

Les effets thérapeutiques des médicaments ne s'expliquent pas toujours par leurs mécanismes d'action de base

Les progrès incessants de la pharmacologie permettent aujourd'hui de comprendre les mécanismes d'action les plus complexes et d'affiner la conception de structures moléculaires possédant les activités précisément recherchées. Il n'est pas rare cependant que certaines propriétés ne s'expliquent pas par les relations structures/activités connues : c'est notamment le cas des effets indésirables inattendus. Il n'est pas impossible non plus qu'une activité thérapeutique bien établie puisse également procéder d'une autre voie d'action que celle inhérente au mécanisme supposé de cette activité.

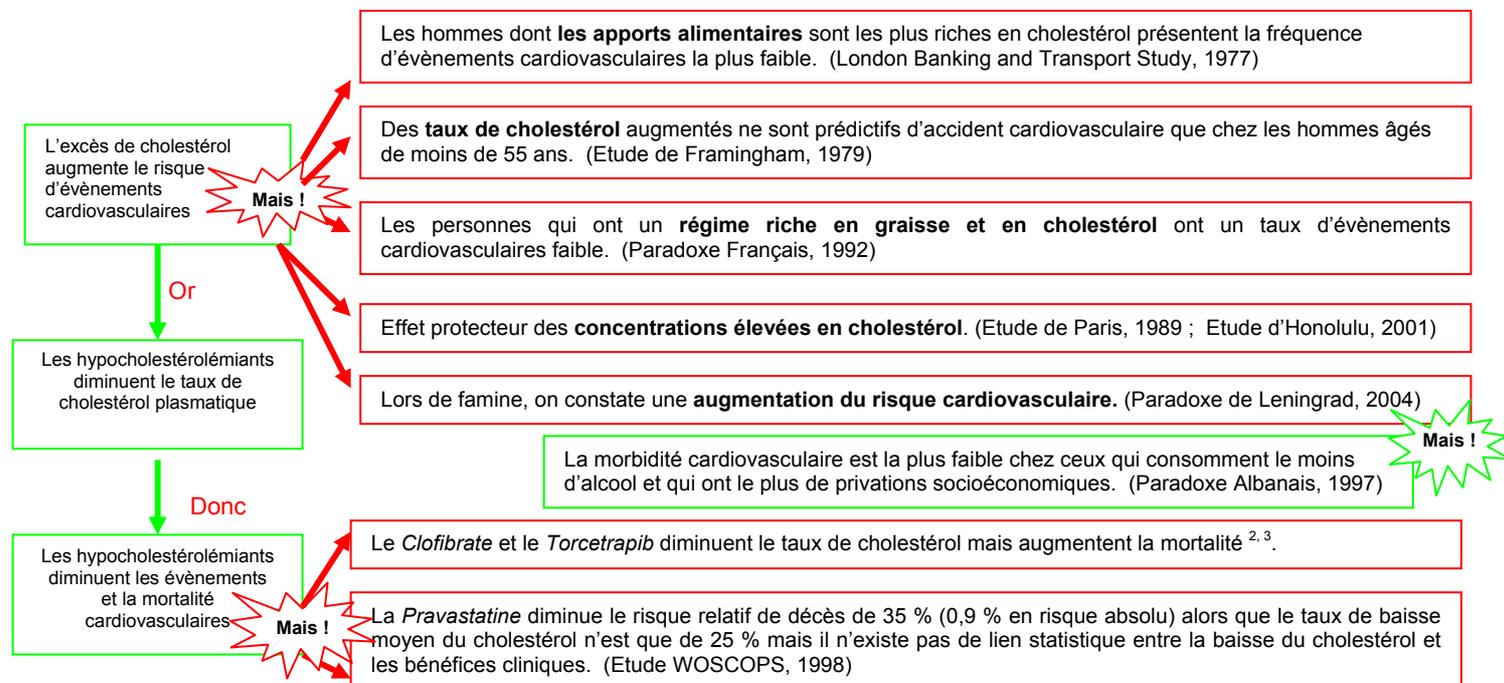
Une telle hypothèse a récemment été émise à propos des statines. Son auteur, David Grimes, soulève l'éventualité que l'effet préventif des statines sur la morbi-mortalité cardiovasculaire ne serait pas dû qu'à l'action sur le cholestérol, et que des mécanismes pharmacologiques autres que l'inhibition de l'HMG-CoA réductase pourraient expliquer leurs effets thérapeutiques¹.

