

# La grippe, les faits, l'analyse, les remèdes

§Médicament, firmes pharmaceutiques §Santé publique §Vaccin §Corruption, lobbying

Marie Kayser, médecin généraliste,

Il y a un an, la « pandémie grippale » à virus A (H1N1) entraînait une mobilisation sans précédent des pouvoirs publics. *Pratiques*<sup>1</sup> s'est déjà fait l'écho de la crise de confiance d'une grande partie des soignants<sup>2</sup> et des citoyens vis-à-vis des recommandations des autorités sanitaires et des avis des experts officiels. Ce même virus sera présent cet hiver.

Deux rapports nous aident à comprendre comment et pourquoi cette épidémie est devenue pandémie, le rapport de la commission des questions de santé de l'Assemblée Parlementaire du Conseil de l'Europe (APCE)<sup>3</sup> et celui de la Commission d'enquête sénatoriale française sur « le rôle des firmes pharmaceutiques dans la gestion par le Gouvernement de la grippe A (H1N1) »<sup>4</sup>.

## Les faits

**Les données chiffrées.** Selon les données du *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*<sup>5</sup>, pendant l'hiver 2009-2010, 13 à 24 % de la population française a été infectée par le virus A (H1N1) ; il y a eu 1334 cas graves et 312 décès (dont 260 avec confirmation virologique). La mortalité chez les personnes de plus de 65 ans est restée limitée ; les personnes âgées de moins de 65 ans ont représenté près de 75 % des décès contre moins de 10 % habituellement dans la grippe saisonnière, mais une étude étasunienne récemment publiée fait douter d'un excès de gravité chez les jeunes<sup>6</sup> ; les femmes enceintes ont été considérées comme un groupe à risque, mais le bilan est de trois décès dont un seul chez une femme sans autre facteur de risque ; les personnes souffrant d'affections pulmonaires ou médicales chroniques ont été les plus à risque ; les patients n'ayant pas de facteur de risque connu ont représenté 16 % des décès, soit 49. Au final, il n'a pas été observé de surmortalité cet hiver.

Ces chiffres sont à comparer à ceux avancés habituellement pour la grippe saisonnière en France, soit entre 3 000 et 6 000 morts par an, estimation elle-même à remettre en cause car basée sur la surmortalité en période hivernale. Si on extrapole les résultats de la seule étude faite sur la mortalité de la grippe et qui a porté sur vingt-deux départements français en 2004-2005, on arrive à un chiffre de 700 décès annuels<sup>6</sup> pour la grippe saisonnière. Le nombre de décès de cette année n'a en tous cas rien à voir avec la catastrophe annoncée par l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS) le 28 septembre 2009 : « entre 6 400 et 96 000, soit deux à trente fois plus que la grippe saisonnière ».

**Une évolution rassurante**<sup>4</sup>. Les tous premiers cas sont apparus au Mexique vers la mi-mars 2009, puis le 24 avril aux Etats-Unis et début mai en France. Après des premières données alarmantes sur les cas mexicains, l'OMS elle-même, dans son rapport du 9 mai, notait que la plupart des cas étaient peu sévères, mais elle préconisait un suivi attentif de la pandémie. Le 22 mai, la directrice du département grippe du Center for Disease Control américain, indiquait que « le virus A (H1N1) ne présentait pas les gènes qui rendirent la souche de la grippe espagnole si virulente ». Pourtant, le 11 juin 2009, la directrice de l'OMS déclarait le passage en pandémie grippale de phase 6.

Sont arrivées ensuite progressivement les données rassurantes venues de l'hémisphère Sud. Le 26 août 2009, une étude complète de la situation dans les pays ayant fait l'expérience de la première vague pandémique a été rendue publique par le Département de la Santé des Etats-Unis ; elle établissait clairement la faible virulence du virus ainsi que sa stabilité entre les deux hémisphères. L'analyse des caractéristiques génétiques du virus publiée en août par les espagnols établissait aussi qu'il ne présentait pas de pathogénicité particulière. En France, une étude de l'INSERM du 11 septembre 2009 indiquait que la grippe A (H1N1) allait être majoritairement une affection bénigne en Europe et que sa létalité apparaissait faible, proche de celle de la grippe saisonnière.

