

## ■ Billet du mois

# 30 ans de cardiologie, 30 ans de *Réalités Cardiologiques* (épisode 3 : le LDL reprend ses droits et les complotistes font ce qu'ils savent faire le mieux...)

*“Moi, je dis qu’il existe une société secrète avec des ramifications dans le monde entier, qui complotent pour répandre la rumeur qu’il existe un complot universel.”*

~ Umberto Eco, *Le Pendule de Foucault*.



**F. DIEVART**  
ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

**A**vec ce billet, nous poursuivons la série débutée en janvier 2020, destinée à honorer le 30<sup>e</sup> anniversaire de la revue *Réalités Cardiologiques*. Nous continuons donc de rapporter ce qui a fait l’actualité de cette spécialité lors des 30 dernières années. Dans le numéro précédent, nous avons vu pourquoi les cardiologues qui, globalement, prescrivaient peu de traitements hypolipémiants au début des années 1990, se sont mis à prescrire massivement des statines au tournant des années 1990-2000, parant même ces molécules de vertus exceptionnelles. Nous reprenons cette histoire en 2015, année charnière à partir de laquelle les statines vont être progressivement réduites à ce qu’elles sont : des traitements qui diminuent le risque d’événements cardiovasculaires (CV) majeurs athérotrombotiques en réduisant le LDL et sans autre vertu exceptionnelle. Malgré une évaluation clinique inégalée, les statines allaient pourtant faire l’objet d’une polémique dans les médias grand public et nous exposerons en quoi cette polémique n’a pas de fondement scientifique valide.

### ■ Le LDL reprend ses droits, les statines ne sont qu’un des traitements pouvant diminuer le LDL

Il aura fallu une dizaine d’années (de l’étude 4S en 1994 aux premières grandes méta-analyses de 2005) pour que s’instaure progressivement un quasi-règne des statines en prévention CV. La saga des statines (voir *Réalités Cardiologiques* de février 2020) a même eu tendance à conférer à ces molécules des propriétés spécifiques indépendantes de la diminution du LDL qu’elles procurent, amenant à l’intuition que le bénéfice des statines était induit par des effets pléiotropes, c’est-à-dire indépendants du LDL.

Il aura cependant fallu moins de 5 ans, depuis 2015 exactement, pour remettre les statines à leur juste place : celle d’un traitement dont tout le bénéfice clinique passe et est proportionnel à la baisse du LDL qu’il procure. Fini les effets pléiotropes !

## I Billet du mois

### 1. Quatre études qui changent tout

Ce qui a contribué à faire des statines des traitements apparemment exceptionnels était une multitude de résultats d'essais thérapeutiques contrôlés (ETC) quasiment tous favorables aux statines alors qu'aucun bénéfice clinique significatif n'apparaissait en utilisant d'autres hypolipémiants.

L'année 2015 signe la fin du règne des statines car, pour la première fois, un ETC conduit en double aveugle contre placebo, l'étude IMPROVE-IT, démontre qu'un hypolipémiant qui n'est pas une statine, en l'occurrence l'ézétimibe, diminue significativement le risque d'événements CV majeurs. Plus encore, cet essai sera rapidement suivi de 3 autres, eux aussi conduits en double aveugle contre placebo et arrivant aux mêmes conclusions. Deux de ces ETC évaluaient une nouvelle classe thérapeutique, les anti-PCSK-9 : il s'est agi en 2017 de l'étude FOURIER conduite avec l'évolocumab et, en 2018, de l'étude ODYSSEY OUTCOMES conduite avec l'alirocumab. Le troisième ETC, l'étude HPS-3 REVEAL, a été conduit avec un inhibiteur de la CETP, l'anacetrapib.

Les questions sont alors devenues :

– est-ce que le bénéfice observé dans ces études, avec ces molécules, est imputable à leur effet hypolipémiant, conformément à l'hypothèse sous-jacente à leur développement ? Question surprenante mais devenue légitime après quelques décennies de déconvenues avec plusieurs autres molécules ?

– pourquoi, dans ces ETC de forte puissance, les réductions relatives du risque ont-elles été parfois faibles (7 % de réduction du critère primaire dans IMPROVE-IT et 9 % dans HPS-3), et pourquoi la mortalité totale n'a-t-elle pas diminué ? En d'autres termes, est-on certain que diminuer le LDL apporte un bénéfice clinique net ?

Plusieurs travaux conduits en parallèle à ces 4 ETC allaient permettre d'obtenir

des réponses claires à ces questions, contribuant à replacer le LDL, ou plutôt l'apoB, au centre du jeu.

### 2. Méta-analyses et méta-régressions

La réponse à ces questions est venue d'études dites de méta-régression et d'analyses complémentaires des ETC. La synthèse de ces données est rapportée ci-après.

#### >>> Le LDL : un facteur de risque modifiable

L'analyse de l'ensemble des résultats des ETC a permis d'établir une corrélation entre la diminution du LDL obtenue sous traitement et la réduction du risque d'événements CV majeurs, et ce, quelle que soit la classe thérapeutique utilisée. C'est notamment ce qu'a démontré un travail essentiel paru le 27 septembre 2016 dans le JAMA. Ce travail confirme les données puissantes jusqu'ici obtenues avec les seules statines, mais déjà envisagées au milieu des années 1990 avec les travaux de A. Lawrence Gould : il y a une corrélation forte, puissante et significative entre la diminution du LDL (exprimée en valeur absolue) et la diminution du risque d'événements CV majeurs (exprimée en valeur relative). La diminution du LDL procure une diminution proportionnelle du risque d'événements CV majeurs. Le LDL est un facteur de risque modifiable.

#### >>> L'effet temps

Peu après, des travaux analysant les apports des études FOURIER et ODYSSEY (dont les durées moyennes de suivi furent respectivement de 2,2 ans et 2,8 ans), et reprenant des données de registres et d'études en randomisation mendélienne, ont complété cette conclusion : l'importance de la pente de corrélation entre diminution absolue du LDL et réduction relative des événements CV majeurs est dépendante du temps de réduction du LDL. La pente est d'autant plus importante que la durée de

réduction du LDL est plus importante. Ainsi, pour toute réduction d'1 mmol/L (0,39 g/L) de LDL, la réduction du risque d'événements CV majeurs sera de 12 % si la durée est de 1 an, de 17 % pour 2 ans, de 20 % pour 3 ans, de 22 % pour 4 ans, de 33 % pour 12 ans et de 54 % pour 52 ans (*European Heart Journal*, 2017;38: 2459-2472).