Dans cet article, nous présentons de façon schématique les principaux éléments du raisonnement de D. Grimes. Notre but n'est pas de faire valoir la rhétorique qu'il utilise. Il est bien évident que la bibliographie à partir de laquelle il développe son raisonnement est très réduite et sélective (43 références publiées entre 1941 et 2005), en regard de l'abondance de la littérature sur la prévention cardiovasculaire en général, et sur les statines en particulier. Il n'est bien évidemment pas question de remettre en cause l'intérêt thérapeutique des statines, mais simplement d'illustrer combien la connaissance des propriétés pharmacologiques des médicaments ne suffit pas à établir leurs effets thérapeutiques. Et de rappeler qu'il convient de privilégier l'appréciation de l'activité thérapeutique au moyen de critères cliniques de morbi-mortalité, et de relativiser la prise en compte de critères intermédiaires et de mécanismes d'action moléculaire.

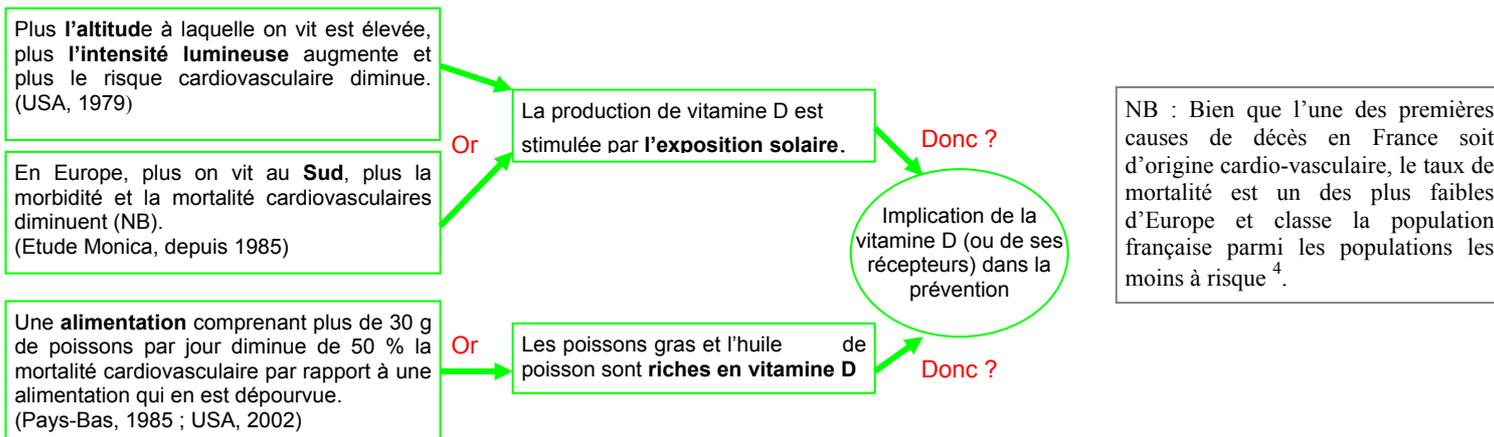
Présentation schématique de la théorie de Grimes¹

(références complémentaires de notre part numérotées de 2 à 8)