**La déclaration de pandémie et les plans nationaux.** La qualification de « pandémie » a été rendue possible par la suppression par l'OMS du critère de gravité pour définir une pandémie. Le contenu des pages Internet de l'OMS a été modifié entre le 1<sup>er</sup> et le 9 mai 2009, sans changer la date affichée<sup>7</sup>.

La déclaration de la pandémie et le passage en phase 6 ont entraîné les mesures prévues dans les plans de l'OMS « appliquer des mesures individuelles, sociales et pharmaceutiques » et dans les plans nationaux. Le plan français prévoyait des « mesures de santé publique précoces et d'emblée drastiques ». Les rapports de l'APCE et de la Commission d'enquête du Sénat montrent qu'à partir de 2004, ces plans ont été établis en prenant pour hypothèse la survenue d'une pandémie de type grippe aviaire H5N1, ce qui aurait supposé que ce virus reste hautement létal et devienne transmissible d'homme à homme. L'ESWI (*European Scientific Working Group on Influenza*), qui se présente comme un

groupe indépendant, mais est en réalité financé par l'industrie pharmaceutique, a eu un rôle de lobbying en faveur de la vaccination, du recours aux antiviraux et de la constitution de stocks. La France avait ainsi en janvier 2009 un « stock national santé » destiné à la pandémie grippale s'élevant à 592,3 millions d'euros (masques, traitement anti-viraux). Elle avait aussi conclu des contrats dits « dormants » de préachat de vaccin pandémique qui devaient entrer en vigueur à la date de déclaration d'une pandémie par l'OMS. Au total, les représentants des laboratoires ont fait état d'investissements compris entre 1,5 et 2,5 milliards d'euros par laboratoire, au titre de leur préparation à une éventuelle pandémie ; les gains supplémentaires dus aux vaccins A (H1N1) seraient de 5 à 6 milliards de dollars pour l'ensemble des firmes pharmaceutiques en 2009.

**La vaccination.** En France, de nombreuses instances d'expertise sont intervenues dans la gestion de cette épidémie : Institut de veille sanitaire (InVS), Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (AFSSAPS), Haut Conseil de la santé publique (HCSP), Comité de Lutte contre la grippe (CLCG) créé en 2008. D'après le rapport sénatorial, « la place de l'expertise dans la prise de décision concernant le nombre de doses à acheter est entourée d'un flou important ».

Sous la pression des firmes pharmaceutiques<sup>8</sup>, les négociations sur les achats se sont déroulées pour l'essentiel avant le 15 mai 2009. Saisi le 8 mai par le directeur général de la santé, le Comité de Lutte Contre la Grippe a rendu sa copie en quarante-huit heures, se contentant d'effectuer un « copier-coller » d'un avis pris par le Haut conseil de la santé publique en décembre 2008 concernant la grippe H5N1<sup>9</sup>.

Le choix de la stratégie vaccinale a été validé le 3 juillet par le Premier ministre : il s'est traduit par la décision de commander 90 millions de doses permettant de vacciner, en fonction d'un schéma vaccinal à deux injections<sup>10</sup> toutes les personnes qui le souhaiteraient, dont le nombre était estimé à environ 75 % de la population nationale. La ministre de la Santé a indiqué que ce chiffre avait été établi sur la base d'une moyenne entre le nombre de personnes désireuses de se faire vacciner contre la grippe saisonnière et celles souhaitant se faire vacciner lorsque des cas de méningite se déclarent dans leur entourage ! Pourtant, le gouvernement avait commandé en mai 2009 une étude disponible en juillet et qui estimait les intentions de vaccination à 30 % de la population.

Les contrats de vaccination français ont été déséquilibrés et rigides : les commandes étaient fermes et non révisables, ce qui rendait impossible toute adaptation de la stratégie vaccinale, l'Etat français endossait à la place des laboratoires la

responsabilité des produits défectueux ; de plus, la teneur des contrats était secrète. Les laboratoires quant à eux ne prenaient aucun engagement contraignant en termes de calendrier de livraison : 12,7 millions de doses seulement avaient été livrées au 30 novembre 2009 à la veille du pic épidémique, la vaccination n'aurait donc eu aucune efficacité dans la prévention d'une épidémie grave de masse, alors que c'était au départ le but recherché.

