'autre, des manifestations indésirables survenues dans le décours de la vaccination par vaccin à ARN messager ont été attribuées à la procédure vaccinale, souvent sans raison scientifique évidente. Cet imbroglio a contribué à jeter l'opprobre sur le vaccin lui-même et entraîner des réticences, voire des refus, vis-à-vis de la vaccination chez de nombreuses personnes.

Le but de cette vignette est de donner quelques clés permettant de faire cette distinction essentielle puisqu'elle aura inévitablement des conséquences dans les décisions médicales à prendre. Pour illustrer les difficultés du diagnostic différentiel entre une association fortuite et une relation causale, nous envisagerons les relations entre, d'une part, hypercholestérolémie et maladie coronarienne et, d'autre part, entre traitement par statines et myalgies, deux thématiques qui ont fait, et font toujours, l'objet de controverses dans la littérature médicale (12).

HISTOIRE CLINIQUE

Monsieur Y, âgé de 62 ans, est admis en urgence pour un accident coronaire aigu. Il avait déjà subi une angioplastie avec mise en place d'un stent enrobé sur la coronaire droite trois ans auparavant. À ce moment, le bilan des facteurs de risque cardiovasculaire avait démontré un surpoids modéré (indice de masse corporelle de 28 kg/m²) avec un tour de taille accru à 100 cm, une relative sédentarité, l'absence de diabète, d'hypertension artérielle et de tabagisme actif (interruption 17 ans auparavant après une consommation de 20 paquets.années). Par contre, il existait une hypercholestérolémie marquée, avec un LDL accru à 145 mg/dl, un HDL normal bas à 42 mg/dl et des triglycérides acceptables à 140 mg/dl. Outre des antiagrégants plaquettaires et une petite dose de bêta-bloquant, un traitement par atorvastatine 80 mg associé à de l'ézétimibe 10 mg a été prescrit par le cardiologue dans les suites de l'angioplastie. Ce traitement s'est révélé très efficace puisque le taux de LDL cholestérol est redescendu à 55 mg/dl quatre mois plus tard. Cependant, le patient s'est plaint de myalgies et de tendinopathies et a été conforté dans ses plaintes en lisant la notice de la statine. Par ailleurs, un ami

lui a rapporté qu'il connaissait une personne qui avait présenté une rupture d'un tendon après avoir pris une statine. Un essai de remplacement de l'atorvastatine 80 mg par de la rosuvastatine 40 mg a été tenté par le médecin traitant sans amélioration de la symptomatologie. Le patient a alors été traité quelques mois par un complément alimentaire à base de riz rouge, mais avec un taux de LDL cholestérol qui est resté élevé à 125 mg/dl. Finalement, il a interrompu tout traitement hypocholestérolémiant un an après son instauration. Le profil lipidique réalisé dans les suites de son accident coronarien récent a démontré un taux de LDL cholestérol à nouveau nettement accru à 140 mg/dl, sans autre facteur de risque cardiovasculaire majeur évident.

QUESTIONS

- 1) Quels sont les principaux critères proposés pour étayer une relation de causalité ?
- 2) Quelles sont les forces et faiblesses du lien entre hypercholestérolémie et maladie coronarienne ?
- 3) Quelles sont les forces et faiblesses du lien entre traitement par statines et myalgies ?

RÉPONSES

1) QUELS SONT LES PRINCIPAUX CRITÈRES PROPOSÉS POUR ÉTAYER UNE RELATION DE CAUSALITÉ ?

Suite à la controverse qui a suivi la publication, dans les années 50, de deux études à propos du rôle causal du tabac dans la survenue du cancer broncho-pulmonaire, un statisticien, Sir Austin Bradford-Hill, a proposé, en 1965, des critères permettant de juger d'une causalité entre un facteur et l'apparition d'une maladie (13). Le but était de diminuer le risque de fausses conclusions. En effet, si l'existence d'une association statistique entre l'exposition et la maladie est une condition nécessaire, elle n'est cependant pas suffisante. Neuf «critères de causalité» ont été proposés : force, uniformité, spécificité, temporalité, gradient biologique, plausibilité, cohérence, expérience, analogie (Tableau I). Ils permettent de renforcer la probabilité d'un effet causal, sans pour autant le démontrer avec certitude. En effet, Bradford Hill lui-même a avancé ces critères comme des «aides à la réflexion» permettant d'établir si une hypothèse est plutôt raisonnable et non pas comme une liste à

Tableau I. Critères de Bradford-Hill pour confirmer une relation de causalité (13)

