

Traitement des **dyslipidémies** par les statines en prévention primaire et secondaire

A propos de l'article: Mach F, et al. Traitement des dyslipidémies par les statines en prévention primaire et secondaire. *Rev Med Suisse* 2014; 10:2430-3.

Je souhaite faire quelques commentaires à la suite de cet article cosigné par les Prs Mach, Riesen, Rodondi et von Eckardstein.

De façon surprenante, les quatre auteurs déclarent n'avoir «aucun conflit d'intérêts avec cet article», formule magique passe-partout largement utilisée dans la *Revue Médicale Suisse* et qui semble dédouaner les auteurs de tous leurs liens avec l'industrie pharmaceutique. Les Prs Arnold von Eckardstein et Walter F. Riesen sont pourtant cosignataires d'un autre article, paru le 11 mars 2014, dans le *Wiener Klinische Wochenschrift*, intitulé «New AHA and ACC guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk»¹ dans lequel ils reconnaissent l'existence de conflits d'intérêts. Le Pr von Eckardstein indique être membre de plusieurs conseils scientifiques de filiales suisses d'AstraZeneca, Merck Sharp et Dohme, et Amgen. Le Pr Riesen déclare avoir participé à des comités consultatifs pour Amgen, AstraZeneca, Merck Sharp et Dohme, Eli Lilly, et avoir reçu des honoraires pour des conférences de Merck Sharp et Dohme et Eli Lilly.

Dans son curriculum vitae, le Pr Mach mentionne avoir reçu un prix de la recherche Pfizer. On retrouve sa participation dans un article intitulé «Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure».² La publication de cet article était financée par AstraZeneca, qui produit le Crestor (rosuvastatine). Dans une émission produite par la TSR en mai 2012 et intitulée: «cholestérol, un business qui rend malade», le Pr Mach déclarait qu'il était très proche de l'industrie pharmaceutique et qu'il avait des conflits d'intérêts.³

Le Pr Rodondi a participé à une étude faite par des chercheurs de l'Université de Californie et publiée en 2009 (Comparing Impact and cost-effectiveness of Primary Prevention Strategies for Lipid-lowering).⁴ A l'époque, il reconnaissait avoir consulté pour Pfizer Inc et reçu des honoraires de Pfizer, AstraZeneca, Merck et Schering Plough.

Ce bref recensement n'est vraisemblablement qu'une partie de l'iceberg des relations incestueuses qui lient ces quatre médecins comme tant d'autres aux laboratoires pharmaceutiques. Je souhaiterais leur demander ce qui leur permet d'écrire qu'ils n'ont pas de conflit d'intérêts? Et j'aimerais savoir si la *Revue Médicale Suisse* s'astreint à un minimum de vérifications ou prend comme parole d'évangile les déclarations des auteurs des articles publiés dans la revue.

Quelle crédibilité peut-on accorder à des experts biberonnés au sein des firmes pharmaceutiques et qui de plus paraissent vouloir dissimuler leurs troubles relations? En 2011, la Société européenne de cardiologie (European Society of Cardiology – ESC) et la Société européenne d'athérosclérose (European Atherosclerosis Society-EAS) publiaient leurs recommandations pour la prise en charge des dyslipidémies. Sur les 18 experts ayant participé à leur élaboration, tous, sauf un, avaient des conflits d'intérêts. Les 20 membres du comité en charge des recommandations à l'ESC avaient tous déclaré des liens avec l'industrie. La même année, le Pr Don Poldermans, ancien président de ce même comité, a dû démissionner du Centre hospitalo-universitaire Erasmus aux Pays-Bas après avoir été convaincu de malversations sur des essais thérapeutiques auxquels il avait contribué.

La controverse sur l'intérêt ou l'inutilité des statines n'est pas nouvelle. En France, le Dr Lorgeril, cardiologue et chercheur au CNRS, ou le Pr Philippe Even, ancien doyen de la Faculté de médecine Necker à Paris, ont réalisé une analyse détaillée de toutes les études parues depuis plus de 20 ans. Comme d'autres, ils répètent que le cholestérol ne joue qu'un rôle marginal dans la maladie artérielle. Il n'y a pas de bon et de mauvais cholestérol. Mis à part dans le traitement des hypercholestérolémies familiales pour lesquelles elles ont été initialement développées, les statines n'ont pas fait preuve de leur utilité. Elles ne diminuent pas la fréquence des complications cardiaques, elles n'ont aucun effet sur la mortalité cardiovasculaire ou totale. Leurs effets secondaires sont peu étudiés et probablement sous-estimés. Pour eux, les études financées et contrôlées par les industriels du médicament sont presque systématiquement bia-

sées. A cet égard, l'essai Jupiter (2008), sponsorisé par AstraZeneca et qui devait justifier l'utilisation des statines en prévention primaire, apparaît assez emblématique des manipulations qui peuvent être pratiquées. On y retrouve un cumul de lacunes méthodologiques, d'inconsistances dans les données cliniques et épidémiologiques, de conflits d'intérêts massifs.