Les différents pays européens ont négocié en ordre dispersé et parfois concurrentiel, en fonction de leur stratégie propre. Il semble que l'Espagne ait pu négocier des contrats résiliables et ne pas endosser la responsabilité à la place des laboratoires. En Europe, seule la Pologne, qui envisageait de vacciner sa population à risque, a refusé les contrats imposés par les laboratoires. Dans ce pays qui n'a finalement vacciné aucun de ses citoyens, la mortalité grippale par habitant a été moins importante qu'en France<sup>6</sup>.

En France, cette vaccination s'est faite hors de tout réseau habituel de soin de premier recours et il y a eu 5,7 millions de personnes vaccinées<sup>11</sup>, soit 8,23 % des personnes convoquées, pour un coût total de 602 millions (compte tenu des résiliations finales des contrats et des indemnités versées pour celle-ci). Ce bilan doit être comparé à celui des autres années : 6,31 millions de personnes vaccinées pour un coût de 86,6 millions d'euros.

**Les antiviraux.** Les recommandations au début de l'épidémie réservaient les antiviraux tels que l'oseltamivir (Tamiflu®) au traitement curatif des sujets à risque et au traitement préventif de ces mêmes sujets en cas de contact avec une personne grippée.

En décembre 2009, les médecins ont reçu une lettre de la Direction Générale de la Santé leur recommandant de généraliser la prescription d'oseltamivir (Tamiflu®) en curatif à tous les syndromes grippaux ou considérés comme tels.

Ces recommandations n'étaient appuyées sur aucune donnée fiable et transparente. Dans la grippe saisonnière, les antiviraux n'ont pas fait la preuve de la réduction de l'incidence des complications chez les personnes à risque<sup>12</sup> et pour la grippe A (H1N1), aucune étude randomisée n'a été mise en place, malgré la demande des membres de la *Collaboration Cochrane* indépendante des firmes pharmaceutiques.

**Les médecins généralistes.** Sollicités par leurs patients sur la conduite à tenir, les médecins généralistes ont été conscients du décalage entre les discours officiels et ce qu'ils constataient dans leur pratique. Ils ont été nombreux à s'appuyer sur les informations indépendantes apportées par la revue *Prescrire* et à échanger à travers listes de discussion et sites<sup>13</sup>.

Ce travail d'expertise mené plus particulièrement au sein du Formindep s'est concrétisé par

.../...

.../... une lettre ouverte, signée par plus de 1 000 médecins, adressée au Directeur Général de la santé en réponse à la recommandation des autorités officielles de prescrire systématiquement de l'oseltamivir dans les syndromes grippaux. Les signataires demandaient que leur soient communiquées les données scientifiques sur lesquelles s'appuyait la recommandation de la Direction Générale de la Santé, ainsi que les identités et les déclarations d'intérêts des experts auxquelles elle se référerait.

### L'analyse

Les données chiffrées et l'historique de cette épidémie ne peuvent que susciter une analyse critique clairement formulée dans le rapport de l'APCE et, de façon plus feutrée, dans le rapport sénatorial.

Le plan grippe de l'OMS et le plan français se sont révélés inadaptés à la situation du virus A (H1N1), car ils reposaient sur une pandémie d'un virus à forte létalité, ce qui n'était pas le cas.

Ce même plan serait aussi inadapté aux pays en développement en cas de grippe grave : il est conçu prioritairement pour les pays qui ont les moyens financiers de se payer vaccins, antiviraux et masques et s'intéresse très peu aux mesures barrières simples comme le lavage de mains.

L'accent mis sur la grippe l'a été au détriment d'autres investissements en matière de santé et d'autres risques pandémiques très répandus dans les pays en développement, tel que la rougeole.

Les pays de l'union européenne ont fonctionné individuellement et subi ainsi les diktats des firmes productrices de vaccins.

Par-dessus tout, la préparation des plans grippe et l'ensemble de la gestion de l'épidémie posent la question de l'expertise auprès des pouvoirs publics, tant au niveau de sa pertinence que de son indépendance. La communauté scientifique travaillait sur l'émergence d'un risque pandémique majeur, cet investissement et les enjeux personnels de chercheurs ont pu fausser l'analyse.

