

Les conflits d'intérêt illustrés

De nombreuses questions sont actuellement soulevées à propos des décisions politiques pour la gestion de la grippe pandémique à virus influenza A/H1N1 : bases scientifiques des recommandations (efficacité des médicaments et des vaccins, innocuité de ceux-ci), indépendance des décideurs vis-à-vis des firmes commercialisant ces médicaments et vaccins. Les conséquences de ces décisions, d'un stockage excessif de vaccins, d'antiviraux, le coût social des décisions alimentent de nombreux débats. L'occasion de faire le point sur ces différents sujets dans la perspective des précédentes publications/actions du GRAS.

Conflits d'intérêt ou trafic d'influence

Les antiviraux pour l'influenza

En 2002 déjà, le GRAS avait attiré l'attention sur de potentiels conflits d'intérêt à propos d'un médicament antiviral utilisé dans la prévention et dans le traitement de l'infection à influenza (ACTION N°70 : TAMIFLU® (Oseltamivir) de la firme ROCHE). Une publicité rédactionnelle signée par un membre du Cabinet du Ministre de la Santé Publique avait été publiée dans une revue de médecine générale belge. Ce texte reprenait les propos d'un membre du cabinet de la Santé Publique qui rappelait l'importance de la grippe en termes de santé publique et l'intérêt du vaccin et des nouveaux traitements antiviraux. Au verso de cette publication figurait une publicité pour un antiviral de la firme Roche, le Tamiflu® (Oseltamivir).

Fin novembre 2009, le docteur Keiji Fukuda, conseiller spécial du directeur général de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur la pandémie grippale, estimait que "la plupart des remontées de la part des cliniciens de par le monde nous amènent à penser que ces médicaments antiviraux, lorsqu'ils sont utilisés correctement et précocement, réduisent en fait le nombre des événements sérieux" (LE MONDE 04.01.10), affirmation en contradiction avec les données actuelles de la littérature (voir plus loin).

Les vaccins anti-influenza

Ce 12 janvier 2010, le BMJ (CARLOWE 2010) relaie une information parue dans la presse danoise selon laquelle un expert de l'OMS pour les vaccins, par ailleurs directeur d'un institut finlandais de recherche sur les vaccins, avait reçu 6,2 millions d'euro pour des recherches. L'OMS estime qu'il ne s'agit pas d'un conflit d'intérêt incompatible avec le fait que cet expert siège dans le groupe de l'OMS qui formule des recommandations sur les vaccins à utiliser et à commander.

Dans la même lignée de trafic d'influence, plusieurs députés européens demandent un débat pour préciser les informations alarmistes données aux décideurs par les firmes pharmaceutiques à propos de la pandémie à virus A/H1N1 pour augmenter la vente de leurs vaccins (WATSON 2010). Une enquête est lancée, à l'instigation du président du Comité européen de la santé, le Dr Wolfgang Wodarg (<http://www.wodarg.de>).

Les preuves d'efficacité

Des médicaments antiviraux pour l'influenza

En 2003 paraissait une méta-analyse des RCTs évaluant l'efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase en prévention et en traitement de l'influenza A et B (COOPER 2003). Les auteurs concluaient à leur efficacité pour le traitement et pour la prévention de l'influenza mais avec des preuves limitées pour des populations spécifiques et pour toutes les stratégies préventives.

Jefferson et coll. ont ensuite publié, en 2006, une synthèse méthodique de la littérature évaluant l'intérêt des antiviraux chez des adultes par ailleurs sains. La revue d'EBM Minerva concluait suite à l'analyse de cette synthèse méthodique et de sa mise en perspective dans la littérature existante : « Cette synthèse méthodique d'études incluant des adultes (âgés de 16 à 65 ans), en bonne santé, montre que l'amantadine et la rimantadine n'ont plus aucune place dans la prophylaxie et le traitement de l'influenza. Les inhibiteurs de la neuraminidase, plus récents (oseltamivir et zanamivir), sont efficaces sur la sévérité et la durée des symptômes, s'ils sont administrés très rapidement (dans les 48 heures après l'apparition des premiers symptômes). Ils ne préviennent cependant qu'insuffisamment l'extension du virus. Il n'est pas utile d'employer (pour la prophylaxie et pour le traitement) les inhibiteurs de la neuraminidase à grande échelle en cas d'influenza saisonnier, au vu du risque de sur traitement, d'apparition de résistance, d'un coût élevé et d'effets indésirables. La place des inhibiteurs de la neuraminidase en cas de pandémie reste à déterminer. Cette synthèse de la littérature ne permet aucune conclusion concernant l'intérêt de médicaments antiviraux chez des personnes à haut risque en cas d'influenza. La vaccination et les mesures hygiéniques demeurent la stratégie préventive principale. »

