

Les statines seraient dangereuses. Parlons-en!

Il n'y a qu'une seule vérité, et c'est la nôtre. Si tu ne la partages pas totalement, une seule alternative : ou tu es un peu sot, et nous allons t'éclairer, pour ton bien. Ou alors tu refuses d'adhérer à cette ligne de pensée, et tu deviens notre ennemi : nous allons t'écraser, pour ton bien.
~ Michel Benoît, 1992

Quiconque prétend s'ériger en juge de la vérité et du savoir s'expose à périr sous les éclats de rire des dieux puisque nous ignorons comment sont réellement les choses et que nous n'en connaissons que la représentation que nous en faisons.
~ Albert Einstein (1879-1955)



→ F. DIÉVERT
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Un livre de plus en 2015, une même rengaine, les mêmes syllogismes poussés à leur paroxysme. Dans un livre récent, intitulé “*Corruptions et crédulité en médecine. Stop aux statines et autres dangers*”, supposé dénoncer la dangerosité des statines et autres... qui sont ici les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) Philippe Even revient à la charge sur “*La beauté du cholestérol. Un diamant*”, sur “*L'inefficacité, l'inefficience et l'inutilité des statines*” pour écrire un peu plus loin que ce sont “*Des toxiques lents*” et sur “*Les nouveaux antiagrégants et anticoagulants oraux : combien de milliards perdus ? Et, pour les NACO, combien de morts ?*”. Les expressions en italiques sont les titres de certains chapitres.

En fait, comme le dit l'auteur, ce livre n'en est pas un, mais trois livres assemblés en un seul, afin de présenter et de renforcer les éléments qui composent un ou des syllogismes particuliers et que l'on peut présenter ainsi : “*L'industrie pharmaceutique triche et corrompt. Les essais cliniques sont faits par l'industrie pharmaceutique. Donc, les résultats des essais thérapeutiques sont faux*”; “*Les résultats des essais thérapeutiques sont faux parce que l'industrie les a falsifiés. Les résultats des essais thérapeutiques sont présentés comme exacts aux médecins. C'est donc que ceux qui présentent ces résultats sont corrompus et payés par l'industrie pharmaceutique, que ce soit au niveau académique ou au niveau réglementaire*”; “*Les résultats des essais thérapeutiques sont faux parce que l'industrie les a falsifiés. Les médecins prescrivent ces traitements reposant sur des bases fausses. Donc, les médecins sont crédules*”.

Sur la forme

Les injures sont les raisons de ceux qui ont tort ~ Proverbe

Celui qui t'insulte n'insulte que l'idée qu'il a de toi, c'est-à-dire de lui-même.
~ Comte Villiers de l'Isle-Adam

Le lecteur qui s'engage dans ce livre doit avoir bien du courage. Il y a, en effet, dans cet ouvrage plusieurs niveaux de lecture et de syntaxe, plusieurs typographies

BILLET DU MOIS

dans la même phrase (du gras, de l'italique, du souligné, des majuscules...) entrecoupées de multiples acronymes et abréviations, d'anglicismes et/ou de phrases en anglais, ou encore d'expressions témoignant d'une syntaxe très personnelle. Exemples: "Le CHO est un strong risk factor d'attaques cardiaques, démontré par de multiples études très solides (non) et largement acceptées (oui)" (sic) "RIEN NE SE PASSE DONC SELON LES REGLES et les sponsors get the answer they want" (sic); "PCSK-9. Kek-Sek-ça?" (et re-sic).

