

CHAPITRE VII

TAMIFLU® ET RELANZA® UNE MYSTIFICATION TRÈS RENTABLE MAIS DANGEREUSE

« Plus le mensonge est gros, plus il passe. »

Joseph Goebbels

Le zanamivir, dénomination scientifique du Relanza® et le phosphate d'oseltamivir, dénomination scientifique du Tamiflu®, sont des antiviraux de nouvelle génération, inhibiteurs de la neuraminidase des virus de la grippe de type A et B. Ils ont ainsi pour objectif de s'opposer à la diffusion du virus d'une cellule à l'autre. Le Relanza® a été découvert en 1989 par Peter Colman et son équipe du Centre de recherche scientifique et industriel du Commonwealth de Melbourne. Son développement fut initialement assuré par une petite entreprise australienne de biotechnologie, Biota, qui en a ensuite confié la licence exclusive à GlaxoSmithKline, sous le nom de Relanza®.

Quelques années plus tard, *« en s'appuyant sur nos recherches et nos brevets »*, comme le souligne Peter Colman, un petit laboratoire californien de biotechnologies, Gilead Sciences, mit au point l'oseltamivir en 1994.

Un moment soupçonné d'avoir manipulé le dossier d'accréditation, Gilead Science, pouvant à peine financer sa recherche, était incapable d'assurer le développement industriel et commercial de sa molécule. Il céda donc, en 1996, sa licence d'exploitation et de commercialisation au géant pharmaceutique Roche, pour 50 millions de dollars et des royalties comprises entre 12 et 20% sur les ventes de l'oseltamivir, rebaptisé Tamiflu®.

D'utilisation plus commode que son jumeau le Relanza®, administré par spray-nasal, le Tamiflu® arriva sur le marché nord-américain, japonais et suisse en 1999-2000, puis dans la majorité des pays européens entre 2002 et 2003, afin de traiter la grippe saisonnière.

Mis à part le Japon, qui consomme les deux tiers de la production mondiale, les ventes ne décollèrent pas, pour la simple raison que les autres pays occidentaux privilégient la prévention par la vaccination annuelle. Alors qu'il avait obtenu les autorisations nécessaires dans 64 pays occidentaux, Roche ne diffusera dès lors sa molécule que dans 24 pays, ce que lui sera d'ailleurs reproché ultérieurement par Gilead.

En fait, aucune campagne de communication et de marketing ne fut lancée, pour la raison

évidente que les études scientifiques ne plaidaient pas en faveur de son utilisation contre la grippe humaine : il ne permettait en effet, dans le meilleur des cas, de réduire que d'une seule journée la durée de la grippe, en étant pris dès le début des symptômes, sans réduire pour autant la fréquence des complications.

Il se murmura même dans les salons de l'industrie pharmaceutique mondiale, que le laboratoire Roche pensait à le retirer du marché.

Un soupçon plus efficace qu'un placebo pour la grippe humaine ?

Dès 1999, l'Antiviral Drug Products Advisory Committee (ADPAC) avait déjà vainement recommandé à une très large majorité, que le Tamiflu® et son concurrent le Relanza®, ne soient pas approuvés par la FDA, en raison de leur faible efficacité, et de leur coût très élevé (100 \$ le traitement !).

Deux ans plus tard, deux rapports de l'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS), confirmèrent en tous points l'expertise de l'ADPAC. Parmi 117 sources de référence, les auteurs de l'étude retinrent six essais cliniques, menés durant la période de pointe de la saison grippale entre 1997 et 1999. 1735 personnes, dont 469 dites « à risques de subir des complications », participèrent à cette étude en double-aveugle, placebo contre Tamiflu®.

Cette méta-analyse ne démontre pas de réduction statistiquement significative des taux d'hospitalisation et de mortalité chez les participants traités par l'oseltamivir, par rapport aux participants sous placebo. Les auteurs sont arrivés aux mêmes conclusions concernant les complications comme l'otite, la sinusite, la bronchite ou la pneumonie. Seule la reprise de l'activité est légèrement plus rapide avec le Tamiflu®, tandis que, à l'inverse, les effets secondaires seraient légèrement plus élevés avec le placebo !