#### >>> L'effet apoB

Enfin, le dernier élément complétant ces synthèses, est la résolution d'un paradoxe. Dans la méta-régression de 2016 du JAMA, une classe thérapeutique, les inhibiteurs de la CETP, ne permet pas de réduire le risque d'événements CV majeurs alors qu'elle procure une diminution substantielle du LDL. Ainsi, dans l'étude ACCELERATE, une réduction relative de 37 % du LDL (0,29 g/L en absolu) n'était associée à aucune réduction du risque d'événements CV majeurs à 2 ans de suivi moyen. De même, dans l'étude HPS-3, une réduction relative du LDL de 41 % (0,27 g/L en absolu) n'était associée qu'à une réduction relative du risque d'événements CV majeurs de 9 % à 4,1 ans.

De fait, lors de la publication de l'étude HPS-3, il a été révélé que les inhibiteurs de la CETP avaient un effet particulier sur le LDL : ils contribuent à le diminuer de façon plus importante qu'ils ne diminuent l'apoB qu'il contient. Ainsi, une diminution du LDL de 41 % sous anacetrapib (molécule évaluée dans HPS-3) n'était, lorsqu'elle est évaluée par bêta-quantification, associée qu'à une réduction de 18 % de l'apoB (et non à une réduction de 41 %). De ce fait, en utilisant l'apoB (voire le non-HDL), le résultat de l'étude HPS-3 s'inscrit bien sur la droite corrélant réduction relative des événements CV majeurs et réduction du non-HDL ou de l'apoB. *A posteriori*, le résultat de l'étude ACCELERATE est aussi expliqué : si la réduction du LDL dans cet essai a été de 37 %, celle de l'apoB n'a été que de 19 % et l'étude n'ayant

duré que 2 ans, un résultat bénéfique ne pouvait pas être enregistré sur les événements CV majeurs.

### 3. L'effet du traitement est donc prévisible

Dès lors que tous ces éléments sont pris en compte, l'effet clinique d'un traitement diminuant le LDL est parfaitement prévisible : la réduction relative des événements CV majeurs dépend de la durée d'abaissement du LDL, de la valeur de base du LDL et de la diminution relative du LDL permise par le traitement. En effet, la diminution relative du LDL, couplée à la valeur de base, permet de calculer la diminution absolue de LDL qui, elle, est corrélée au bénéfice clinique avec un effet dépendant du temps. Le bénéfice clinique net dépendra de l'absence de nocivité des traitements utilisés. Ainsi, il est possible d'envisager que, si les études avec les fibrates ont été des échecs en matière de bénéfice clinique net, c'est potentiellement parce que leur effet de diminution du LDL est faible, voire parfois nul, et que ces molécules peuvent augmenter certains événements indésirables graves comme les phlébites et embolies pulmonaires et les pancréatites, tel que cela a été constaté dans l'étude FIELD avec le fénofibrate.

On comprend aussi que, pour observer une réduction significative de la mortalité totale dans un ETC, plusieurs conditions sont requises : une structure de la mortalité qui soit favorable, c'est-à-dire que la part relative de la mortalité CV ou coronaire dans la mortalité totale soit notable, l'importance absolue de la baisse du LDL permettant d'obtenir une réduction de la mortalité CV, l'absence d'augmentation de la mortalité non CV et la puissance de l'étude. Il n'est donc pas surprenant que, dans les ETC récents, il n'y ait pas eu de diminution significative de la mortalité totale, voire parfois CV, car, soit les diminutions de LDL étaient trop faibles, soit les études étaient trop courtes ou manquaient de puissance.

Concernant la quantification prévisible de l'effet d'un traitement et en prenant la valeur de la corrélation entre diminution absolue du LDL et diminution relative du risque d'événements CV majeurs à 5 ans, il est possible de calculer que, si le LDL de base est à 2 g/L (5,2 mmol/L) et que j'utilise un traitement qui permet de le diminuer de 50 % pendant 5 ans, la diminution absolue du LDL sera de 2,6 mmol/L et donc, la réduction relative des événements CV majeurs sera de 57,2 % à 5 ans. Si le traitement que j'utilise ne permet de diminuer le LDL que de 15 %, la réduction absolue du LDL sera de 0,78 mmol/L et la réduction relative des événements CV majeurs sera de 17,2 %. Si le LDL de base est de 0,50 g/L (1,3 mmol/L) et que j'utilise le traitement qui permet de diminuer le LDL de 50 %, la réduction absolue du LDL sera de 0,63 mmol/L et la réduction relative des événements CV majeurs sera de 14,3 %. Si, dans ce même cas de figure, j'utilise le traitement qui ne baisse le LDL que de 15 %, la réduction absolue du LDL sera de 0,20 mmol/L et la réduction relative des événements CV majeurs sera de 4,3 %. Tous ces résultats peuvent être significatifs dans un ETC selon la puissance que l'on est prêt à lui donner, comme par exemple, dans le dernier exemple, inclure plus de 60 000 patients...

Toutes ces données de synthèse sont majeures à assimiler car elles rendent compte que plus le LDL de départ est bas, plus la réduction absolue de celui-ci sera faible et plus la diminution relative des événements CV majeurs sera faible et, partant, plus il sera difficile de démontrer une réduction de la mortalité totale. Ainsi, alors qu'il a pu paraître à certains que la relative faible diminution des événements CV majeurs et/ou l'absence de réduction de la mortalité totale dans les ETC récents remettaient en question la valeur des nouveaux traitements, cette synthèse permet de comprendre que tous ces résultats valident parfaitement l'hypothèse lipidique faisant du LDL et de l'apoB des facteurs de risque majeurs de la maladie CV athérombotique.

L'hypothèse lipidique étant validée, les questions de pratique sont donc de disposer, par des ETC puissants et des registres, de la garantie de l'innocuité des traitements utilisés pour diminuer le LDL. Une fois le problème de l'innocuité résolu, il devient nécessaire de réfléchir non plus à l'efficacité de ces traitements, qui elle est démontrée et est proportionnelle à la durée et à l'ampleur de baisse du LDL, mais à leur utilité : jusqu'à quelle valeur diminuer le LDL, chez quel patient et à quel prix ? Les recommandations qui, dans la deuxième partie des années 1990, prônaient des seuils et cibles d'intervention en matière de LDL et ont été justement remises en question entre 2009 et 2015, reprennent maintenant toute leur valeur.