I. Quelques paradoxes (discutables, voire dépassés) dans le domaine de la prévention cardiovasculaire



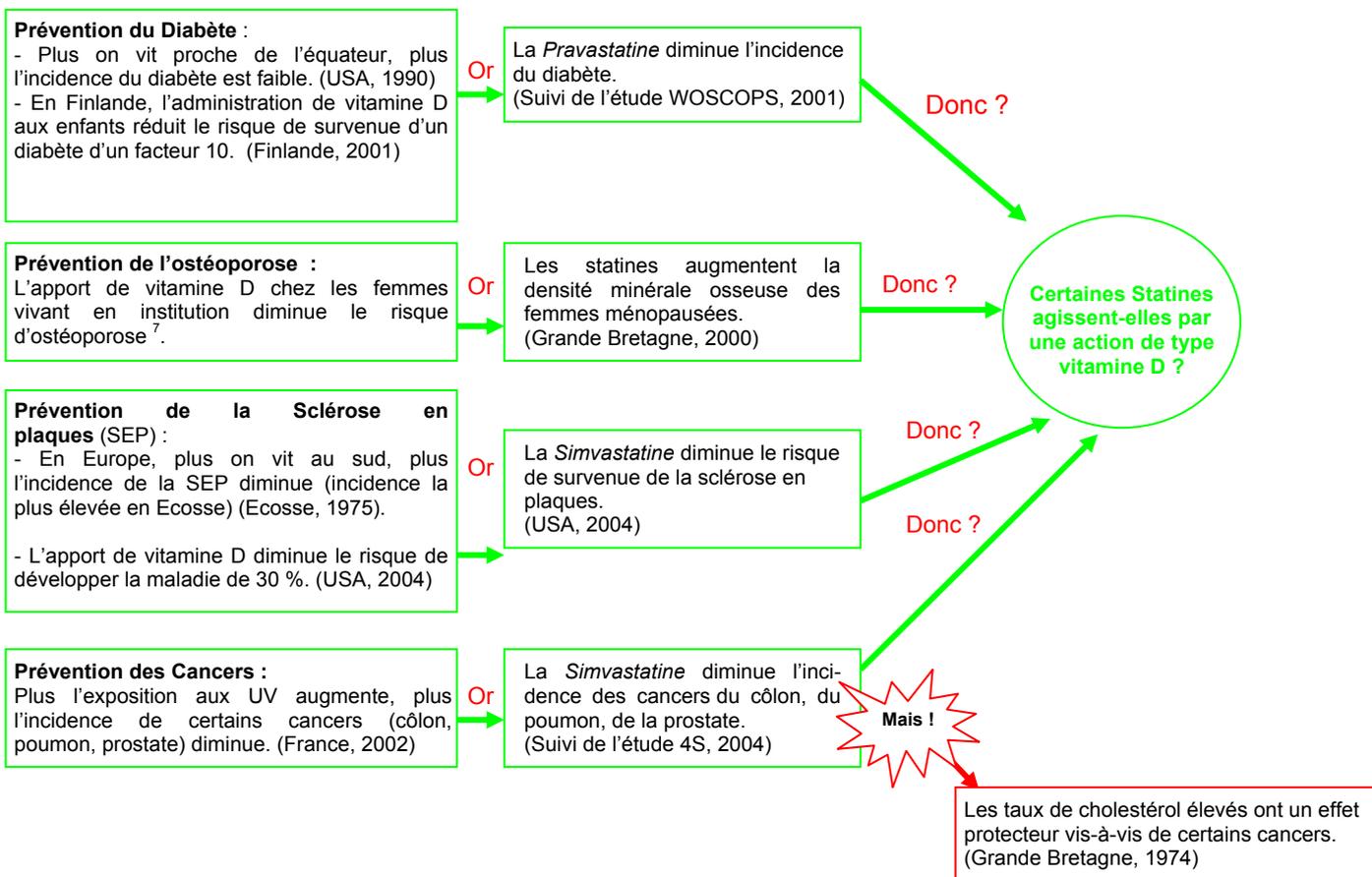
2. Implication de la vitamine D dans la prévention cardiovasculaire ?



L'hypothèse nouvelle avancée est que les statines agiraient, en plus de diminuer le taux de cholestérol, sur les récepteurs de la vitamine D, comme le ferait le soleil pour les personnes vivant dans des régions plus exposées. Coïncidences ? Les études menées sur les statines qui ont apporté le plus de bénéfices cliniques ont été réalisées dans des régions où l'exposition au soleil est faible, en Ecosse pour l'essai WOSCOPS, et en Scandinavie pour l'essai 4S^{5,6}.

3. Les statines présentent des effets cliniques inexpliqués indépendamment du taux de cholestérol ou de l'état cardiovasculaire (par un effet de type vitamine D ?)

N. B. : Ces propriétés doivent être pondérées, compte tenu des faiblesses méthodologiques de certaines études, sans comparaison avec la qualité d'évaluation de l'intérêt des statines en prévention cardiovasculaire.



Commentaires

D'autres bénéfices cliniques ont été constatés avec les statines sans que l'on n'établisse de liens logiques avec la HMG-CoA réductase. A titre d'exemples, les statines modifient les taux sériques des triglycérides et augmentent même parfois les concentrations sériques de HDL cholestérol ; la *Pravastatine* diminuerait le risque de rejets de greffes après transplantation cardiaque et rénale, et la mortalité totale liées à ces interventions.

La *Pravastatine* préviendrait également la survenue de la maladie d'Alzheimer. L'*Atorvastatine* procurerait des bénéfices cliniques chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

L'hypothèse selon laquelle les statines pourraient avoir une action sur les récepteurs de la vitamine D n'est peut-être qu'un sophisme de plus ? David Grimes propose de valider cette théorie en comparant, dans un essai clinique, l'effet sur la prévention cardiovasculaire de la vitamine D vs une statine validée sur des critères cliniques vs l'association vitamine D + statine vs placebo.

Les derniers médicaments commercialisés sont de plus en plus complexes et sophistiqués. Ces avancées technologiques sont souvent mises en avant par les laboratoires pharmaceutiques pour promouvoir leurs produits : isolement d'un énantiomère pur, forme galénique à libération modifiée utilisant des nanoparticules ou des formes micellaires, nouveau concept pharmacologique, ...