Au niveau de l'OMS, une enquête journalistique approfondie publiée le 3 juin 2010 dans le *British Medical Journal*<sup>14</sup> montre que l'absence de publicité des déclarations d'intérêts et de contrôle de celles-ci ont abouti à des déclarations incomplètes ou absentes de la part d'experts qui sont intervenus dans la gestion de cette « pandémie ». Elle montre aussi que des experts ayant des conflits d'intérêts sont intervenus dans la préparation des plans pandémiques et dans les recommandations de l'OMS de 2004, reprises en 2009, sur l'utilisation des vaccins et des antiviraux. Quant à la gestion de la crise elle-même, elle a été marquée par une opacité majeure dont l'exemple le plus manifeste a été l'anonymat des membres du comité d'urgence, structure consultative mise en place par le directeur général de l'OMS.

L'opacité est la même en France, les contrats liant les médecins aux firmes pharmaceutiques doivent être déclarés auprès des conseils départementaux de l'Ordre des médecins, mais aucun contrôle de ces déclarations n'est effectué ni par l'Ordre, ni par les pouvoirs publics. Le Parlement a refusé, lors de l'examen du PLFSS 2009, un amendement obligeant l'Ordre des médecins à les rendre publiques. Cette absence de publicité empêche tout contrôle réel des conflits d'intérêts au niveau des expertises. Elle rend illusoire l'application de l'article 26 de la loi du 4 mars 2002 qui exige que « les membres des professions médicales qui ont des liens avec des entreprises et établissements produisant ou exploitant des produits de santé ou des organismes de conseil intervenant sur ces produits les fassent connaître au public lorsqu'ils s'expriment lors d'une manifestation publique ou dans la presse écrite ou audiovisuelle sur de tels produits. »

### Les remèdes

La confiance des soignants et des citoyens dans les recommandations des autorités sanitaires ne pourra être restaurée sans un changement fondamental des conditions de leur élaboration.

L'Assemblée Parlementaire du Conseil de l'Europe a voté une résolution portant sur la nécessité de la transparence du processus de décision, de la diversification des points de vue et de l'exclusion des prises de décisions sensibles de « quiconque est exposé au risque de conflits d'intérêts ».

Cette résolution rejoint les revendications portées par le Formindep : « Une réforme profonde de l'expertise sanitaire doit être engagée pour garantir le caractère scientifique des décisions sanitaires. Il faut instaurer une vraie transparence des liens d'intérêts et des travaux des experts. Les firmes pharmaceutiques doivent publier nominativement les versements effectués aux professionnels de santé, comme elles le font maintenant dans le cadre de la loi HPST pour les associations de malades. Les travaux des comités d'experts doivent être rendus publics. En attendant ces mesures, la législation actuelle doit être appliquée dans toute sa rigueur, en particulier celle sur la prise illégale d'intérêts. L'expertise sanitaire ne doit plus reposer uniquement sur des spécialistes hospitalo-universitaires dont la formation et la carrière dépendent de l'importance de leurs liens avec l'industrie pharmaceutique. Une expertise tripartite associant professionnels des soins de premier recours et usagers, totalement indépendants de liens avec les firmes pharmaceutiques, à côté des experts leaders d'opinion actuels doit voir le jour. »

### Alors faut-il se faire vacciner contre la grippe saisonnière ?

Cet hiver, le virus grippal A (H1N1) sera à nouveau

présent. Cette année encore, le site indépendant *Atoute.org* nous aide à nous déterminer, tout en nous prévenant que « la seule chose qui est sûre est qu'on ne sait pas grand-chose ». La *Collaboration Cochrane*, une des sources scientifiques internationales les plus fiables, conclut que si la vaccination permet peut-être d'éviter une grippe sur deux, il n'existe aucune preuve que le vaccin soit efficace sur les complications de la grippe et notamment les décès<sup>15</sup>. La revue *Prescrire*, autre source scientifique fiable, estimait pour sa part en 2009 que le vaccin de la grippe saisonnière avait une efficacité démontrée chez les plus de 65 ans avec une réduction en valeur relative chez les personnes vaccinées de 80 % des décès

liés à la grippe. Ce n'est pas la publication récente de l'INED<sup>16</sup> laissant entendre que la vaccination antigrippale avait permis de diminuer par dix la mortalité liée à cette maladie qui va nous éclairer car elle s'appuie sur des données épidémiologiques bien fragiles et fait abstraction du facteur décisif de l'arrivée de la pénicilline et de ses dérivés pour traiter les complications de la grippe<sup>17</sup>.