### Pourquoi une controverse aux relents complotistes ? Mystère...

C'est dans le contexte d'une évaluation sans précédent de certaines classes thérapeutiques comme les statines et de la validation progressive de l'hypothèse lipidique, et quasiment sans argument scientifique opposable, qu'est née une controverse sur tout à la fois le bénéfice des statines et la valeur de l'hypothèse lipidique.

#### 1. Les apparences d'une théorie du complot

Lorsqu'on analyse la controverse médiatique et non scientifique sur les statines et les lipides, il y a de nombreux éléments qui lui confèrent l'apparence d'une théorie du complot : quelques "grands chevaliers blancs" vont vous révéler la face cachée d'une grande entreprise de manipulation mêlant l'industrie pharmaceutique, l'industrie agro-alimentaire, plusieurs administrations, des médecins agents d'influence... toutes entités dont l'unique objectif est de faire que le public se défie du gras alimentaire et consomme des statines. Les preuves de ce complot pour les contempteurs des

## I Billet du mois

statines sont évidentes : les données des ETC sont truquées, les médecins sont achetés, seul le message officiel a droit à être promu... Philippe Even est même sans nuance, puisqu'un paragraphe de son livre datant de 2013, *La Vérité sur le cholestérol*, s'intitule "Des essais systématiquement falsifiés" et stipule que "[...] l'industrie, qui organise et finance tous les essais, doit présenter des résultats éclatants et spectaculaires... Pour réussir, il allait falloir biaiser, biseauter, falsifier les essais à tous les niveaux...".

Ce qui est aussi commun aux complottistes et aux "anticholestérol" est l'art et la manière de n'utiliser que les arguments allant dans leur sens et de rejeter tout élément inverse car "truqué, corrompu, ou l'œuvre d'esprits égarés...", et plus encore comme "constituant la preuve du complot" même s'ils n'utilisent pas le mot "complot" mais plutôt celui, plus porteur, de "arnaque". Et donc, quand le résultat d'un ETC est significativement favorable à la molécule évaluée, c'est qu'il a été falsifié, quand le résultat n'est pas favorable, cela devient "la preuve éclatante" de l'absence d'effet des statines et de la non-validité de l'hypothèse lipidique. Aucune chance d'en sortir. Ainsi, p. 229, voici l'analyse que Ph. Even fait de l'étude HPS : "Succès proclamé d'HPS 2003, mais suspect dans la mesure où il a été géré par le CTSU d'Oxford et qui de toute façon ne donne que des résultats minuscules..." Il faut bien comprendre la terminologie utilisée : si l'étude est positive, ce n'est pas en tant que telle, mais parce que ses auteurs l'ont proclamé, or, d'après Ph. Even, ses auteurs sont réputés être des falsificateurs, l'étude est donc négative CQFD... et, dans le meilleur des cas, ses résultats sont minuscules, donc négligeables et inutiles.

On peut aussi ajouter que, chez les "anticholestérol", il y a l'utilisation d'un discours que ne renierait pas l'enseignement de certaines écoles de commerce basé sur l'art d'utiliser les biais cognitifs de leur population cible, essentiel-

lement le grand public. L'art d'habiller un discours avec des arguments supposés scientifiques, mais qui oublient les règles de base de la science. Alors que leur littérature scientifique est pauvre, la littérature grand public des "anticholestérol" est assez riche, permettant de connaître leurs arguments en se rendant en librairie, et ce, afin de juger de la qualité scientifique à laquelle ils estiment que le public a droit.

### 2. Un déploiement de pseudoscience et de "lyrisme" fascinant

Commençons par un élément amusant. Dans son livre cité, Ph. Even prend, dans son introduction, un parti pris qui paraît justifié (p. 26) : "Ce livre, fondé sur l'analyse scientifique des faits et non sur des illusions lyriques..." Mais, 20 pages plus loin, que lit-on à propos de la molécule de cholestérol ? "Le cholestérol est la plus étonnante, la plus prodigieuse, la plus merveilleuses des molécules...", "La molécule est parfaitement lisse, rigide et sans aspérité. Une pointe de diamant, un minipilier, un pieu aussi, un clou, une vis, "a diamond nail", "a crystal crew", une pièce en trois dimensions..." En matière d'analyse scientifique des faits, on a connu plus éclairé et moins lyrique... à moins que Ph. Even soit fâché avec "l'analyse scientifique des faits".

S'ensuit, dans ce livre comme dans d'autres (par exemple, *Le Grand Mythe du cholestérol* des Drs J. Bowden et S. Sinatra), la litanie indiquant que le cholestérol est indispensable à la vie, à toutes les fonctions, dont les fonctions cognitives et sexuelles. Par là-même, on indique donc implicitement les risques associés à ôter le cholestérol du sang, mais on oublie de préciser que le taux minimal utile n'est pas connu et que plus le LDL est élevé, plus le risque d'événements CV majeurs augmente. Surtout, on oublie de dire qu'il n'est pas envisagé d'éliminer le LDL mais de le diminuer (si possible jusqu'aux valeurs de base indispensables) pour diminuer le risque.

Enfin, allez donc dire aux personnes ayant une hypolipoprotéïnémie, maladie génétique associée à un LDL inférieur à 0,2 g/L tout au long de la vie, qu'ils ont une arriération mentale et que leur espérance de vie en sera réduite alors que ces personnes font partie de celles incluses dans les études génétiques de longévité extrêmement augmentée et n'ont pas plus de déficits mentaux que la moyenne de la population...

Mais, accordons aux critiques le bénéfice d'une capacité d'analyse scientifique.

### 3. Inculture ou cynisme ? Ou les deux ?

Et là, en ne prenant que quelques exemples, il apparaît que, soit les critiques des statines n'ont pas de culture scientifique, ce qui contribue à rejeter d'emblée leurs propositions, soit ils en ont une mais ils exploitent les biais cognitifs des personnes auxquelles ils s'adressent, ce qui contribue à les ranger au rang des cyniques ou des manipulateurs. Voyons ainsi, par exemple, 5 des nombreux "arguments scientifiques" avancés par les sceptiques du cholestérol.

#### >>> Premier argument : plus d'IDM en cas de cholestérol bas qu'élevé

"Plus de la moitié des patients hospitalisés à cause d'une crise cardiaque présentent des concentrations parfaitement normales de cholestérol, et environ la moitié des personnes ayant des niveaux élevés de cholestérol possèdent un cœur parfaitement sain" d'après les Drs Bowden et Sinatra, assertion produite sans référence scientifique dans leur ouvrage mais dont l'objectif argumentatif est d'inciter à penser que le cholestérol n'est pas la cause des maladies cardiaques. C'est un peu le même argument que de dire "moi, je connais des fumeurs qui n'ont jamais eu de cancer et jamais eu d'infarctus, donc le tabac n'est pas un facteur de risque de cancer ou d'infarctus", on en est bien à ce niveau. Mais soyons moins trivial.