Dans ce combat qui oppose pro et anti-statines, ces derniers ne font pas le poids face au lobby pharmaceutique. Les statines sont la classe de médicaments qui génère le plus de profits, on parle d'un marché mondial touchant 200 millions de personnes et ayant rapporté près de 300 milliards de dollars depuis 20 ans. Les industriels allument rapidement des contre-feux à toute publication qui dessert leur doxa. C'est ce qu'on a pu constater à la parution en 2013 du livre du Pr Even «La vérité sur le cholestérol», Cherche-midi, Paris. Dans une tribune parue peu après dans le journal *Le Monde* du 20 février 2013,⁵ le Pr Gabriel Steg, cardiologue parisien, déclare qu'il n'y a pas de controverse sur le cholestérol et accuse le Pr Even ni plus ni moins de coup porté à la santé publique et de mettre en danger la vie d'autrui. Bref d'être un criminel en puissance. Là encore le Pr Steg n'avait pas jugé utile d'informer les lecteurs de ses nombreux liens de consultance avec Pfizer, AstraZeneca et Bristol Meyers.

On en revient ainsi à la question centrale des conflits d'intérêts, de la désinformation massive des médecins et des patients, de l'emprise de l'industrie pharmaceutique au cœur des institutions publiques de financement de la recherche scientifique et de contrôle des médicaments.

Comme le préconise le Pr Even, on ne peut qu'inviter tous les médecins à rester extrêmement méfiants vis-à-vis des études financées par l'industrie, à remonter aux sources de l'information, à confronter les avis divergents, à se référer aux rares publications et revues indépendantes (revue *Prescrire* en France), à privilégier une formation continue indépendante des laboratoires.

Dans ce travail critique, je conseille vivement d'écouter le Pr Even parler de cette merveilleuse molécule qu'est le cholestérol,⁶ et de lire sa réponse au Pr Steg, dans une tribune du *Monde* intitulée: Non, les

statines ne sont pas efficaces.⁷

Il est également très instructif de lire l'article du Dr Lorgeril et son travail minutieux d'analyse des données qui lui permettent de mettre en évidence les incohérences de l'étude Jupiter.⁸

J'aimerais terminer ce papier en reprenant les propos du Pr Rodondi, déclarant dans l'émission de la TSR précédemment citée: «il n'y a pas de preuve que la baisse du cholestérol apporte un bénéfice au patient». CQFD.

Dr Arnaud Janin
13, route du Tirage
1806 St-Légier

- 1 Klose G1, Beil FU, Dieplinger H, von Eckardstein A, et al; American Heart Association, American College of Cardiology. New AHA and ACC guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk. *Wien Klin Wochenschr* 2014;126:169-75.
- 2 Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-61.
- 3 www.rts.ch/emissions/36-9/3902161-cholesterol-un-business-qui-rend-malade.html
- 4 Pletcher MJ, Lazar L, Bibbins-Domingo K, et al. Comparing impact and cost-effectiveness of primary prevention strategies for lipid-lowering. *Ann Intern Med* 2009;150:243-54.
- 5 www.lemonde.fr/idees/article/2013/02/20/il-n-y-a-pas-de-controverse-sur-le-cholesterol_1835460_3232.html
- 6 www.youtube.com/watch?v=dlfV6WMC Feg