Critères	Explications
Force	Une forte intensité de l'association (exprimée en statistique par un risque relatif ou un odd-ratio élevé) est un argument de poids, mais son absence n'est pas nécessairement un argument contre
Uniformité, stabilité	Répétition de l'association dans le temps et l'espace
Spécificité	Une cause produit un effet particulier dans une population particulière en l'absence d'autres explications (cela sous-entend qu'un seul facteur est en cause dans une maladie, un critère rarement présent)
Temporalité	Pas d'ambiguïté temporelle, avec la démonstration que l'exposition a bien précédé la maladie (la cause doit précéder la conséquence)
Gradient biologique	Existence d'une relation de type "dose-effet" entre l'exposition et la maladie, les sujets les plus exposés ayant le risque le plus élevé
Plausibilité biologique	Existence d'un mécanisme physiopathologique connu, se réfère au degré de connaissance scientifique actuelle
Cohérence	Les mêmes observations sont reproduites dans différentes populations
Preuve expérimentale	Concordance avec les expérimentations menées <i>in vitro</i> ou chez l'animal; la réduction de l'exposition diminue les effets
Analogie	Des causes similaires provoquent des conséquences similaires

cocher pour attribuer, ou non, un lien de causalité formel entre deux événements.

Certains auteurs ont noté, néanmoins, que certains de ces critères sont problématiques et différentes tentatives pour sélectionner des critères plus pertinents les uns que les autres ont été publiées dans les dernières années. Cependant, force est de constater que tous les auteurs ne sont pas d'accord entre eux. Ainsi, certains recommandent de se fier préférablement à trois de ces critères (relation temporelle, preuve expérimentale et uniformité des résultats au fil des expériences) (14) tandis que d'autres ont proposé de retenir prioritairement sept des neuf critères de Bradford-Hill (15). L'importance du critère «analogie» a été récemment mis en avant pour retenir une relation de causalité dans les études épidémiologiques (16).

Deux publications ont comparé les critères modernes de l'échelle GRADE («Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation»), utilisée pour grader la qualité de l'«évidence» et la force des recommandations qui en résultent (17), avec les critères anciens de Bradford-Hill (13). Il est intéressant de constater que GRADE s'est inspiré des critères de Bradford-Hill pour retenir une relation de causalité dans les études épidémiologiques (18). Ainsi, quatre critères prédominants sont présents dans les deux propositions analysées dans une publication récente : force de l'association, temporalité, plausibilité biologique et preuve expérimentale (19).

Un critère sans doute important à considérer consiste en la diminution de l'incidence ou de la sévérité de la maladie lorsque l'exposition est supprimée ou réduite. Ce critère n'avait pas

été spécialement mis en avant par Bradford-Hill, sans doute suite à l'absence de preuves quasi «expérimentales» de ce type à l'époque, il y a plus d'un demi-siècle. Depuis lors, différentes études d'intervention visant à diminuer ou supprimer un facteur de risque ont été publiées et leurs résultats ont, bien entendu, apporté une force de conviction importante et donné un argument de premier plan pour retenir une relation de causalité. C'est notamment le cas dans le domaine des maladies cardiovasculaires où de nombreux essais d'intervention visant à diminuer un facteur de risque potentiel (tabac, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, hyperglycémie) sont maintenant disponibles et ont donné lieu à des recommandations pour la pratique clinique (20). Enfin, depuis 1965, des progrès majeurs ont été effectués, notamment, dans le domaine de la génétique et de la biologie moléculaire, et certains des critères proposés à l'époque doivent sans doute être revisités à l'aune de ces avancées (21).

2) QUELLES SONT LES FORCES ET FAIBLESSES DU LIEN ENTRE HYPERCHOLESTÉROLÉMIE ET MALADIE CORONARIENNE ?

La relation entre l'hypercholestérolémie (en particulier, l'augmentation du taux de LDL) et les maladies cardiovasculaires, plus particulièrement l'athéromatose coronarienne, a fait l'objet de nombreuses controverses au cours des dernières années (22). Certains continuent d'ailleurs à mettre en doute cette relation (23). Pourtant les arguments se sont accumulés au cours des dernières décennies. Ils sont de plusieurs ordres - expérimentations animales, analyses anatomo-pathologiques, études épi-

démiologiques, essais d'intervention pharmacologique, études génétiques de randomisation mendélienne - avec des résultats remarquablement convergents (24).

EXPÉRIMENTATIONS ANIMALES

Des régimes hyperlipidiques augmentant les concentrations de cholestérol LDL favorisent la formation de plaques athéromateuses dans les artères coronaires.