Cette phrase est étonnante et témoigne d'emblée, et au minimum, de l'inculture scientifique (ou du cynisme) des médecins auteurs de l'ouvrage anticholestérol. Déjà, si la relation entre risque CV et cholestérol est linéaire, parler de "*concentrations parfaitement normales de cholestérol*" justifie à tout le moins d'être expliqué. Qu'est-ce qu'un "*taux de cholestérol parfaitement normal*" ? Si vous ne comprenez pas le sens de cette question, posez-vous donc les suivantes qui sont de même nature : qu'est-ce qu'un âge normal ? Qu'est-ce qu'une vitesse normale en voiture ?...

Enfin, même en faisant l'amalgame entre une valeur opérationnelle (comme celle de la vitesse en ville par exemple) et sa qualification en valeur "normale", et donc en prenant une valeur donnée du cholestérol, il est très facile de démontrer que l'assertion produite par Bowden et Sinatra est vraie, sauf à ne pas savoir faire des calculs simples. Prenons, par exemple, une valeur "normale" de cholestérol total arbitrairement fixée à 2,40 g/L et supposons que le risque associé à cette valeur au-delà de 50 ans soit de 2 % d'IDM par an. Prenons par ailleurs une valeur plus élevée, par exemple 3 g/L de cholestérol total (CT), et supposons que le risque associé d'IDM soit de 4 % par an au-delà de 50 ans. Si la population des personnes d'une région ayant un CT inférieur à 2,4 g/L est de 1 million, il y aura 20 000 personnes hospitalisées par an pour un IDM dans cette cohorte et, si la population ayant plus de 3 g/L de CT est de 100 000 personnes, il y aura au sein de celle-ci 4 000 personnes hospitalisées par an pour un infarctus. Une grande majorité des personnes de cette région hospitalisées pour un infarctus aura donc bien un "cholestérol normal", sauf que :

– parler d'une valeur normale est arbitraire quand un risque est linéairement corrélé avec un paramètre (on peut juste parler de valeurs opérationnelles permettant de définir des modalités de prise en charge mais jamais de valeur "normale") ;

– l'assertion produite par Bowden et Sinatra oublie de parler du risque de base et de la taille de la population exposée à ce risque. Ainsi tronquée, elle est bien un fait vrai dans l'absolu, mais inadapté en tant qu'argument : elle exploite bien les biais cognitifs des esprits non formés à des règles statistiques de base.

Pour faire le parallèle avec le discours enseigné dans les écoles de commerce, on peut dire que c'est le même retournement d'argument que l'on rencontre dans la publicité pour le Loto "*100 % des gagnants ont tenté leur chance*", alors que le seul renseignement utile à connaître est la probabilité de gagner lorsqu'on joue. Mais, bien sûr, c'est moins excitant puisque cette probabilité est de moins de 1 pour 19 000 000. Les médecins, même s'ils sont supposés avoir une culture scientifique, tiennent aussi parfois le même discours reposant sur ce biais cognitif comme, par exemple, lorsqu'est utilisée l'expression suivante pour décrire le risque rénal des diabétiques "*40 % des patients dialysés sont diabétiques*". En fait, l'élément que l'on voudrait connaître pour décider des modalités de prévention de la dialyse chez les diabétiques est le risque pour un diabétique d'avoir une insuffisance rénale le conduisant au stade de dialyse. Mais, là aussi, cela est beaucoup moins parlant puisque ce risque est de l'ordre de 2 pour 1 000.

**>>> Deuxième argument : le lien épidémiologique entre le cholestérol et le risque CV est moins fort qu'annoncé et une corrélation n'existe que pour des valeurs très élevées de cholestérol**

Là, il nous faut citer un morceau de bravoure de la littérature à prétention scientifique et vulgarisatrice allant des pages 145 à 157 du livre *La Vérité sur le cholestérol*. L'auteur y reprend les données d'études épidémiologiques et s'attarde particulièrement sur l'étude collaborative du groupe d'Oxford (Grande-Bretagne), le fameux CTSU, et publiée dans le *Lancet* en 2007. Dans

ce travail ayant colligé les données de 61 études prospectives conduites en prévention primaire chez 900 000 adultes et ayant enregistré plus de 55 000 décès vasculaires, les auteurs établissent une corrélation significative entre valeur du cholestérol et risque de décès vasculaire. Comme cette relation est une constante (pour toute élévation absolue d'une unité donnée de CT, le risque relatif de décès vasculaire s'élève d'une valeur relative constante), les auteurs présentent leur résultats en coordonnées log-linéaires (ce que l'on appelle une régression linéaire logarithmique), ce qui rend la pente de la relation entre CT et risque vasculaire complètement droite, indiquant par là-même que l'élévation du risque est constante, sans seuil entre CT et décès vasculaire : il ne peut donc y avoir de valeur "normale" et une action préventive semble possible même chez des personnes ayant des valeurs basses de cholestérol.

Cela n'a pas l'heur de plaire à Ph. Even puisqu'une relation strictement droite, linéaire, ne permet pas de dire qu'il n'y a pas de valeurs basses de CT en dessous desquelles le cholestérol n'est pas un facteur de risque. Après avoir scientifiquement dit ce qu'il pensait de l'école d'Oxford ("*le CTSU d'Oxford : [...] ce n'est qu'une officine financée un peu sur des fonds publics [...] mais aussi à la fois par des grandes firmes pharmaceutiques...*", "*sir Richard Doll, presque enterré menottes aux mains pour ses malversations*", "*Le CTSU est une société-écran qui [...] a démontré tous ses talents d'illusionniste...*"), il montre dans un graphique la différence entre les courbes établies par les auteurs du travail cité et celles qui auraient dû être montrées. Comment fait-il pour avoir accès aux données ayant permis de reconstruire les courbes ? Pardi, en utilisant une démarche "*fondée sur l'analyse scientifique des faits*" ! Et en matière de science, attendez-vous à recevoir une leçon inédite. Parlant de la méthode utilisée par l'équipe d'Oxford, l'auteur indique : "*Il y a donc un double trucage,*

## I Billet du mois

par les logarithmes d'abord, et par le shrinkage factor ensuite. Superbe." Et ceci, afin de mieux présenter sa méthode scientifiquement validée: "Notons que le doublement arbitraire falsifie ipso facto nos courbes pointillées, calculées sans disposer des valeurs originales." Oui, vous avez bien lu. Non, ne me faites pas dire: "Les... ça ose tout, c'est même à ça qu'on les reconnaît" car, en effet, il faut oser reconstruire des données épidémiologiques sans disposer des valeurs originales mais, plus encore, il faut oser l'avouer... Mais puisque nous sommes dans une analyse scientifique rigoureuse, elle n'a pas besoin d'être évaluée par une publication dans une revue à comité de lecture, le peuple sera seul juge de la perfidie des élites puisque le "grand chevalier blanc" a rétabli la vérité. Ou plutôt sa vérité...