En 2006, les recommandations clés du KCE (Van de Vyver 2006, voir Lettre du GRAS 54, juin 2007) après revue exhaustive de la littérature étaient :

- Le traitement de l'influenza avec les inhibiteurs des neuraminidases (INAs) diminue la durée des symptômes mais il n'existe pas d'évidence que ce traitement diminue significativement la mortalité ou les complications sévères comme la pneumonie.
- En utilisation prophylactique avant ou après exposition les INAs permettent de prévenir l'influenza (nombre de sujets à traiter pour prévenir un cas : 25, et 15 respectivement).
- De manière générale il n'est pas recommandé de traiter avec des INAs des adultes et des enfants présentant un syndrome grippal.
- L'utilisation des INAs peut uniquement être recommandée au cas par cas dans la prophylaxie ou le traitement de l'influenza saisonnière chez les patients à haut risque présentant des co-morbidités.
- L'utilisation des INAs dans les résidences pour personnes âgées et dans les hôpitaux devrait être guidée par le plan institutionnel de contrôle des maladies infectieuses.
- L'utilité des tests de détection antigéniques utilisés en routine pour le diagnostic de l'influenza est limitée.

En décembre 2009, le BMJ publie 3 nouvelles synthèses. La première concernait l'ensemble des études d'observation fournies par la firme (Roche) commercialisant l'oseltamivir (FREEMANTLE 2009) donc sans recherche systématique, avec un risque évident de biais de publication. Les auteurs concluent que l'oseltamivir pourrait réduire le risque de pneumonie chez des individus contractant l'influenza et par ailleurs sains. Le bénéfice absolu est cependant faible et il faut le mettre en balance avec la sécurité et les effets indésirables du médicament. Les études concernant des patients à risque plus élevé suggèrent un bénéfice mais des facteurs confondants sont possibles.

La deuxième publication est une nouvelle méta-analyse de Jefferson et coll. (JEFFERSON 2009). Leurs conclusions sont encore plus restrictives que précédemment. Pour les épisodes diagnostiqués dans la pratique quotidienne de grippe (influenza-like), les inhibiteurs de la neuraminidase ne montrent pas de preuve d'efficacité, l'indigence de données de bonne qualité remettant en cause de précédentes conclusions favorables...

La troisième publication concerne les inhibiteurs de la neuraminidase chez les enfants (SHUN-SHIN M 2009). Les auteurs concluent que ces médicaments apportent un faible bénéfice en raccourcissant l'épisode de maladie chez les enfants présentant un épisode

d'influenza saisonnier et en réduisant la transmission au domicile. Peu d'effets sont observés sur l'asthme et le recours à des antibiotiques et leur effet sur la survenue de complications et en cas de grippe pandémique A/H1N1 reste à déterminer. Ils se basent sur les résultats de 7 RCTs ((4 en traitement et 3 en prophylaxie post-exposition) mais 1 seule étude est de qualité méthodologique élevée, avec le zanamivir et montre une réduction des symptômes d'un demi-jour (IC de confiance à 95% de 0,0 à 1,5 jours !). De telles mentions invitent à penser que les analyses ultérieures d'une littérature plus fiable (si elle arrive) évolueront dans le même sens que chez les adultes.

Vaccin anti-influenza saisonnier

En 2007, Jefferson et coll. (JEFFERSON 2007) concluait leur méta-analyse évaluant le vaccin anti-influenza chez des adultes sains en observant une efficacité de celui-ci pour réduire le nombre de cas d'influenza, particulièrement quand leur composition correspond aux types viraux circulants et quand cette circulation est élevée. Leur efficacité est cependant moindre pour réduire les cas de syndrome grippal (influenza-like illness). Leur impact est modeste pour réduire les incapacités de travail. Les preuves sont insuffisantes pour évaluer leur impact sur les complications de l'influenza.