Un seul cas de résistance au Tamiflu® fut signalé sur 175 prélèvements. Un rapport sommaire de la FDA ne laissa cependant aucun doute sur les cas de résistance, qui ne seraient pas tous signalés. Une autre étude, réalisée par l'OCCETS en janvier 2001, concernant le Zanamivir, en arriva aux mêmes conclusions. Selon l'un des auteurs du rapport, Bruce Brady, économiste de la santé: « *Pour un régime gouvernemental d'assurance-maladie, il en coûterait plus cher pour distribuer du Zanamivir ou de l'Oseltamivir à toute la population, que les avantages qui en découleraient* ».

La newsletter suisse *Infomed/Pharmakritik* ne sera pas plus tendre avec le Tamiflu® : « *Sur la base des connaissances actuelles, il n'existe aucun groupe bien défini de malades de la grippe auxquels on puisse conseiller un traitement à base d'Oseltamivir (Tamiflu®)* ».

La revue *Prescrire* – seule revue médicale indépendante en France – sera aussi catégorique : « *A part les effets collatéraux, on ne comprend pas ce qu'il ajoute à la thérapie symptomatique traditionnelle* ».

Mais non dépourvus d'effets secondaires

La bonne tolérance du Relanza®, affirmée par le laboratoire GSK, sur la base d'un trop faible nombre de sujets inclus dans les études, avant autorisation de mise sur le marché, sera vite remise en question. Après 500 000 prescriptions de zanamivir, on signala dix-sept cas de réactions indésirables respiratoires, dont des crises d'asthme sévères. L'Agence française de Sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) se vit ainsi contrainte de réagir par un communiqué d'alerte et de recommandations, le 26 janvier 2000, mais qui ne fut pas renouvelé depuis la crise aviaire.

De son côté, le laboratoire Roche signala dans sa feuille de renseignements, chez une minorité d'utilisateurs, des nausées, vomissements et diarrhées, se manifestant habituellement

après la première dose et dont l'incidence peut être réduite par l'absorption du Tamiflu® avec la nourriture. « Des effets plus graves ont été signalés, mais aucun test n'a révélé que le médicament en était la cause » !

Tandis que le Relanza® est contre-indiqué avant l'âge de 16 ans, le Tamiflu® l'est avant l'âge d'un an ; des études chez le jeune rat ayant montré qu'à des doses importantes, le Tamiflu® se retrouvait dans le cerveau, avec une mortalité importante !

Cette sécurité du Tamiflu® n'est donc qu'illusoire. Dans un souci de transparence – quelque peu tardif – Chagai Pharmaceutical Co. reconnaîtra, en Novembre 2005, avoir répertorié au Japon, depuis 2001, au moins 21 morts par suicide chez les plus de 16 ans sous Tamiflu®, ainsi que 13 décès d'enfants de moins de 16 ans entre mars 2004 et avril 2005. Rokuro Hama, président de l'Institut de pharmacovigilance japonais, en fit pourtant régulièrement état dans tous les congrès auquel il participa. Il rapporta également dans le *British Medical Journal*, que ces 13 décès étaient rapportés à la mort subite (4 cas), défaillance cardio-vasculaire (4 cas), suicide (1), pneumonie (1), asphyxie (1), perte de connaissance (1) et pancréatite aiguë (1). Il cita en outre trois études de laboratoire où « l'administration d'Oseltamivir à des bébés rats en provoqua la mort par insuffisance respiratoire ».

À la suite de ces tardives révélations, le titre du laboratoire Roche perdra 2% à la Bourse. Face à ces effets secondaires, dont la sous-notification est habituelle, seuls les analystes boursiers monteront au créneau, pour prendre la défense du Tamiflu®. Ces derniers ont « *le sentiment que les préoccupations qui sont nées de ces déclarations sont exagérées, le lien de cause à effet apparaissant ici bien mince. Les cas d'encéphalite épidémique sont courants au Japon et il se peut que le comportement dangereux des adolescents – qui se sont suicidés – soit dû au virus* ». Ces analystes se garderont bien de rappeler que le Tamiflu® pénètre dans le cerveau des jeunes rats, entraînant une encéphalite mortelle .

En novembre 2006, la FDA reconnaîtra à son tour avoir reçu 103 rapports, principalement du Japon, faisant état de problèmes psychiatriques à type de délires, hallucinations et autres troubles mentaux inhabituels, chez des enfants soignés au Tamiflu®.

Bien que les modifications à l'étiquetage du médicament fassent maintenant mention de comportements anormaux, tant la société Roche que la FDA affirment que des gripes graves peuvent déclencher de tels troubles ! Car pour eux, même si les patients qui prennent du Tamiflu devraient être suivis de près pour dépister tout comportement anormal, aucune relation entre le médicament et les comportements inhabituels n'a bien entendu été établie.