### >>> Troisième argument : plus d'études négatives que positives avec les statines, ou une nouvelle méthode pour effectuer des méta-analyses

Ici encore, un monument scientifique nous attend grâce à Ph. Even. On commence d'abord par une dénonciation des méta-analyses (p. 215 et 216): "Nous nous sommes refusés à faire une méta-analyse (littéralement "analyse après"). Toute méta-analyse est pour nous une salade mixte. Méta-analyser c'est pooler, regrouper, mêler et donc métamorphoser des essais cliniques réalisés dans des conditions très différentes... Ce mélange conduit à de multiples ajustements et ouvre la voie à toutes les licences, dérives et falsifications, dont les méta-analyses du CTSU d'Oxford ont donné de nombreux exemples." On a l'impression que le CTSU est un objet obsessionnel chez Even: un objet dont il veut dénoncer la persécution qu'il exercerait à son encontre?

Or donc, pas de méta-analyse car elles abusent le bon peuple. Donc, on ne va pas l'abuser: en page 221, il est pourtant représenté un tableau reprenant, d'après Ph. Even, l'ensemble des études ayant

évalué des statines mais non, ce n'est pas une méta-analyse. Et cela a peu de chance d'en devenir une. En effet, pour chaque étude, est présenté le résultat la concernant en matière de mortalité cardiaque, de complications CV majeures, de complications CV mineures et d'AVC, ce qui pourrait ainsi faire ressembler ce tableau à une trame de méta-analyse. Mais, voilà, dans chaque case figure non pas les nombres d'événements, les populations exposées, un hazard ratio avec son intervalle de confiance à 95 %, puis la synthèse chiffrée en fin de tableau, non, dans chaque case, il figure un plus (+) ou un moins (-). Quel est le but de cette manière de faire? C'est simple, comme un piège tendu à un étudiant en statistique de première année: démontrer que dans les études ayant évalué les statines il y a eu plus de résultats négatifs que positifs et que donc le bon peuple a été abusé lorsqu'on lui a fait croire que les études avec les statines donnaient des résultats globalement positifs. En effet, pour chaque critère pris en compte, l'auteur attribue un moins si le résultat n'a pas été significatif et un plus s'il a été significatif. Puis, pour donner un aspect "scientifique" à son raisonnement, il calcule le pourcentage de résultats négatifs et montre qu'il est de 87 %. Si donner un chiffre crée l'illusion d'une approche scientifique, c'est la méthode avec laquelle est obtenue ce chiffre qui seule peut être jugée scientifique.

Ceux qui connaissent les statistiques doivent rigoler. En effet, toute personne qui aborde les statistiques et les probabilités commence par apprendre une donnée simple, issue du jeu de pile ou face: plus une série est petite en nombre, plus son résultat est aléatoire. Et donc découper toutes les études (qu'elles soient de faible ou forte puissance) en rondelles (4 événements pris dans chaque étude indépendamment du critère primaire sur lequel est fondé le calcul de puissance) va obligatoirement conduire à ce que de nombreux résultats sur ces critères ne soient pas "significatifs": ils

se verront donc attribuer un moins (-). Dès lors, avec ce type d'analyse, il devient possible de dire que, pour tout traitement commercialisé, il y a plus de résultats négatifs que positifs (sauf à n'inclure que peu d'études de puissance très importante). Ph Even peut réécrire son livre sur les médicaments inutiles et dangereux et l'appeler tout simplement le Vidal...

Ph. Even connaît-il le principe de base des méta-analyses? Est-il incompetent, cynique ou manipulateur voire les trois à la fois? S'il avait, comme il est validé en termes d'évaluation de l'ampleur d'un effet, fait le calcul approprié des événements enregistrés dans toutes les études rapportées aux population incluses, il aurait mis en évidence, comme l'ont fait toutes les études de ce type (dénommées méta-analyses), un bénéfice global des statines et ce, sur chacun des critères qu'il a pris en compte. Mais, raffinement de l'analyse scientifique de qualité, il y a pire encore. Dans ce tableau où Ph. Even transforme des résultats chiffrés en + et en -, il y a deux éléments surprenants: – le premier est qu'il y incorpore 2 études (les études STENO-1 et 2) qui ne permettent absolument pas de connaître l'effet potentiel des statines, ces études ayant comparé le pronostic de patients diabétiques traités de façon usuelle à celui de patients ayant une prise en charge multifactorielle: intervention diététique, exercice physique, prescription de bloqueurs du système rénine angiotensine, multivitamines, aspirine, baisse de la pression artérielle et baisse du cholestérol avec une statine. L'effet éventuel de la statine ne peut donc être isolé de celui de l'ensemble de la prise en charge proposée aux patients et ces études n'ont rien à faire dans ce tableau; – encore plus surprenant, au moins dans une étude, l'essai CARDS, alors que le résultat est positif sur 2 critères (le traitement évalué réduit significativement le risque d'IDM et celui d'AVC), Ph. Even attribue un moins (-) à chacun de ces résultats, augmentant de ce fait le nombre d'études négatives...

### >>> Quatrième argument : inefficaces

Une autre manipulation, constante chez les “anticholestérol”, est de faire un amalgame quasi systématique entre “efficacité” et “utilité”, notamment en calculant le nombre de patients à traiter pour éviter un événement (“forcément gigantesque”) et le bénéfice clinique absolu (corrélativement “ridicule”).

Rappelons qu’un ETC n’a pas comme objectif principal d’évaluer l’utilité d’un traitement, mais son rapport bénéfice/risque dans une population donnée. Si un bénéfice clinique significatif est démontré dans cet essai, l’utilité devient une affaire tant de santé publique que de conscience personnelle (celle du sujet à traiter et celle du médecin prescripteur).