Jefferson et coll. avaient précédemment publié une méta-analyse concernant les enfants (JEFFERSON 2005). La revue *Minerva* commentait cette publication en ces termes (MICHIELS 2005) : « Cette méta-analyse montre que la vaccination contre l'influenza est efficace chez les enfants âgés de plus de deux ans. Pour les enfants de moins de deux ans, une efficacité de la vaccination contre l'influenza n'a pas été montrée. Les données concernant des critères pertinents tels que la mortalité, les complications sévères et la transmission de l'influenza font défaut. Cette insuffisance d'arguments ne permet pas de recommander une vaccination générale des enfants en bonne santé. ». En 2007, les mêmes auteurs republient une nouvelle méta-analyse ; leurs conclusions restent pratiquement inchangées. La revue *Minerva* (MICHIELS 2009) insistait encore sur la nécessité d'autres évaluations, sur critères forts, et de comparaison des vaccins, en termes de complications, d'hospitalisations, de mortalité, de prévention de la transmission.

Effets indésirables

Pour les différents vaccins anti-influenza, les effets indésirables les plus fréquemment observés sont des réactions locales (gonflement, rougeur, douleur) au point d'injection. Des myalgies, des sensations de malaise, des céphalées, des frissons et de la fièvre peuvent survenir mais durent en général moins de 2 jours. Des réactions d'hypersensibilité ont été décrites ainsi que des effets indésirables systémiques rares ou exceptionnels (vascularites, Syndrome de Guillain-Barré). Le manque de recul ne permet pas encore de préciser les effets indésirables graves potentiels des nouveaux vaccins (A/H1N1), malgré des premières semaines de notifications de pharmacovigilance sans particularité (LRP 2010 p 23)

Pour les inhibiteurs de la neuraminidase, la pharmacovigilance a apporté plusieurs informations ces derniers mois/années. Aux effets indésirables déjà connus (troubles psychiques, cutanés et digestifs), se sont ajoutés : des troubles visuels (diplopies ou autres) et cardiaques (FA graves, palpitations, tachycardies ventriculaires et supra ventriculaires) (LRP 2009). Les troubles neuropsychiques sont plus fréquents chez les moins de 20 ans : comportements anormaux, convulsions, délires, hallucinations (LRP 2010/2)

La publicité trompeuse

Dans la Lettre du GRAS n°61, mars 2009, nous avons rapporté un courrier de lecteur concernant une publicité pour un vaccin anti-influenza de type virosomal. Cette publicité

affirmait que ce vaccin « offre une séroprotection significativement supérieure chez les patients de plus de 63 ans ». Si 2 petites études montrent effectivement une réponse sérologique (taux d'anticorps) significativement plus élevée pour ce vaccin virosomal versus vaccin sub-unités (mais non versus vaccin fragmenté), aucune conclusion clinique ne peut en être tirée et aucune étude ne montre, par ailleurs, d'efficacité préventive supérieure de ce vaccin.

Conséquences financières pour la collectivité des choix politiques récents

Un faible taux vaccinal ?

En ce qui concerne la grippe pandémique à virus A H1N1, les informations largement diffusées par les médias furent très rapides. Elles reposaient cependant très souvent sur des rumeurs et/ou des avis de non experts dans le domaine. Dans certains milieux plus particulièrement, les refus de se faire vacciner furent nombreux. Ainsi, par exemple, le journal *Le Monde* dans son édition du 21 septembre 2009 reprenait les résultats d'une enquête (sondage IFOP) publiée quelques jours auparavant dans le *Quotidien du médecin* : seuls 52 % des médecins libéraux étaient prêts à être vaccinés contre le virus A/H1N1.

Le journal *Le Monde* (*Un vaccin pris en grippe*, par Didier Cannel - 20/11/2009) résumait la situation par ces mots : « Il existe une grande confusion dans les débats. Les arguments politiques et ceux en rapport au pouvoir, à l'autorité, aux médias et aux multinationales, aux conflits d'intérêt, prennent le pas sur ceux de nature purement médicaux et scientifiques. On ne sait plus qui parle et au nom de quelle institution. La confiance est tombée. Le public a des difficultés à se faire une opinion et demande une information plus transparente. »

L'information plus scientifique sur le vaccin, ses éventuels adjuvants et conservateurs, leur toxicité potentielle, a été beaucoup plus lente à parvenir au public comme aux professionnels de santé. Pour certains publics-cibles d'une vaccination adéquate, les femmes enceintes par exemple, le manque d'information valide a souvent retardé une vaccination potentiellement très utile.

En Belgique, début janvier 2010, seules 706.161 vaccinations étaient enregistrées. Pour la grippe saisonnière, 1.646.445 personnes ont bénéficié d'un remboursement du vaccin en 2008.