Cependant, le premier niveau de lecture est simple, pour ne pas dire simpliste. Quand il s'agit de défendre des thèses simplistes ou de dénoncer des torts, le langage est direct et ironique: "Le cholestérol est au contraire une molécule miraculeuse, avec 13 fonctions clés couronnées par 13 Nobel depuis les années 1950. Pur cristal, alcool lourd et non pas graisse...". Ou encore, à propos de l'étude 4S: "Ce succès spectaculaire, le premier rapporté, a été applaudi debout lors de sa présentation en congrès par une salle de cardiologues exaltés, transportés là par Merck, dont quelques-uns pleuraient de joie (les chroniques du temps le rapportent)...". Ce qui est doublement faux. Ayant été présent à l'AHA en 1994, lors de la présentation des résultats de l'étude 4S, je peux témoigner qu'ils n'ont, sur le moment, pas provoqué d'exaltation chez les cardiologues et que peu des revues ayant publié des comptes rendus de l'AHA 1994 ont rapporté cette étude. L'importance majeure de cet essai n'est apparue que très progressivement aux cardiologues.

Un deuxième niveau de lecture est franchement calomnieux et a probablement comme objectif de "renforcer" le message simpliste véhiculé par le premier niveau de lecture. Exemples: Hervé Gisserot: "Nouveau, jeune, pétaradant et caricatural président aux dents longues et aux idées courtes du LEEM"; Nicolas Danchin: "Paillettes, léger, superficiel,

opportuniste, du charme, mais rien qui compte, l'élégance d'un valseur, surfant, virevoltant d'un sujet à l'autre", et même plus encore: "Peut-être des difficultés d'exister, avec un frère aîné grand scientifique rayonnant de l'Institut Pasteur"; Jean-François Bergmann: "La droiture de J-F. Bergmann est légendaire, tant il semble toujours vouloir défendre les patients sur un ton cauteleux, navré et rassurant qui convainc les plus naïfs, sans jamais rien dire de ses liens avec les firmes"; J.Y. Le Heuzey "est ce cardiologue au nœud papillon en fibrillation vermiculaire permanente"; A. Grimaldi: "Dans un échange de lettres que je conserve sous verre (sic), j'ai pu mesurer le degré d'information biochimique du Pr Grimaldi. Inexistant. ON DIRAIT UN CARDIOLOGUE". Et comme il n'y a pas de limite, s'il distribue les mauvais points, il distribue aussi ce qu'il juge être les bons points, en distinguant des cardiologues remarquables tout en se servant de son mode d'analyse personnel pour faire des classements surprenants: Gilles Montalescot: "Moitié blanc, moitié noir. Moitié Collet, moitié Steg." Ces propos font comprendre que l'auteur a une personnalité pour le moins particulière. Rappelons qu'en France, la liberté d'expression est un principe intangible, c'est un droit fondamental inscrit dans la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen de 1789. Toute personne peut ainsi librement émettre une opinion, positive ou négative, sur un sujet, mais aussi sur une personne. Toutefois, comme pour tout droit, son abus peut être sanctionné dans les cas déterminés par la loi. C'est ainsi que les auteurs de propos diffamatoires, d'injures ou de dénonciations calomnieuses encourent des sanctions pénales et que, ce faisant, le Pr Even s'expose à des plaintes pour injures, calomnies et diffamation.

Enfin, le troisième niveau de lecture est franchement complexe. C'est celui de la partie dite scientifique, quasiment incompréhensible. Est-ce à dessein? Exemples: "AVC: 122/185, soit -

34 %, soit 1/190 patients traités par an ($p = 0,001$), statistiquement très significatif, cliniquement mini-ponctuel, 1/190 signifie 99,47 % d'inefficacité (189/190, 0,53 % d'inefficacité)"; "Les données des ACVM non fatals sont similaires, 2 700 pour 5 400 ACVM, soit 50 % (68 % en PP et 43 % en PS) avec un RR de 23 % en PP et 25 % en PS"; "En PP, la RA est de 1,2 ‰ avec un NTT déjà très élevé de 830, de WOSCOPS (0,3 ‰, NTT: 3 300) à CARDS (2,5 ‰, NTT: 400)"; "Les RR moyennes dépendent plus encore qu'aillieurs du mode de calcul. Elles sont ainsi en PP et en PS globale (16 RCT) et à haut risque (4 RCT) de 16 f 11 %, 5 f 18 et + 16 f 10 %, à partir des pourcentages des différents essais et 13, 12 et 10 % en poolant tous les cas"; "Ces ACoRM non mortels sont donc plus fréquents en PP (75 vs 55 % des ACoRM) avec un RR non significativement supérieur (26 vs 22 %)", etc.