Et là encore, l’analyse scientifique de pointe permet à l’auteur de conclure (p. 228) : *“Mais ces divergences entre les auteurs et nous n’ont guère d’importance, car le point clé, le seul qui soit à retenir, est que les essais “positifs” n’apportent que des réductions minuscules de la fréquence des accidents, et que le nombre de malades à traiter un an pour les éviter ou les retarder un an va, selon les cas, de 100 à 1 000, ce qui, dit brutalement, signifie que les statines sont en échec dans bien plus que 99 % des cas traités !”* Et comme il tient à se garder des illusions lyriques, il poursuit son propos par : *“L’eau a plus de mémoire que les statines n’ont d’effet. Même l’homéopathie, la phytothérapie et l’acupuncture font mieux que cela. Avec moins de complications et pour moins cher.”*

Rappelons juste que le nombre de patients à traiter (NNT) est fonction du temps, d’autant plus faible que la durée d’un traitement est longue et qu’il y a encore un artifice potentiellement manipulateur à présenter un NNT par an et non par 5 ans par exemple...

Ph. Even va aussi reprendre les critiques faites à l’étude JUPITER en rappelant que cet essai *“qui réunit à peu près toutes*

*les falsifications dont l’industrie est capable”* a été arrêté avant son terme (ce qu’il attribue à une manipulation) d’autant que l’essai est arrêté *“non pas par décision des investigateurs, mais d’un comité externe, prétendument indépendant, mais présidé par un représentant du fameux CTSU d’Oxford, dont on a vu qu’il était totalement inféodé à l’industrie”*. Il faudra rappeler à Ph. Even que, pour éviter les fraudes, les ETC sont conduits avec des règles strictes (non pas comme dans UKPDS, par exemple) faisant que le comité de vérification des données est indépendant des autres comités de l’étude, et ce, afin d’évaluer selon des règles préétablies s’il est justifié ou non de poursuivre l’étude sans exposer les patients traités à un risque inacceptable (si le traitement évalué est nocif) ou sans exposer les patients du groupe contrôle à une perte de chance (si le traitement évalué est bénéfique) ou les investigateurs à du temps perdu (futilité). C’est donc encore un argument manipulateur de prétendre que l’essai a été arrêté *“non pas par décision des investigateurs...”*.

Pour reprendre le fil de ce chapitre, ce qu’indique à juste titre Ph. Even, c’est que l’étude JUPITER a été arrêtée après la survenue de 240 événements CV, 83 sous statine et 157 sous placebo. Il fait ensuite le calcul de la réduction absolue du risque qui est de 0,83 %, ce qui lui permet de faire le calcul du nombre de patients à traiter pour éviter un événement et de le juger gigantesque. Que retenir ? D’abord, en enrôlant 17 000 patients, la précision de la mesure (l’incidence des événements dans chaque groupe) est élevée, ce qui permet à un tel essai de conclure que la différence entre les 2 groupes, même si elle porte sur peu d’événements, est significative : le traitement est supérieur au placebo pour réduire le risque d’événements CV dans cette population. Ensuite, le jugement porté sur l’utilité est bien une affaire personnelle et de santé publique : on sait qu’il y a un traitement efficace, on sait que l’étude est de portée limitée car la durée du suivi a été faible et que dans ce contexte certains événe-

ments seront “significativement” réduits et pas d’autres, on sait que le nombre de patients à traiter pour éviter un événement est élevé dans ce délai, il reste aux autorités de santé et aux médecins à faire des choix quant à l’utilisation de cette stratégie thérapeutique dans cette population. Mais parce que l’utilité peut paraître faible, il ne faut pas faire l’amalgame volontaire entre “efficacité” qui est démontrée et “utilité” qui est une donnée beaucoup plus arbitraire. À moins d’aimer le discours manipulateur.

### >>> Cinquième argument : le trucage des données

Pour démontrer que les études sont truquées, les contempteurs des statines se sont déchaînés en 2008 contre l’étude JUPITER arrêtée au terme d’1,9 ans de suivi du fait d’une réduction significative des événements CV et de la mortalité totale. Pour défendre leur cause, ils vont trouver un relai utile. Dans une émission télévisée d’une chaîne publique, la journaliste-animatrice va brandir une grande pancarte montrant les courbes de Kaplan-Meier du résultat sur la mortalité de cette étude. Si ces courbes s’écartent de façon assez rapide pour qu’à l’arrêt prématuré de l’étude il soit enregistré un résultat significatif sur ce critère (HR : 0,80 ; IC 95 % : 0,67-0,97 ; p = 0,02), elles se rejoignent ensuite progressivement, ce qui permet, selon elle, de démontrer la falsification de l’étude. Pour son reportage, elle ira d’ailleurs jusqu’aux États-Unis trouver, lors d’une séance de *poster* d’un congrès, Paul Ridker, investigateur principal de l’étude, pour lui montrer sa pancarte et le sommer de s’expliquer sur le ton *“Pouvez-vous nous expliquer cela ? On a là la preuve de votre tricherie”*. Et là, Ridker, étonné, l’a regardée de haut sans même lui répondre. Si ce silence, télévisuellement, était potentiellement censé traduire son embarras, on peut tout aussi bien penser que la raison en était qu’il jugeait l’argument absurde au point d’être étonné qu’on vienne jusqu’aux États-Unis lui en faire la remarque.

## I Billet du mois

Pour enfoncer l'argument d'une manipulation, la journaliste a ensuite prétendu que la courbe avait disparu des publications, or ce n'est pas le cas. Et l'on peut donc observer en analysant ces courbes de Kaplan-Meier que, lors de l'arrêt de l'étude (à 1,9 ans), il y a en moyenne 4 000 patients dans chaque groupe comparé, ce qui donne une certaine précision au résultat constaté à ce moment. Mais, en prolongeant les courbes au-delà de 4 ans, il n'y a plus que 150 à 200 patients par groupe, et donc il est logique que le résultat alors constaté soit aléatoire, faute de puissance. Cela ne retire rien à certaines critiques potentielles de l'étude JUPITER, comme le fait que la mortalité totale a été diminuée mais par la mortalité CV, comme la place que joue la hs-CRP dans la stratification du risque... (*Arch Intern Med*, 2010;170:1073-1077), mais cela montre encore une fois que les anticholestérol utilisent les biais cognitifs pour défendre leur théorie face au grand public.