Réponse du Pr N. Rodondi

Je souhaite répondre à quelques points que le Dr Janin a énoncés dans sa lettre et qui nécessitent des précisions. Concernant la dernière phrase au sujet de mes propos dans l'émission de la TSR au sujet des statines, j'ai effectivement mentionné qu'il n'y avait actuellement pas de preuve que la baisse du cholestérol apporte un bénéfice aux patients à bas risque. La dernière précision est importante, car nous n'avons actuellement pas de preuve du bénéfice des statines dans ce groupe, ce qui a conduit le Groupe suisse lipides et athérosclérose à réviser ces recommandations en 2014 et à ne recommander que les mesures de style de vie dans ce groupe de patients qui représente une large part de la population. Comme nous avons essayé de le clarifier dans notre article susmentionné, la majorité des études montrent cependant un bénéfice avec une réduction des événements cardiovasculaires pour les patients avec maladie coronarienne (prévention secondaire) ou chez les patients à haut risque, comme les patients diabétiques. Il faut souligner que malheureusement beaucoup de médicaments sur le marché n'ont pas de preuve de bénéfices sur des événements cliniquement pertinents pour les patients... Le Dr Janin mentionne que le grand problème des statines est que les études ont été souvent subventionnées par l'industrie, ce qui est correct, mais c'est le cas de la plupart des médicaments que les médecins suisses utilisent au quotidien. Au moins 80% des études cliniques sont sponsorisées par l'industrie.¹ La part du financement public pour la recherche orientée vers les patients, notamment les études randomisées, n'est que très faible. Il faudrait une nette augmentation de l'investissement des pouvoirs pu-

blics pour pouvoir effectuer des études randomisées incluant aussi des patients avec multimorbidité qui sont souvent exclus de ces études.² Je ne reviendrai pas sur les autres controverses sur les statines mentionnées dans la lettre du Dr Janin, vu que nous les avons déjà discutées dans notre article.

Concernant les conflits d'intérêts, je confirme ce qui a été publié, à savoir que je n'ai pas de conflit d'intérêts avec cet article, vu que je n'ai touché aucun honoraire de la part de l'industrie ces dernières années, y compris pour donner des colloques de formation des médecins. Par ailleurs, le financement de l'ensemble de mon équipe de recherche, tant à Lausanne qu'à Berne, provient du Fonds national de la recherche scientifique (FNS), de fondations ou des fonds européens, comme le programme de recherche européen FP7 ou le nouveau programme de recherche Horizon 2020, notamment pour étudier le thème de la surconsommation médicale et l'utilisation inappropriée de médicaments chez les patients âgés multimorbides,³ un thème dans la lignée du mouvement international «Choosing Wisely» et «Smarter Medicine» de la Société suisse de médecine interne générale et qui nécessite des financements de recherche, afin de donner des réponses scientifiques pour prendre en charge ce type de patients. L'étude sur l'efficacité des statines en prévention primaire publiée dans les *Annals of Internal Medicine* en 2009 était le fruit d'une collaboration avec l'Université de Californie à San Francisco, basée sur un séjour de recherche soutenu par le FNS sans qu'aucun des auteurs n'aient reçu de subventions de l'industrie pour cette publication.

Le Dr Janin soulève par contre un point

important concernant le financement de la formation postgraduée et continue des médecins en Suisse qui devrait idéalement se faire sans le soutien de l'industrie. Malheureusement, ce n'est actuellement pas le cas, comme tous les médecins suisses le savent. Par exemple, actuellement seul un faible nombre de journaux médicaux de formation destinés aux médecins suisses travaillent avec une rédaction totalement indépendante et peuvent adapter leur contenu au besoin du lecteur.⁴ La problématique est la même concernant les congrès de formation continue. Il n'est actuellement pas clair qui doit financer cette formation postgraduée et continue des médecins et ce thème ne semble pas être actuellement suffisamment pris en compte par nos autorités qui tendent plutôt à diminuer la subvention à la formation des jeunes médecins, comme récemment vécu dans certains cantons. Espérons qu'une meilleure solution pour le subventionnement de la formation en Suisse sera trouvée ces prochaines années!

Pr Nicolas Rodondi

Chef de la Policlinique médicale et Médecin-chef
Clinique universitaire de médecine interne générale
Hôpital de l'Île, Université de Berne
3000 Berne
Nicolas.Rodondi@insel.ch

- 1 Obrist R, Biollaz J. La recherche clinique entre industrie et médecins. *Bull Med Suisses* 2009;90:1569-71.
- 2 Rodondi N, Héritier F. Peut-on appliquer les guidelines aux patients multimorbides au cabinet médical? *Rev Med Suisse* 2014;10:515-6.
- 3 Berner Horizon 2020-Projekt: 6.6 Millionen Euro, um Übermedikation zu reduzieren. www.unilink.unibe.ch
- 4 Rodondi N. L'indépendance rédactionnelle est essentielle. *Forum Médical Suisse* 2015;15:3-4.