ANALYSES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Les autopsies ont démontré que les premières lésions des artères coronaires comportent des stries lipidiques et que les plaques d'athéromatose instables sujettes à rupture ont un cœur particulièrement riche en lipides.

ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

De nombreuses études observationnelles de cohorte dans différentes populations ont montré une relation entre, d'une part, l'incidence des accidents coronariens aigus, et d'autre part, la consommation alimentaire de graisses saturées et la concentration plasmatique du cholestérol LDL (24).

ESSAIS D'INTERVENTION PHARMACOLOGIQUE

Un grand nombre d'études d'interventions médicamenteuses, en particulier avec les statines, ont mis en évidence une relation étroite entre la réduction de la concentration de cholestérol LDL et la diminution des événements coronariens ou de la mortalité cardiovasculaire, avec une pente de la relation plus forte en prévention secondaire qu'en prévention primaire (24, 25).

ÉTUDES GÉNÉTIQUES

Des études de randomisation mendélienne ont prouvé que les personnes qui avaient des mutations conduisant à des concentrations basses de cholestérol LDL tout au long de leur vie (et ce dès la naissance) étaient protégées contre la survenue d'accidents coronariens (24).

Ces données ont renforcé l'intérêt pour une prise en charge intensive des dyslipidémies, en particulier de l'hypercholestérolémie LDL (26). Néanmoins, une méta-analyse récente a montré que la force de l'association était beaucoup moins évidente lorsqu'on considérait la réduction du risque absolu plutôt que la réduction du risque relatif dans les diverses études d'intervention avec les statines (25).

Ces résultats soulignent l'importance du profil de risque de départ tel qu'il peut être évalué par la table SCORE (22, 27, 28) : plus il est élevé,

plus le bénéfice d'une intervention hypocholestérolémiante sera important. L'approche thérapeutique et les objectifs en termes de niveau de concentration LDL à atteindre doivent donc être personnalisés (29). Dans le cas particulier de la vignette, il s'agit d'un patient coronarien avéré qui a déjà subi une dilatation coronaire avec mise en place d'un stent. Il est donc indiscutable que, dans ce cas précis, il y a une indication à baisser la concentration de cholestérol LDL le plus bas possible.

Lorsqu'on soumet l'hypothèse du cholestérol LDL comme cause primaire de la maladie cardiovasculaire athéromateuse au crible des critères de Bradford-Hill pour établir une relation de causalité, il apparaît que l'on peut trouver une bonne concordance pour les neuf critères précédemment décrits, comme discuté en détail par ailleurs ([Tableau II](#)) (30). Cependant, cette conclusion a été mise en doute par une série d'auteurs dans une publication polémique à laquelle il est difficile d'adhérer (23).

3) QUELLES SONT LES FORCES ET FAIBLESSES DU LIEN ENTRE TRAITEMENT PAR STATINES ET MYALGIES ?

Il est classiquement reconnu que les statines peuvent induire des troubles musculaires, allant de simples myalgies, à des myopathies (avec élévation des enzymes musculaires comme les créatine phosphokinases) et, exceptionnellement, jusqu'à être associées à des cas de rhabdomyolyse. Ces manifestations indésirables sont mentionnées dans toutes les notices des statines, ce qui incite médecins et patients à porter attention à ce type de troubles. Certes, des mécanismes physiopathologiques susceptibles d'expliquer ces désordres musculaires après la prise de statines ont été authentifiés, amenant à des recommandations à stopper le traitement en cas de plaintes (31). Cependant, force est de constater que, dans la pratique clinique, de nombreuses douleurs musculaires attribuées au traitement par statines ont une autre origine et ne peuvent pas être imputées au traitement pharmacologique en tant que tel (32). Ainsi, selon les résultats d'une méta-analyse d'essais cliniques à grande échelle publiée récemment dans le *Lancet* (33), certes les statines sont associées à un léger excès de douleurs musculaires le plus souvent d'intensité légère. Cependant, plus de 90 % des plaintes musculaires rapportées par les participants et attribuées aux statines ne sont pas en fait dues à ces médicaments. La conclusion de ce travail est que le risque de myalgies est bien inférieur en comparaison aux bénéfices cardiovasculaires bien connus (33). Il

Tableau II. Critères de Bradford-Hill appliqués aux deux thématiques envisagées dans cet article (30, 33).