### 4. À mourir de rire mais pas que...

On aura compris que toute cette polémique donne l'impression d'une gigantesque tartufferie avec quelques grandes conséquences cependant : un doute qui s'est parfois immiscé jusque dans la conscience des médecins sur le bien-fondé de diminuer la cholestérolémie, un doute sur l'innocuité des statines chez les patients conduisant à un refus ou à un arrêt du traitement chez certains d'entre eux. Et les études de registre disponibles, malgré la faiblesse inhérente à leur méthode, indiquent de façon relativement concordante que l'arrêt des traitements par statine est associé à une augmentation de la mortalité, y compris chez les sujets de plus de 75 ans. Il en résulte des interrogations qui touchent la pratique quotidienne des cardiologues depuis une bonne dizaine d'années.

Ainsi, il serait utile de comprendre comment expliquer la vacuité de ce débat aux patients refusant le traitement "*car, docteur, après ce que j'ai vu à la télé... et*

*c'était un professeur qui le disait*", mais cela est difficile. Il suffit de lire *L'Art d'avoir toujours raison* de Schopenhauer pour s'en apercevoir.

Ainsi, il serait utile de comprendre pourquoi certains grands-médias d'information télévisuelle ont servi de relai à cette polémique. Et là, la lecture du numéro de janvier-mars 2020 de la revue *Science et Pseudo-Sciences* peut être utile. Un article y décortique la mécanique de l'émission *Cash Investigation*. Pour reprendre quelques données de cet article, un tel "documentaire d'enquête" repose en fait sur un schéma type préétabli avant tournage, un synopsis. Le tournage n'a pas comme objectif d'effectuer une enquête à charge et à décharge, mais de faire que tous les éléments utilisés au montage soient conformes au synopsis : ils doivent suivre une dramaturgie dans laquelle la journaliste est le chevalier blanc de la lutte entre les forces du Bien et du Mal. Ce synopsis attribue donc à chacun un rôle, tous les personnages ont une fonction déterminée : il faut des bons (par exemple, le lanceur d'alerte, dont les potentiels conflits d'intérêts ne seront jamais évoqués), des méchants (l'industriel aveuglé par l'appât du gain), des complices (le scientifique compromis et ses conflits d'intérêts avec la somme parfois précise seront largement présentés, voire même le cas échéant l'emploi qu'exerce son conjoint. Comme aussi le fonctionnaire complaisant...). Et, "*en entretien, dès l'instant où la caméra commence à tourner, le journaliste se projette en salle de montage. Il a besoin de séquences à assembler dans un ordre précis. L'entretien peut durer 90 minutes, d'où seront tirés quelques phrases clés, voire un silence (preuve d'embarras) ou un départ furieux, micro arraché (preuve de culpabilité)*". C'est donc à une mécanique d'un genre particulier dans laquelle la vérité n'est qu'un prétexte fallacieux, mis en avant pour jouer sur l'émotion et faire de l'audience ("la vérité sur", "la face cachée de", "le livre noir de..." toujours le même ressort) mais, en matière de télévision, la dra-

maturgie visuelle est exploitée au même titre qu'elle l'est dans un jeu, un match sportif, un film d'action ou romantique...

Enfin, reste à comprendre le fonctionnement des complotistes. À ce sujet, plusieurs livres ont été écrits et après en avoir lu plusieurs, je ne peux que vous conseiller *La Théorie du complot pour les nuls*, même si (ou peut-être parce que) au chapitre tentant d'expliquer le fonctionnement intellectuel des complotistes l'auteur a des propos très crus. Ainsi, ce chapitre s'intitule "L'ignorance et la haine" et les titres de certains de ces sous-chapitres sont "La mécanique de l'ignorance", "Le complotisme, stade suprême de la bêtise", "L'invasion des imbéciles", "Bêtise et méchanceté", "Penser de biais" – ce qui permet ainsi de décrire plusieurs biais cognitifs pour ceux qui ne connaîtraient pas le sujet –, "Une pathologie sociale?", "Le style paranoïaque"... Et au paragraphe intitulé "Le syndrome d'hubris", ce qui semble à la lecture de cette littérature complotiste assez bien caractériser le comportement de certains de ces auteurs, il est écrit : "*Il associe narcissisme, arrogance, prétention, égotisme. Les individus qui en sont atteints ont une tendance à la manipulation, au mensonge, au mépris et à l'abus de pouvoir. Le syndrome comporte également un sentiment d'invulnérabilité, d'invincibilité et de toute-puissance, accompagné de la perte du sens des réalités, et l'intonalité à la contradiction.*"

**En synthèse : la vérité enfin.  
La face cachée des statines.  
Le livre noir de l'État profond.  
Comment les statines ont financé les opérations spéciales...**

Maintenant, pour finir sous forme de fable, utilisons les arguments des complotistes dans un but apparemment louable : replacer le débat dans son contexte général. La vérité sur les statines vous sera donc enfin révélée pro-

chainement dans une superproduction internationale tournée par Pierre Olivier. Nous avons pu en visualiser la scène finale qui explique enfin tout.

La scène se passe à Washington, petit soleil, notre héros est assis sur un banc, sous un arbre, face au Capitole. Il est rejoint par un homme en imperméable qui ne le regarde pas et commence à lui parler en fixant vaguement l'horizon :

“Ainsi, vous voulez connaître l'histoire vraie des statines d'après l'ami qui nous a mis en contact ? Je vais vous la donner car je la tiens d'un ami proche infiltré dans l'État profond, le *deep state*, le vrai maître de notre pays. Toutefois, vous ne pourrez pas en faire grand-chose et je vous le déconseille car l'histoire des statines est due à une organisation capable de tout, même d'éliminer un président.  
– JFK ?

– Oui, ce libertin bigame qui n'a pas su reprendre Cuba et qui voulait lâcher le Vietnam... Personne ne s'en plaindra. Bon, avez-vous des connaissances en géopolitique ?

– Vaguement...

– Connaissez-vous ce que l'on appelle le Heartland et le Rimland ?

– Oui, c'est une théorie qui dit que l'Eurasie, le Heartland, principalement constituée par la Russie, constitue le centre du monde et que celui qui contrôle l'Eurasie contrôle le Monde, plus encore s'il contrôle le Rimland, c'est-à-dire la périphérie immédiate du Heartland. Pour empêcher cette domination du monde, les États-Unis ont dû devenir une puissance maritime et conclure de nombreuses alliances pour contenir l'URSS. Ils se sont même rapprochés de la Chine dans les années 1970 pour découpler le Heartland du Rimland.