Sur le fond

L'ennemi de la vérité n'est pas le mensonge, mais le déni entretenu par certaines croyances qui vont s'imposer à nous comme des certitudes.

~ Jacques Salomé, : In : La Vie à chaque instant, 2012

Nous croyons plus volontiers les mensonges qui nous plaisent que les vérités qui nous déplaisent.

~ Marie-Jeanne Riccoboni, In : Pensées et maximes, 1792

Comme il est précisé dans l'introduction, ce livre tente, pour partie, d'asseoir sa démonstration sur des syllogismes. Selon toute vraisemblance, l'auteur ne pouvant démontrer que les résultats des essais thérapeutiques sont falsifiés, il utilise, entre autres, un syllogisme pour appuyer sa démonstration. Rappelons qu'un syllogisme est constitué de trois propositions dont les deux premières sont appelées prémisses et la troisième, la conclusion. Dans le modèle aristotélicien, les syllogismes et leur valeurs

démonstratives reposent sur des propriétés formelles et contraignantes : les deux premières propositions doivent être affirmatives et universelles.

Ce livre repose sur une argumentation sous forme de syllogisme, mais non pas sur un syllogisme fiable et déductif, du type aristotélicien ; il repose sur le syllogisme des sophistes, celui qui prend les apparences du raisonnement démonstratif, mais n'en a que l'apparence. Ainsi, la première partie de l'ouvrage est faite pour apporter tous les éléments en la possession de son auteur qui démontreraient que l'industrie pharmaceutique est pervertie, corrompue et faussaire (première proposition ou proposition A du syllogisme). Dès lors que ce principe serait admis par les lecteurs, il suffit de dire que, comme elle est responsable des essais cliniques (proposition B), ceux-ci sont obligatoirement falsifiés et donc leurs résultats sont faux (proposition conséquentielle ou conclusive du syllogisme). Mais dans ce syllogisme particulier, en logique formelle, la proposition A n'implique pas que la proposition conséquentielle soit exacte. Et ce n'est pas en consacrant la première partie du livre à mettre en avant tous les éléments indiquant que l'industrie a été l'objet de nombreux procès que cela rend la proposition conséquentielle plus valide.

Deux éléments peuvent illustrer l'absence de preuve fournie par une démonstration reposant sur un tel mode d'argumentation. Le premier élément sera un exemple : supposons qu'une personne soit jugée dans un procès pour un délit supposé, une personne a disparu et certains pensent qu'elle a pu être assassinée, mais qu'il n'y a aucune preuve disponible. Utiliser un syllogisme du même ordre reviendrait à dire : M. A a déjà été responsable de délits, voire de crimes, il semble qu'un crime ait été commis dans la ville où M. A habite, donc le crime a bien eu lieu et M. A en est l'auteur. Le rôle de l'accusation serait

alors de rappeler tous les délits et/ou crimes qu'a déjà commis M. A afin, tout à la fois d'en faire un coupable idéal et de renforcer la notion, auprès du jury, qu'il y a bien eu crime. Est-ce que cela fait de M. A un coupable ? Est-ce que cela prouve qu'il y a eu crime ? C'est là que survient le deuxième élément illustrant la faillibilité d'un tel syllogisme : au lieu de faire appel à des démonstrations, des preuves, il fait appel à la logique informelle, c'est-à-dire qu'il utilise les vraisemblances, les croyances, les inférences reposant sur des hypothèses. Mais cette argumentation ne fournit aucune preuve de quoi que ce soit.