Les changements apportés à l'étiquetage du produit visent simplement à atténuer tout risque potentiel associé au Tamiflu et surtout à se couvrir en cas de poursuites judiciaires !

L'OPA du Laboratoire Roche sur la grippe aviaire

Oubliant ces graves effets secondaires et cet échec commercial, Roche va alors profiter de l'émergence de la grippe aviaire pour faire associer son antiviral au plan de lutte que veut instaurer l'OMS contre la menace hypothétique de pandémie humaine.

Des tests effectués sur... vingt rats de laboratoires, dont les conclusions ont été communiquées à l'OMS en janvier 2004, vont redorer l'image ternie du Tamiflu®. Alors que les dix rats traités avec un autre antiviral sont morts, deux des dix autres rats infectés par le virus H5N1 ont survécu... Ces tests auraient été répétés à plusieurs reprises pour des résultats comparables !

Multipliant, dès janvier 2004, les messages d'alerte auprès de la communauté internationale sur le risque d'une pandémie de grippe aviaire, l'OMS va alors utiliser cette efficacité, toute relative, du Tamiflu® chez le rat de laboratoire, pour exhorter les pays riches à constituer à prix d'or des réserves de cet antiviral de nouvelle génération qui « *est, avec le*

Zanamivir (Relanza®), le seul antiviral actif sur le virus A/H5N1 », selon la Direction générale de la santé française !

Plusieurs études, dont celle des économistes israéliens Ran Balicer et Michael Huerta, conforteront alors les Etats dans cet investissement sanitaire : un euro investi dans les antiviraux permettrait, en cas de pandémie, d'économiser 3,68 euros en frais de santé, « *tout en sauvant beaucoup de vies* »...

« En contact permanent avec l'OMS » et spéculateur avisé, le laboratoire Roche fera même opportunément un don de 3 millions de traitements individuels à l'OMS, le 24 août 2005, c'est-à-dire la veille de la réunion des responsables des Services Vétérinaires des vingt-cinq Etats membres de l'Union Européenne...

Dépassant les recommandations de l'OMS, les pays occidentaux se montreront coopérants : les Américains passeront une commande pour 3 milliards de dollars, la France et l'Angleterre se contentant chacun, dans un premier temps, de plus de 20 à 40 millions de traitements individuels, en prévention d'une éventuelle pandémie. Dans l'intervalle, les actions du laboratoire Roche progresseront, durant le premier semestre 2005, de 44% et celles de Gilead de 33%.

Une « efficacité » curative proche de zéro avec des résistances importantes

Depuis le début de l'année 2004, le Tamiflu® a été administré dans plusieurs pays asiatiques, chez plusieurs dizaines de personnes contaminées par le virus H5N1. En août 2005, une étude japonaise indépendante, menée à petite échelle et dont la publication fut peut-être retardée, émettra déjà l'hypothèse d'une résistance des virus de la grippe humaine au Tamiflu®, chez 18 % des enfants à qui il avait été prescrit. (Yoshihiro Kawaoka, professeur de virologie, microbiologie et immunologie à l'université de Tokyo.)

Peu de temps après, une autre équipe de chercheurs de l'université de Tokyo et de l'université du Wisconsin (USA), décrivent le premier cas de résistance au Tamiflu® chez une jeune fille de 14 ans, infectée par le virus H5N1 en février 2005, au Vietnam, et qui heureusement survécut à cette grippe. L'échantillon du virus prélevé sur cette patiente révéla la présence d'une mutation, à l'origine de la résistance au Tamiflu®, qui fut prescrit à une bonne partie des 92 personnes atteintes de la grippe aviaire au Vietnam. Ceci n'empêcha pas d'ailleurs le décès de 42 d'entre elles jusqu'en novembre 2006, puis de 14 décès sur les 16 nouveaux cas apparus depuis fin 2006. L'accroissement de la mortalité fut également observée en Chine et en Indonésie (84 cas dont 70 décès entre novembre 2006 et mai 2009, la mortalité passant ainsi de 60% avant novembre 2006 à 84% depuis).