– Pas mal. Ainsi donc, vous savez que notre pays est en fait dirigé par un État profond, fait du complexe militaro-industriel et de quelques hautes personnalités infiltrées dans les agences gouvernementales et auprès des présidents... Bon... Quand l'URSS s'est enfin écroulée au tournant des années

1980-90, l'État profond a voulu la détacher définitivement du Rimland par plusieurs moyens : entrée des pays de l'Est dans l'Union européenne et dans l'Otan, guerre de Tchétchénie, prise de contrôle de l'Afghanistan et donc accord avec les talibans, mais de trop courte durée, pour construire un pipeline reliant le Turkménistan à l'Inde, court-circuitant la Russie, prise de contrôle des réserves pétrolières d'Irak. Il a finalement fallu élaborer un plan gigantesque pour justifier deux guerres, l'une en Afghanistan, l'autre pour en finir avec l'Irak. Et il aura fallu une dizaine d'années pour le mener à bien.

– Ok, mais les statines dans tout ça ?

– Nous y arrivons. Il fallait des sommes gigantesques pour financer les opérations spéciales de manipulation destinées à faire aboutir ce plan. Comment faire ? Heureusement, au début des années 1990, il est apparu une idée géniale. Faire des statines, les statines américaines s'entend, un traitement qui pourrait rapporter des milliards. Il fallait donc qu'elles soient prescrites hors de toute raison et faire en sorte que les revenus venant de l'étranger transitent par des sociétés écrans siégeant dans des paradis fiscaux afin de constituer une cagnote gigantesque dans laquelle l'État profond pourrait puiser. Il a donc fallu convaincre le complexe pharmaco-industriel, ce qui fut facile car les profits qui lui étaient garantis étaient énormes quels que soient les résultats des études en cours.

– Mais le plan aurait pu échouer si les études avaient été négatives...

– Aucune chance car, dans un essai en double aveugle dans lequel les événements sont évalués, les scientifiques disent adjudiqués, par un comité indépendant, il suffit d'attendre que le travail soit fait, puis de changer informatiquement le code du patient pour qu'il change de groupe sans que personne ne sans aperçoive et faire donc en sorte qu'il y ait plus d'événements dans les groupes placebo que dans les groupes traités. Comme quoi, même les anticholestérol sont loin de la vérité. Manipulation

invisible grâce à des hackers surdoués et encore plus risible quand on sait qu'ils ont poussé le luxe jusqu'à faire en sorte que les changements des patients dans les groupes le soient aussi en fonction des niveaux de cholestérol permettant de valider en parallèle l'hypothèse lipidique. Heureusement, car ceux qui, dans l'État profond, avaient les bases de données sources, peuvent garantir qu'il n'y avait aucun effet notable des statines.

– Donc, toutes les études sont fausses ?

– Toutes, sauf ALLHAT, car il est plus difficile de manipuler de l'extérieur les données d'une étude mal faite et conduite en ouvert... Donc, les milliards ont commencé à entrer et le plan à s'affiner.

– Mais, vous avez des preuves tangibles de ce que vous avancez ?

– **La preuve, elle est devant vos yeux, mais vous ne l'avez pas vue. La preuve c'est 2001.** Analysez bien la séquence probante. Si la mise en avant du bénéfice des statines permet d'enregistrer des sommes folles, il faut que ces gains soient américains. Or, une statine était alors développée par une firme européenne. Il fallait donc l'éliminer et ce sera l'histoire de la cérivastatine conduisant à son retrait en août 2001.

– Comment ça, l'État profond est à l'origine du retrait de la cérivastatine ?

– Rien de plus facile depuis les prescriptions électroniques. Ils ont pris tous les cas de rhabdomyolyses aux États-Unis qui faisaient l'objet d'une prescription électronique et, à plusieurs, ont ajouté au traitement en cours de la cérivastatine depuis plusieurs semaines. Et donc, *out* la cériva ! Mais cette fois, sans faire aucun décès. Ce qui n'est pas le cas avec le coronavirus.

– Que voulez-vous dire ?

– Rien, mais pour l'État profond, il faut bien trouver un moyen de couler les économies chinoise et européenne, n'est-ce pas ?

– Mais où est la preuve pour les statines ?

– Réfléchissez : gains fabuleux permis en écartant la cériva et août 2001, des caisses pleines pour nos opérations spéciales dans l'objectif d'envahir l'Afghanistan puis l'Irak... Or, que s'est-il passé

## **I Billet du mois**

en septembre puis en novembre 2001, une fois les arrières assurés ?

– Non ! Le 11 septembre est lié... a été financé grâce aux statines... non ?

– Tout à fait, nous avons ainsi pu financer nos coups tordus et nos guerres en partie sur le dos des régimes de santé des pays solvables...

– Mais vous parliez aussi de novembre 2001...

– C'est simple, on écrase le clou avec HPS, des statines et des statines américains pour tous, le 11 septembre ayant permis de gommer l'effet cériva, HPS ayant été habilement conduite à l'étranger et publiée dans une revue européenne, l'État profond restait profond... Vous n'auriez pas pensé à tout cela, n'est-ce pas ? Alors que les dates sont limpides. Elles ne peuvent tromper... Sur ce, comme vous avez compris, notre entretien doit se terminer et je dois vous dire au revoir."

Notre héros regarde pensif l'homme s'éloigner. Oui, personne n'avait rien vu alors que tout était sous les yeux, tout était devenu clair : cériva août 2001, puis le 11 septembre, puis HPS en novembre, la voilà bien la preuve du complot, imparable... Plus grandiose encore que tout ce que l'on aurait pu imaginer. Il prend alors son téléphone portable et inonde ses comptes Facebook et Twitter de cette nouvelle.

En France, en lisant cela, un écrivain amateur, admirateur du James Ellroy d'*American Tabloid*, ce livre qui explique l'assassinat de Kennedy, et de Marc Dugain, celui de *La Malédiction d'Edgar*, ce livre qui donne le nom précis des mafieux corses qui ont assassiné Kennedy, se dit : "Wow, j'ai enfin le sujet de mon premier best-seller. En fais-je un roman ? Ou maintenant que la preuve est là, en fais-je un document ou un essai ?"

Toujours en France, en lisant cela, un stagiaire d'une officine chargé d'écrire des synopsis de documentaires pour la télévision se dit "Wow, tout est maintenant prouvé, c'est clair. J'ai la matière pour deux super Cash Investigation... à moins que je n'aille voire Arte, cela fera plus sérieux..."

*The end.*

---

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.