Trop souvent, ces innovations reposent sur des prédicats validés sur la base de tests conçus à cet effet, qui accentuent l'impression scientifique et de rationalité, et qui satisfont notre avidité d'explications cartésiennes.

;-)

- (...) *Et maintenant, tu comprends ce que nous montre le Miroir du Riséd ?* dit Dumbledore

Harry fit "non" de la tête.

- *Je vais t'expliquer. Pour l'homme le plus heureux de la terre, le Miroir du Riséd ne serait qu'un miroir ordinaire, il n'y verrait que son reflet. Est-ce que cela t'aide à comprendre ?*

Harry réfléchit, puis il dit lentement :

- *Il nous montre ce que nous voulons voir...*

Oui et non, répondit Dumbledore, il ne nous montre rien d'autre que le désir le plus profond, le plus cher, que nous ayons au fond de notre cœur. (...) Mais ce miroir ne peut nous apporter ni la connaissance, ni la vérité.

Extrait de : *Harry Potter à l'école des sorciers* chap 12. JK Rowling

Conclusion

Nous devons rester vigilants face à ces hypothèses et respecter les démarches d'évaluation des produits de santé les plus rigoureuses.

Ne pas utiliser des hypothèses pharmacologiques ou des critères de substitution mais se baser uniquement sur des critères de morbi-mortalité⁸

Les statines n'agissent peut-être pas exclusivement en diminuant la concentration sérique en LDL-cholestérol (ou en modifiant certains paramètres lipidiques). Raison de plus pour considérer prioritairement leur activité sous l'angle des indicateurs de morbi-mortalité.

Se méfier des essais cliniques réalisés sur des populations spécifiques

Les études cliniques multicentriques ont pour objectif de limiter les biais lors de l'inclusion des patients. L'utilisation de populations spécifiques peut conduire à des interprétations faussées des résultats.

F. X. Rose
Pharmacien

Références

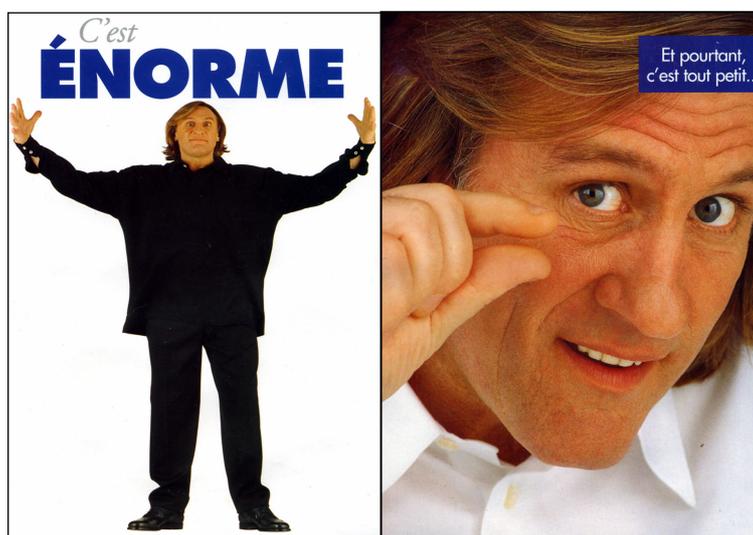
1. D. S. Grimes. Are statins analogues of vitamin D ?
Lancet 2006 ; 368 : 83-6.
2. The committee of principal investigators. "WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease using *clofibrate* to lower serum cholesterol : mortality follow-up".
Lancet 1980 ; ii : 379-385.
3. Editorial. "Cholesterol : the good, the bad and the stopped trials."
Lancet 2006 ; 368 (9552) : 2034.
4. WHO MONICA project.
Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10 year results from 37 WHO MONICA project populations.
Lancet 1999 ; 353 : 1547-57.
5. J. Shepherd et coll. "prevention of coronary heart disease with *Pravastatin* in men with hypercholesterolemia"
N Eng J Med 1995 ; 333 (20) : 1301-1307.
6. Scandinavian *Simvastatin* survival study group "Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian *Simvastatin* Survival Study (4S)".
Lancet 1994 ; 344 : 1383-1389.
7. Prescrire Rédaction. "Prévention des fractures de la femme âgée".
La Revue Prescrire 1998 ; 183 : 291-96.
8. Prescrire Rédaction. "Choix d'une statine : *Pravastatine* et *Simvastatine* sont mieux éprouvées que l'*atorvastatine*".
La Revue Prescrire 2006 ; 276 : 692-94.