La deuxième partie du livre tente cependant de démontrer en quoi les essais cliniques sont falsifiés. Pour ce faire, l'auteur se propose de refaire les calculs "statistiques" afin de démontrer que, dans les essais et/ou méta-analyses, les résultats en faveur d'un traitement sont en fait des résultats neutres ou en leur défaveur. Plus encore, il cherche à démontrer que les principales institutions (le CTSU d'Oxford et la collaboration Cochrane) à l'origine des données statistiques, notamment des méta-analyses, ont produit des résultats faux et trompeurs, et ce pour la simple raison qu'elles ont des contrats avec l'industrie et des intérêts à préserver (ou parce qu'elles se sont égarées en route) : "2013 : défaite et reniement de la Cochrane. La puissance de feu du CTSU, jewel of the crown, est telle que la Cochrane qui se prétendait "le gold standard of systematic review" (*Therapeutics Letter*, 2010, 77), va se renier, perdre la face, se rendre en rase campagne, sans conditions et se retourner par une volte-face qui inquiétera tous ses amis, et conclure en 2013, exactement l'inverse de ce qu'elle concluait en 2003, 2010 et 2011".

Au-delà d'une supposée corruption des auteurs des essais cliniques qui impliquerait que ceux-ci sont falsifiés, reprenons quelques-uns des arguments avancés par l'auteur comme démonstration de la falsification de ces essais.

Un premier argument est que les patients inclus dans ces essais sont des "patients idéaux, hypersélectionnés, hétérogènes et non représentatifs". On notera au passage le paradoxe entre la notion d'"hypersélectionnés" et d'"hétérogènes". De ce fait, cette sélection des patients serait un processus falsificateur : conduits sur des patients idéaux et triés, ces essais ont des résultats qui ne sont pas extrapolables aux patients de la "vie réelle". Le résultat de l'essai n'en est pas moins valide. Ce qui pose problème ici, c'est l'extrapolation du résultat observé aux patients d'un type différent de ceux inclus dans ces essais. Cependant, dès lors que, dans l'ensemble des essais cliniques ayant évalué des statines – et ils sont nombreux –, le résultat obtenu est homogène (et ce, quelles que soient les caractéristiques cliniques, lipidiques et démographiques des patients), ne peut-on admettre qu'en respectant les contre-indications des traitements, les résultats de ces essais peuvent être extrapolables à une grande variété de patients ?

L'argumentation qui suit celui de l'hypersélection des patients dans les essais est le suivant : les niveaux de risque des patients inclus dans les différents essais sont très hétérogènes. S'y ajoute "la grande variabilité de style de vie des patients, recrutés dans à peu près tous les pays du monde occidental, en Amérique du Sud et au Japon, des bûcherons de Carélie aux pêcheurs norvégiens et aux parlementaires de Washington et leurs épouses, dans des centaines de centres investigateurs allant de quelques dizaines à plus de 1 500 selon les essais". Cette simple phrase n'entre-t-elle pas en contradiction avec l'argument précédent de patients hypersélectionnés et non représentatifs ? Plus encore, mais avec une ironie particulière, elle entre en contradiction avec un autre argument exposé plus après dans le livre au chapitre des données brutes des essais thérapeutiques : "Recueillies sur le terrain (raw data), elles sont tenues secrètes par les firmes, comme pour toutes les autres molécules." Donc, les données sont secrètes, mais Philippe Even sait, lui, qu'il y a eu des épouses de

BILLET DU MOIS

parlementaires de Washington incluses dans les essais thérapeutiques...

Le chapitre sur les données est un des arguments parmi ceux tentant de démontrer de nouveau que les essais sont falsifiés: puisque, selon cet argumentaire 1) les essais sont sponsorisés, financés par les firmes; 2) les données brutes sont tenues secrètes; 3) les articles sont écrits par des auteurs fantômes. On revient à l'exemple développé plus haut: ceci ne constitue pas la preuve d'une éventuelle falsification des données.