Critères	Relation LDL élevé-coronaropathie	Relation statines-myalgies
Force	Importante	Faible
Uniformité, stabilité	Importante	Faible
Spécificité	Importante	Faible
Temporalité	Importante	Oui
Gradient biologique	Importante	Faible
Plausibilité biologique	Importante	Oui
Cohérence	Importante	Faible
Preuve expérimentale	Importante	Faible
Analogie	Importante	Faible

a été rapporté, par ailleurs, que dans la pratique clinique, environ 10 % des patients arrêtent leur traitement par statines suite à des plaintes subjectives, généralement des myalgies sans augmentation des créatine phosphokinases. Ce chiffre est bien plus élevé que celui rapporté dans les essais cliniques contrôlés *versus* placebo, avec seulement moins de 1 % de plaintes musculaires et 0,1 % d'interruption en raison de ces symptômes (34). Cette inconsistance dans les résultats hypothèque la réalité d'une relation de causalité dans bien des cas.

Ce constat doit amener cliniciens et patients à revoir les stratégies lorsque sont signalées des plaintes musculaires de façon à limiter le risque d'interruption intempestive d'un traitement potentiellement salvateur (12, 35). C'est certainement important chez les patients ayant déjà présenté un événement cardiovasculaire, comme dans le cas discuté dans cette vignette (33, 36, 37), mais aussi chez les patients en prévention primaire qui cumulent des facteurs de risque (38). Quant au risque de tendinopathies sous statines (une plainte également évoquée par le patient de la vignette), les données probantes sont très limitées selon une revue systématique (39).

À notre connaissance, il n'y a pas de publications qui aient testé les critères de Bradford-Hill pour étudier la relation causale entre traitement par statines et myalgies. Une analyse personnelle, à la lumière des données de la littérature, suggère cependant que, pour la plupart des neuf critères, le niveau de preuve est beaucoup plus faible en comparaison de celui en faveur de la relation LDL élevé - coronaropathie (Tableau II).

Un important critère en faveur d'une relation de causalité lors de la survenue d'une manifestation indésirable après la prise d'un médicament est tiré de la méthode «dechallenge»

(interruption du médicament avec disparition de l'événement) / «rechallenge» (reprise du médicament et réapparition du même effet indésirable) (40). Ce critère n'avait pas été explicité par Bradford-Hill qui s'était intéressé aux observations épidémiologiques plutôt qu'aux interventions pharmacologiques (13).

CONCLUSION

Décider qu'il existe une relation de causalité et non une simple association fortuite entre deux événements est un défi fréquemment rencontré par le chercheur, en particulier dans les études épidémiologiques, et par le médecin dans sa pratique quotidienne. Les critères de Bradford-Hill proposés en 1965 pour étayer une relation de causalité restent d'actualité, même s'ils méritent sans doute d'être quelque peu amendés. Comme l'illustre cette vignette diagnostique et la discussion qui s'ensuit, il apparaît qu'une relation causale existe entre hypercholestérolémie et coronaropathie, tandis que la relation de causalité entre traitement par statines et survenue de myalgies apparaît plus fragile. En effet, l'association des deux rapportée par les patients peut finalement n'être qu'une association fortuite dans bien des cas, même si cette manifestation indésirable peut, de fait, survenir chez certains patients et donc être un effet secondaire délétère du traitement. Le rapport bénéfices/risques est favorable, avec un bénéfice incontestable en prévention secondaire, mais aussi en prévention primaire chez les patients à haut risque.