Ayant analysé dix patients vietnamiens atteints du virus A/H5N1, une étude vietnamienne nous apprendra que sur les cinq traités par le Tamiflu®, quatre sont morts, soit une proportion de décès sensiblement plus importante que pour l'ensemble des personnes contaminées au Vietnam. Rappelons que chez les rats, les résultats avaient été inversés dans les mêmes proportions, puisque deux sur dix avaient survécu sous Tamiflu® !

De son côté, le docteur Anne Moscona, du College of Cornell University de New York, publia dans *The New England Journal of Medicine* du 29 septembre 2005, les premiers cas de résistance au Tamiflu® chez des personnes infectées, en dehors du Vietnam, par le H5N1 et traitées avec cette molécule. Ce qui explique l'augmentation de mortalité observée en Asie.

Notons au passage que, selon une étude néerlandaise réalisée lors de l'épizootie de grippe aviaire de type H7N7, qui avait déclenché 84 cas de conjonctivite chez l'homme – avec un décès chez un vétérinaire –, les résultats avaient déjà été catalogués comme « non concluants », sauf pour le vétérinaire décédé...

The Lancet donnera le coup de grâce en décembre 2005 : « *Nous n'avons trouvé aucune preuve de l'efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase – Tamiflu® et Relanza® – sur la*

grippe aviaire humaine ». Dirigée par le docteur Menno D. de Jong (hôpital pour les maladies tropicales, Ho Chi Minh Ville, et université d'Oxford), cette étude semble démontrer que le virus développe une résistance contre le Tamiflu®, même lorsque l'antiviral est administré à un stade précoce de l'infection, conformément aux recommandations du fabricant et des autorités sanitaires.

Un nombre croissant de virologistes fait aujourd'hui valoir qu'il est déraisonnable de codifier la lutte médicamenteuse sur des bases pharmacologiques, apparaissant de moins en moins solides, ce qui ne semble pas inquiéter l'OMS et les autorités sanitaires, qui persistent à dire que le Tamiflu® demeure un « excellent choix » pour la grippe H5N1, mais aussi pour la pandémie H1N1.

Quelque peu embarrassé, le porte-parole de l'OMS, qui participa activement à la promotion du Tamiflu® après avoir constaté son efficacité sur le rat, avouera cependant avec une mauvaise foi étonnante : « C'est frustrant mais c'est la situation dans laquelle nous sommes. Le virus a touché tellement peu de personnes dans le monde que nous n'avons pas de patients sur lesquels tester le Tamiflu® » !

Ce n'est plus le cas depuis l'écllosion des gripes H1N1 contre lesquelles le Tamiflu est systématiquement prescrit suivant les très rapides recommandations des CDC et de l'OMS dès le 29 avril 2009. Ce même porte-parole de l'OMS semble pourtant vouloir faire machine arrière ou plutôt « protéger ses arrières » en maniant la langue de bois digne des grandes écoles de communication : « *Contrairement à une opinion trop répandue, nous n'avons jamais recommandé stricto sensu la constitution de stocks nationaux de Tamiflu. Nous avons simplement fait observer que le Tamiflu semblait doté, in vitro, d'une certaine efficacité contre le virus H5N1 et que les Etats membres se devaient d'étudier la question de la constitution de stocks de ce médicament en fonction de leurs ressources et de leur propre analyse quant au risque d'émergence d'une pandémie grippale meurtrière.* »

De leur côté, les responsables de santé publique avoueront discrètement redouter qu'une consommation massive de ce médicament ne conduise à la perte rapide de son « efficacité », sans rien changer à leur ruineuse stratégie. En octobre 2005, le Pr Bruno Lina, virologue à l'université Claude Bernard de Lyon, déclara déjà que : « *L'hypothèse d'une protection par les anticorps anti-neuraminidase ne repose sur aucune preuve scientifique* ».

Pendant ce temps, le service français des armées, qui stocke les 9 millions de doses de Relanza et les 24 millions de doses de Tamiflu, dont la moitié sous forme de gélules et le reste en poudre, n'attend que l'aval du ministère français de la santé pour mettre en route le conditionnement de cet antiviral inefficace. Selon Jean-François Bureau, porte-parole du ministère de la Défense, « la chaîne de fabrication est opérationnelle depuis mars 2006 ! »

Pour le docteur William Chui, maître de conférences à l'hôpital Queen Mary de Hongkong, il est pourtant évident que les autorités sanitaires ne peuvent plus compter sur le Tamiflu®, pour lequel la France, ainsi que bien d'autres pays, continuent de constituer, voire d'accroître des stocks importants afin de pouvoir « soigner » 20 à 35% de leur population, selon les vœux de l'OMS.