Des stocks de vaccins et de médicaments importants

Les pays industrialisés, craignant une pandémie meurtrière annoncée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), ont tous commandés des stocks très importants de vaccin. Le ministère de la Santé en France avait ainsi commandé 94 millions de doses de vaccins (pour 65 millions d'habitants, soit une cible de 72% de la population) - d'un montant total de 869 millions d'euros selon le ministère. Deux injections par patient étaient prévues, ce qui s'est révélé ensuite non nécessaire. Les Pays-Bas avaient commandé 34 millions de doses pour 16,5 millions d'habitants.

La Belgique a également commandé de trop nombreux vaccins. Aux dernières nouvelles, elle n'envisageait pas de se défaire de tout son stock dans l'immédiat, tout en offrant 10 % de sa réserve de vaccins aux pays en voie de développement, par l'intermédiaire de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Quel part des vaccins commandés pourra-t-elle être annulée sans compensation financière, quelle part pourra être revendue et à quel prix versus prix d'achat ? Quels sont les frais de stockage, de transport ?

Pour les médicaments antiviraux, les données sont moins accessibles. Il restait aussi encore des stocks acquis lors de la crainte de la transmission de la grippe aviaire aux hommes.

Conclusion

Il ne serait pas correct de condamner d'office la politique déterminée par nos gouvernants avant de connaître l'ampleur de la pandémie, au nom de ce que nous en connaissons aujourd'hui alors que nous sommes en-dessous du seuil d'épidémie. Il faut cependant bien pointer les dysfonctionnements qui ont conduit à des dépenses publiques très importantes et inutiles. L'avis des experts peut être mis en cause, surtout pour la nécessité d'une double injection de vaccin, l'ampleur de la pandémie et la sévérité de l'infection à influenza A/H1N1. Ce sont ces éléments déterminés par les experts qui ont entraînés les décisions politiques. Cette influence est d'autant plus sujette à des reproches que les conflits d'intérêt de certains experts vis-à-vis des fabricants de vaccins et antiviraux ne sont pas toujours clairs et que leurs discours scientifiques peuvent s'éloigner des preuves scientifiques.

Pierre Chevalier, médecin généraliste.

Références

- Carlowe J. WHO expert had conflict of interest, Danish newspaper alleges. *BMJ* 2010;340:119.
- Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003;326:1235-41.
- Freemantle N, Calvert M. What can we learn from observational studies of oseltamivir to treat influenza in healthy adults ? *BMJ* 2009;339:1352-4.
- Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, et al. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006;367:303-13.
- Jefferson T, Rivetti A, Hamden AR, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 3.
- Jefferson T, Smith S, Demicheli V et al. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet* 2005;365:773-80.
- Jefferson TO, Rivetti D, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD001269. DOI: 10.1002/14651858.CD001269.pub3.
- LRP. Oseltamivir : troubles visuels et cardiaques. *Revue Prescrire* 2009 ;29(304) :107.
- LRP. Vaccins grippaux H1N1 v : premières semaines de notifications sans particularité. *Revue Prescrire* 2010 ;30(315) :23.
- LRP. Oseltamivir : gare aux effets neuropsychiques chez les jeunes. *Revue Prescrire* 2010 ;30(315) :23. 2010/2
- Michiels B. Efficacité de la vaccination antigrippale chez les enfants. *MinervaF* 2005 4(9); 142-4.
- Michiels B. Médicaments contre l'influenza chez les adultes en bonne santé. *MinervaF* 2007 ; 6(2):18-20.
- Michiels B. Vaccination contre l'influenza chez l'enfant. *MinervaF* 2009 8(3):34.
- Querelle sur le stock de vaccins, doutes sur le Tamiflu LE MONDE | 04.01.10 | 10h59 • Mis à jour le 04.01.10 | 14h28 http://www.lemonde.fr/societe/article/2010/01/04/querelle-sur-le-stock-de-vaccins-doutes-sur-le-tamiflu_1287092_3224.html
- Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, et al. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3172 doi
- Van de Vyver N, Janssens W, De Sutter A, et al. Médicaments antiviraux en cas de grippe saisonnière et pandémique. *Revue de littérature et recommandations de bonne pratique. KCE reports vol. 49B, 2006.*
- Watson R. Politician accuses drug companies of needlessly overplaying dangers of H1N1 to boost sales. *BMJ* 2010;340:119.