BIBLIOGRAPHIE

1. Altman N, Krzywinski M. Association, correlation and causation. *Nat Methods* 2015;**12**:899-900.
2. Kaufman JS, Poole C. Looking back on «causal thinking in the health sciences». *Annu Rev Public Health* 2000;**21**:101-19.
3. Vineis P. La causalité en médecine : modèles théoriques et problèmes pratiques. *Sciences Sociales et Santé* 1992;**10**:5-32.
4. Scheen AJ, Ernest P, Jandrain B. Comment j'explore ... La complémentarité entre essais cliniques contrôlés et registres observationnels : l'exemple des études de prévention cardiovasculaire avec les inhibiteurs des SGLT2. *Rev Med Liege* 2017;**72**:563-8.
5. Mente A, de Koning L, Shannon HS, et al. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;**169**:659-69.
6. Nahmias A, Stahel P, Xiao C, et al. Glycemia and atherosclerotic cardiovascular disease: exploring the gap between risk marker and risk factor. *Front Cardiovasc Med* 2020;**7**:100.
7. Meyboom RH, Hekster YA, Egberts AC, et al. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997;**17**:374-89.
8. Agbabiaka TB, Savovic J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2008;**31**:21-37.
9. Arimone Y, Bidault I, Dutertre JP, et al. Updating the French method for the causality assessment of adverse drug reactions. *Thérapie* 2013;**68**:69-76.
10. Osborne V, Shakir SAW. What is the difference between observed association and causal association, signals and evidence? Examples related to COVID-19. *Front Pharmacol* 2020;**11**:569189.
11. Liu J, Virani SS, Alam M, et al. Coronavirus disease-19 and cardiovascular disease: A risk factor or a risk marker? *Rev Med Virol* 2021;**31**:e2172.
12. Descamps O. Adhérence thérapeutique : Le point de vue du lipologue. *Louvain Med* 2018;**137**:447-53.
13. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;**58**:295-300.
14. Ioannidis JP. Exposure-wide epidemiology: revisiting Bradford Hill. *Stat Med* 2016;**35**:1749-62.
15. Cox LA, Jr. Modernizing the Bradford Hill criteria for assessing causal relationships in observational data. *Crit Rev Toxicol* 2018;**48**:682-712.
16. Weed DL. Analogy in causal inference: rethinking Austin Bradford Hill's neglected consideration. *Ann Epidemiol* 2018;**28**: 343-6.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;**336**:924-6.
18. Schunemann H, Hill S, Guyatt G, et al. The GRADE approach and Bradford Hill's criteria for causation. *J Epidemiol Community Health* 2011;**65**:392-5.
19. Shimonovich M, Pearce A, Thomson H, et al. Assessing causality in epidemiology: revisiting Bradford Hill to incorporate developments in causal thinking. *Eur J Epidemiol* 2021;**36**:873-87.
20. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;**42**:3227-337.
21. Fedak KM, Bernal A, Capshaw ZA, et al. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology. *Emerg Themes Epidemiol* 2015;**12**:14.
22. De Meester C, De Laet C, Goorden T, et al. «Diminuer son cholestérol avec des médicaments ? Le pour et le contre» : un outil d'aide à la décision pour les médecins généralistes. KCE REPORT 324Bs, Health Technology Assessment Reports 2019; https://kce.fgov.be/sites/default/files/2021-11/KCE_324B_Statins_Outil_Synthese.pdf (Dernier accès : 9 février 2023)
23. Ravnskov U, de Lorgeril M, Diamond DM, et al. LDL-C does not cause cardiovascular disease: a comprehensive review of the current literature. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;**11**:959-70.
24. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;**38**:2459-72.
25. Byrne P, Demasi M, Jones M, et al. Evaluating the association between low-density lipoprotein cholesterol reduction and relative and absolute effects of statin treatment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2022;**182**:474-81.
26. Wallemacq C, Paquet N. Une décennie d'avancées dans la prise en charge des dyslipidémies. *Rev Med Liege* 2020;**75**:386-91.
27. Scheen AJ. Comment j'explore ... le risque cardio-vasculaire absolu à 10 ans : de Framingham 1998 à SCORE 2003. *Rev Med Liege* 2004;**59**:460-6.
28. Descamps OS, De Backer G, Annemans L, et al. Les nouvelles recommandations européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Rev Med Liege* 2012;**67**:118-27.
29. Scheen AJ, Descamps OS. Approche personnalisée du traitement des dyslipidémies. *Rev Med Liege* 2015;**70**:292-8.
30. Schade DS, Helitzer D, Eaton P. Evidence that low density lipoprotein is the primary cause of atherosclerotic cardiovascular disease: a Bradford-Hill approach. *World J Cardiovasc Dis* 2017;**7**:272-84.
31. Selva-O'Callaghan A, Alvarado-Cardenas M, Pinal-Fernandez I, et al. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;**14**:215-24.
32. Sever P. Statins and myalgia: fact or fiction? *Br J Cardiol* 2015;**22**:127-9.
33. Cholesterol Treatment Trialists C. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *Lancet* 2022;**400**:832-45.
34. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, et al. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;**39**:e38-e81.
35. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;**388**:2532-61.
36. Descamps OS. Polémique, intolérance, non adhérence et autres contrariétés autour de la prescription des statines ? Comment y faire face ? *Louvain Med* 2016;**135**:600-8.
37. Penson PE, Bruckert E, Marais D, et al. Step-by-step diagnosis and management of the nocebo/drucebo effect in statin-associated muscle symptoms patients: a position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2022;**13**:1596-622.
38. Cai T, Abel L, Langford O, et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ* 2021;**374**:n1537.
39. Teichtahl AJ, Brady SR, Urquhart DM, et al. Statins and tendinopathy: a systematic review. *Med J Aust* 2016;**204**:115-21 e1.
40. Mascolo A, Scavone C, Sessa M, et al. Can causality assessment fulfill the new European definition of adverse drug reaction? A review of methods used in spontaneous reporting. *Pharmacol Res* 2017;**123**:122-9.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Scheen AJ, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques CHU Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chuliege.be