A quand des études épidémiologiques dans des conditions d'expertise indépendante permettant d'éclairer pouvoirs publics et citoyens et d'utiliser à bon escient l'argent de l'Assurance maladie ? Qui donc a intérêt à ce que rien ne change ? ■

- 1. Dossier grippe sur le site de la revue *Pratiques*, débat initié en septembre 2009 [www.pratiques.fr/recherche.php?recherche=grippe+a&Envoyer=Rechercher#pagination\\_articles](http://www.pratiques.fr/recherche.php?recherche=grippe+a&Envoyer=Rechercher#pagination_articles) et *Pratiques* n° 48, janvier 2010, 88 et n° 49, avril 2010 p. 82.
- 2. Dossier grippe très complet sur le site du Formindep : association pour une formation et une information indépendantes au service des seuls professionnels de santé et de leurs patients [www.formindep.org/spip.php?page=recherche&recherche=grippe](http://www.formindep.org/spip.php?page=recherche&recherche=grippe)
- 3. [assembly.coe.int/CommitteeDocs/2010/20100604\\_H1N1\\_pandemic\\_F.pdf](http://assembly.coe.int/CommitteeDocs/2010/20100604_H1N1_pandemic_F.pdf)
- 4. Commission créée sur la demande du groupe Communiste, Républicain et Citoyen et des sénateurs du Parti de Gauche, Président M. François Autain, Rapporteur M. Alain Milon [www.senat.fr/notice-rapport/2009/r09-685-1-notice.html](http://www.senat.fr/notice-rapport/2009/r09-685-1-notice.html)
- 5. Bilan au 20/04/2010 publié dans le BEH du 29 juin 2010 [www.invs.sante.fr/beh/2010/24\\_25\\_26/beh\\_24\\_25\\_26\\_2010.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2010/24_25_26/beh_24_25_26_2010.pdf)
- 6. Faut-il se vacciner contre la grippe saisonnière ? Site *Atoute.org* du Docteur Dupagne : [www.atoute.org/n/article162.html](http://www.atoute.org/n/article162.html)
- 7. Audition par la commission du Sénat de M. Tom Jefferson du réseau Cochrane s'appuyant sur les travaux d'un étudiant doctorant qui ont permis de retrouver les anciennes définitions.
- 8. La société GSK, à qui la France souhaitait acheter 50 millions de doses, a exigé que la France « confirme son intérêt pour leur produit » avant le 12 mai à minuit.
- 9. Contribution des sénateurs du groupe communiste, républicain, citoyen et des sénateurs du parti de gauches membres de la commission d'enquête sénatoriale.
- 10. Schéma recommandé par l'industrie pharmaceutique pour le procédé de fabrication choisi par la France et qui nécessitait la présence d'adjuvant. Les Etats-Unis ont choisi la fabrication classique du vaccin grippal à une seule dose, dont la livraison a été plus rapide.
- 11. AFFSAPS : Bilan actualisé de pharmacovigilance des vaccins A/H1N1 mai 2010 [www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/e41f68fbee043b89e1fc740dac52d2e1.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/e41f68fbee043b89e1fc740dac52d2e1.pdf)
- 12. *Prescrire* 2009, n° 309, p. 530. [www.prescrire.org/fr/](http://www.prescrire.org/fr/)
- 13. Site du Formindep, site *Atoute.org*, site de l'URML de la Réunion, site de *Pratiques*.
- 14. Deborah Cohen et Philip Carter, *British Medical Journal* (BMJ) du 3 juin 2010
- 15. Audition par la commission du Sénat de M. Tom Jefferson du réseau Cochrane : [www.senat.fr/compte-rendu-commissions/20100517/grippea.html#toc3](http://www.senat.fr/compte-rendu-commissions/20100517/grippea.html#toc3)
- 16. [www.ined.fr/fichier/t\\_publication/1513/publi\\_pdf1\\_pes470.pdf](http://www.ined.fr/fichier/t_publication/1513/publi_pdf1_pes470.pdf)
- 17. Dominique Dupagne : « grippe saisonnière : 7000 morts d'après les organisateurs, 500 d'après la police » : [www.atoute.org/n/article163.html](http://www.atoute.org/n/article163.html)