Mais allant plus loin encore dans l'argumentation, un sommet semble atteint lorsque l'auteur tente d'expliquer que le résultat de l'étude 4S est "inexplicable" autrement que par une manipulation des données. Rappelons que, dans cet essai, avait été mise en évidence une réduction à la fois de la mortalité cardiovasculaire et de la mortalité totale (critère principal). Rappelons aussi, que pour éviter que les investigateurs d'un centre donné ne choisissent à qui donner un traitement à l'essai et à qui donner un placebo parmi les patients qu'ils recrutent, il y a une règle de base: la randomisation se doit d'être aléatoire et centralisée. Mais, surprise, dans l'étude 4S et pour Philippe Even, c'est parce que la randomisation a été centralisée que le résultat de l'essai est faux. Il écrit ainsi: "*Rien n'explique la particularité de ce résultat, sinon, peut-être: l'ampleur de la réduction des LDL (obtenue pourtant à dose moyenne) de 1,77 mM/L (0,69 g/L), qui n'a atteint ce degré dans aucun autre RCT; la fréquence des accidents cardiaques en Finlande, en particulier en Carélie et en Suède du Nord, et disons le "dynamisme" de Merck et la "docilité des investigateurs", emmenés par T.-R. Pedersen, et peut-être une randomisation centrale et non par site, et qui a pu, par le simple jeu d'un hasard opportun ou peut-être téléguidé, conduire à regrouper les patients non traités parmi les bûcherons de Carélie, et inversement, placer sous statines les bourgeois des grandes villes de Suède, du Danemark et de Norvège,*

où ces pathologies sont moins fréquentes et plus tardives. L'essai 4S ne montrerait alors que la surmortalité des bûcherons finlandais...". On remarquera encore une contradiction: si le cholestérol "n'est pas coupable", le résultat de l'essai pourrait quand même être expliqué par la baisse des LDL... Quant au reste, si de fait tous les essais peuvent être falsifiés, il ne faut absolument plus prescrire aucun médicament, car le doute devient permanent, sauf peut-être à prescrire les médicaments dont les essais thérapeutiques ont démontré qu'ils étaient néfastes, car dans ce cas, les essais n'étaient pas falsifiés...

Les paradoxes des démonstrations

Je n'ai jamais compris pourquoi les kamikazes portaient des casques

~ Jay Leno

Pour le gros lot de 500 000 francs, il était absolument inutile de vendre tant de billets puisqu'il y en a qu'un qui gagne.

~ Jules Jouy

Un des joyaux de la couronne de ce livre est que son auteur prétend avoir recalculé la corrélation entre réduction du LDL et réduction relative des accidents coronaires majeurs. Et, alors que tous les travaux disponibles et publiés, notamment celui du CTSU d'Oxford qui sert de référence dans le livre, montrent que plus le LDL diminue, plus le risque d'événements coronaires majeurs diminue, Philippe Even produit une figure montrant l'inverse: plus le LDL diminue, moins le risque d'événements coronaires majeurs diminue. Le paradoxe d'une telle démonstration est que, si elle est vraie, il serait légitime qu'elle soit publiée dans une revue scientifique de qualité afin d'être portée à la connaissance de l'ensemble des médecins et que sa valeur soit analysée par un comité de lecture. Or, non, elle est produite dans un livre grand public, sans aucune analyse critique...