Parodier les méthodes promotionnelles des laboratoires pharmaceutiques pour mieux les dénoncer ?

La satire est la dernière technique utilisée pour amener les professionnels de santé à prendre davantage conscience des critères et méthodes qui peuvent les influencer. Des parodies ont été diffusées sur internet (à titre d'exemple, www.youtube.com) et ont montré leur efficacité pour diffuser un message avec une large audience¹.

En écho au premier article de ce bulletin évoquant les risques d'utiliser des syllogismes, et dans la mesure où la classe pharmacologique des statines est l'objet d'enjeux commerciaux importants, nous présentons des exemples de liens de logique entre caractéristiques pharmacologiques et efficacité thérapeutique, employés comme arguments "scientifiques" dans les publicités pour ces médicaments.

L'utilisation de ces messages n'est pas anodine et des études d'impact très sérieuses ont montré qu'ils influencent les connaissances et les comportements du type : faible dosage = meilleure marge thérapeutique (ex 1 et 2)^{2,3}.



Exemple 1 : Groupe fourmier plaquette publicitaire Cholstat® (Cérvastatine) 6007 – 08/98

Exemple 1 : Publicité pour la *Cérvastatine* exploitant l'image de bon vivant de Depardieu et la sécurité d'utilisation des petits dosages.

La *Cérvastatine*, bien que nettement moins dosée (0,1 et 0,3 mg) que les autres statines (20 à 80 mg), n'en a pas moins été retirée du marché en août 2001, en raison d'une toxicité plus élevée.

Références

1. Coombes R.
"Having the last laugh at big pharma. How campaigners are creating humorous videos to hit back at the drug industry"
BMJ 2007 ; 334 : 396-97.
2. Scott T et coll.
"Killing me softly : myth in pharmaceutical advertising"
BMJ 2004 ; 329 : 1484-87.
3. Drug Promotion Database "What impact does pharmaceutical promotion have on attitudes and knowledge ?"
www.drugpromo.info consulté le 07/03/2007.

Cette stratégie a par ailleurs été reprise pour promouvoir la dernière statine commercialisée, la *Rosuvastatine* : l'association de la puissance et de la sécurité d'emploi (car prescrit à faible dose) (Ex 2).



Exemple 2 : Astra Zeneca Crestor® (*Rosuvastatine*)
DCRES 7081-2006/07

A la façon de www.havidol.com (Havidol® dont la DCI est *Avafynetyne.HCl* *), nous proposons une nouvelle statine : Ravajor® (*D-Vastatine*), la première statine à action vitaminique D, isomère dextrogyre pur, microdosée et ultra puissante.

Téléchargez, découpez et assemblez son conditionnement. Pensez à l'avoir à portée de vue ou de mains lors de vos entretiens avec les visiteurs médicaux, afin de ne pas vous laisser égarer par des syllogismes manquant de démonstrativité clinique (données objectives de morbi-mortalité).

* Qu'il faut lire : **Have it all** (prenez en tous) et **Have a fine time** (donnez-vous du bon temps).

F. X. Rose
Pharmacien

RAVAJOR® 0,50 mg

(D-vastatine, CRIM)



50 comprimés enrobés sécables à 0,50 mg
En conditionnement unitaire n° 956 9934
Médicament autorisé n° 543 567.5

RAVAJOR® 0,50 mg

(D-vastatine, CRIM)

50 comprimés enrobés sécables à 0,50 mg
En conditionnement unitaire n° 956 9934
Médicament autorisé n° 543 667.5

Laboratoire CRIM
2 rue de l'Hôtel-Dieu 35033 Rennes cedex 9
Tel 02.99.87.34.07
Centre d'information : Tel 02.99.87.34.10
Fabriqué par CRIM.Ltd Rennes - France



RAVAJOR® 0,50 mg

(D-vastatine, CRIM)

Composition : D-vastatine 0,50 mg q.s.p 1 comprimé
Liste des excipients ayant un effet notoire : vitamine D.
Mises en garde spéciales :
Lire attentivement la notice intérieure avant utilisation.
Précautions particulières de conservation :
Ce médicament est à conserver à une température inférieure à 30 °C.

RAVAJOR® 0,50 mg

(D-vastatine, CRIM)

50 comprimés enrobés sécables à 0,50 mg
En conditionnement unitaire n° 956 9934
Médicament autorisé n° 543 567.5

RAVAJOR® 0,50 mg

(D-vastatine, CRIM)

RESPECTER LES DOSES PRESCRITES
UNIQUEMENT SUR ORDONNANCE - Liste I

Lot / 566 789
Date fab : 01 04 2007
A utiliser avant / 01 04 2008