Des mutations inquiétantes

Au cours de la dernière conférence de l'OMS, qui s'est tenue à Tokyo les 11 et 12 janvier 2006, les autorités japonaises ont recensé les 77 premiers cas au monde d'humains ayant été infectés par le virus H5N2, une forme bénigne de la grippe aviaire. Nous sommes ainsi en présence d'un nouveau franchissement de la barrière des espèces. Si ces 77 personnes, qui avaient très certainement été traitées par le Tamiflu®, sont désormais guéries et ne présentent aucun danger immédiat pour leur entourage, cette découverte constitue néanmoins un signal d'alarme.

Sous le couvert d'anonymat, un chercheur de l'Institut national des maladies infectieuses nippon reconnaîtra à l'AFP : « *Si un patient atteint de la grippe humaine est infecté par un virus bénin de la grippe aviaire, cela pourrait créer un nouveau type de souche de grippe humaine contre lequel aucun vaccin ni médicament n'a été prévu* ».

En clair, grâce au Tamiflu®, vraisemblablement responsable de ces mutations, on pourrait se rapprocher un peu plus vite des conditions nécessaires à la création d'un nouveau virus hautement pathogène, permettant une transmission interhumaine. La rencontre, dans un organisme humain, des virus des gripes aviaire et humaine pourrait en effet provoquer une collision au cours de laquelle des fragments des deux génomes seraient amenés à se mélanger. Cette « humanisation virale » ou « réassortiment génétique viral », comme disent les spécialistes, permettrait alors au nouveau virus « de diffuser sur un mode pandémique ».

Le Tamiflu®, « *seul antiviral efficace, avec le Relanza®, contre la grippe aviaire - puis porcine* », selon le Pr. Bernard Houssin, Directeur général de la santé française, produit ainsi l'effet inverse de celui qu'il était censé avoir... pour le plus grand profit des laboratoires Roche et de Gilead Sciences.

Mais, n'est-ce pas la priorité du laboratoire Roche, lorsque son président, William M. Burns, déclarait publiquement en juillet 2005 : « *Nous n'avons jamais dit clairement quelles sont nos capacités de production de ce traitement, et nous n'en avons pas l'intention. La question que nous posons aux gouvernements est : Qu'est-ce que vous voulez ? Et si vous passez commande, nous ferons en sorte de mettre en place une chaîne de production pour y répondre* ».

Tiendrait-il le même discours purement « commercial » s'il était réellement convaincu de la valeur thérapeutique de cette molécule pour enrayer une pandémie ? Ne devrait-il pas tout mettre en œuvre, au contraire, pour permettre au plus grand nombre d'en bénéficier ?

En réalité, Monsieur Burns, conscient du peu de valeur thérapeutique de sa molécule, n'obéit qu'à la loi du marché, c'est-à-dire de ses actionnaires.

En décidant de réserver la production aux gouvernements qui ont passé commande, « so-disant pour éviter la constitution de stocks privés », Roche fait ainsi pression sur ceux qui enfreindraient le droit de licence.

Car, Monsieur Burns n'ignore pas que l'octroi de licences ne permettrait de multiplier que par 20 la production de Tamiflu® dans les deux ans. Or, si le Tamiflu® était aussi efficace et le risque de pandémie aussi élevé qu'on le prétend officiellement, il faudrait augmenter la production de Tamiflu® par 1 000 afin d'en permettre son usage à tous.

Le laboratoire Roche ne veut simplement que rester le maître de ce marché de la peur, qui est passé de 254 millions de dollars en 2004 à plus d'un milliard en 2005 et en tirer les plus grands bénéfices.

Quatre ans plus tard et deux jours après l'annonce de la menace de la pandémie aviaire H1N1, l'OMS nous apprend que le Tamiflu est considéré comme efficace. Le 28 avril 2009, dans le cadre d'une conférence de presse à Paris, Severin Schwan, directeur général du laboratoire Roche, peut être satisfait. « *La France a déjà acheté 23 millions de boîtes de Tamiflu (fabriqué par Roche) qui est reconnu comme efficace contre la grippe porcine. La France fait partie des pays les mieux préparés, mais si une pandémie se produisait nous pourrions activer la fabrication de Tamiflu en mobilisant nos centres et ceux de nos partenaires dans d'autres pays pour arriver à produire 400 millions de boîtes par an* ».