Autre élément dérangeant: l'auteur reproduit une figure qu'il avait déjà publiée dans un de ses ouvrages précédents (*La Vérité sur le cholestérol*), montrant la relation épidémiologique entre cholestérolémie et mortalité cardiovasculaire. À la relation calculée par le CTSU d'Oxford, reproduite en coordonnées semi-logarithmiques et faisant que la relation entre les deux variables prend la forme d'une droite, Philippe Even superpose, en pointillés, une relation en coordonnées arithmétiques, prenant, par la force des choses, une forme curvilinéaire. Cette manipulation a pour objectif de tenter de montrer que, pour des valeurs basses de cholestérol, la droite est plane, puis qu'il existe un seuil et qu'il n'y aurait de lien entre le cholestérol et la mortalité cardiovasculaire que pour des valeurs très élevées de cholestérol. Tout statisticien sait, dès le début de sa formation, qu'une telle forme de démonstration est une supercherie, car l'échelle utilisée va permettre de déterminer un point "visible" d'inflexion d'une corrélation là où on souhaite qu'il apparaisse quand on utilise des coordonnées arithmétiques. Mais, la grande supercherie est d'avoir retiré, dans l'ouvrage de 2015, un segment de phrase qui était présent dans celui de 2013, où était déjà apparue cette figure: "*Notons que ce doublement arbitraire falsifie ipso facto nos courbes pointillées, calculées sans disposer des valeurs originales...*". Ainsi, en 2013, Philippe Even indiquait déjà qu'il avait réussi un exploit scientifique: calculer la relation entre cholestérolémie et mortalité cardiovasculaire "*sans disposer des valeurs originales*". En 2015, ce dernier segment de phrase a disparu alors que la figure reproduite est la même que celle de l'ouvrage de 2013...

Encore un paradoxe: d'après Philippe Even, parce qu'il serait lié à l'industrie, le CTSU d'Oxford produit obligatoirement des résultats en faveur des traitements qu'il évalue pour cette industrie afin de lui permettre d'accéder à d'importants marchés. Comment expliquer alors que,

pour un même sponsor, le CTSU a été responsable de l'étude HPS, au résultat très favorable, et de l'étude HPS 2, au résultat défavorable? Un résultat qui a d'ailleurs coûté à ce même laboratoire une somme importante et conduit à l'arrêt du développement de la molécule qui y était évaluée.

Enfin, et surtout, toujours d'après Pilippe Even, quand les essais thérapeutiques contrôlés conduits avec les statines donnent des résultats positifs, ceux-ci sont faux puisque les essais sont truqués. L'auteur intitule même un chapitre de son livre, : "Les méthodes hyperfalsifiées des essais cliniques des statines. Les plus falsifiés de tous les essais cliniques de ces 25 dernières années." On notera entre parenthèses que, pour produire une telle affirmation, il faudrait, en toute logique, avoir comparé tous les essais cliniques des 25 dernières années et l'avoir fait avec une grille d'évaluation permettant de juger du degré de falsification de

chacun de ces essais. Mais Philippe Even n'est plus à une approximation et à une conviction près. Le paradoxe des paradoxes est que, dans son chapitre sur les effets indésirables des statines, l'auteur affirme que ces dernières provoquent le diabète. Sur quels éléments s'appuie-t-il pour fournir une telle affirmation? Sur les données des essais thérapeutiques contrôlés! D'abord ASCOT et HPS, puis il écrit : "Les résultats seront confirmés par 4 autres RCT et en particulier par l'essai JUPITER en 2008, avec la rosuvastatine à forte dose, où l'excès de nouveaux diabètes atteint 267 cas pour 8 900 sujets traités". Or, plusieurs chapitres précédents ont été consacrés à tenter de démontrer en quoi l'essai JUPITER serait falsifié...

En résumé, quand un essai fournit un résultat favorable à un traitement, c'est qu'il est truqué et "hyperfalsifié", mais quand il donne un résultat défavorable, il s'agit d'un essai qui permet d'affirmer

que ce traitement a des effets défavorables...

Après que certains médecins ont essayé, pendant 30 ans, de poser les bases d'une "evidence based-medicine" – ou médecine fondée sur des preuves – nous voilà de retour à une "opinion based-medicine" ou médecine reposant sur des opinions, voire à une "insult based-medicine" (médecine reposant sur des injures).

Mais, n'en parlons plus. Il y aurait encore tellement à dire...

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants: honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires Alliance BMS-Pfizer, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Menarini, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.

www.realites-cardiologiques.com



+ riche
+ interactif
+ proche de vous

Pub ASPIRINE BAYER