



Catherine Riva
Jean-Pierre Spinosa

EDITION SPÉCIALE
ANTIPRESSE

LA PIQÛRE DE TROP ?

*Pourquoi vaccine-t-on
les jeunes filles
contre le cancer
du col de l'utérus ?*

PRÉFACES DE ABBY LIPPMAN
ET MARTIN WINCKLER

Xenja

LA PIQÛRE DE TROP ?

Présenté comme le premier « vaccin contre le cancer », le vaccin anti-HPV a été salué comme une avancée médicale extraordinaire. Il a rapidement été inclus, dès 2006, dans les calendriers vaccinaux de nombreux pays industrialisés.

En ce moment même, de nombreuses campagnes nationales de vaccination sont en cours. Jusqu'il y a peu, les jeunes femmes qui envisageaient de séjourner aux États-Unis devaient montrer la preuve qu'elles l'avaient reçu, signe que ce vaccin était devenu un pivot du système de prévention officiel.

L'engouement et le climat d'urgence ainsi créés ont relégué dans l'ombre toute une série d'interrogations que les auteurs de ce livre abordent pour la première fois de front et d'une manière systématique et argumentée :

- Le cancer du col est-il véritablement un problème de santé publique dans les pays riches ?
- Que sait-on de l'efficacité des deux produits disponibles ?
- Et surtout, comment ce vaccin a-t-il pu s'imposer à une vitesse aussi foudroyante en dépit de son prix exorbitant ?

L'enquête exemplaire de Catherine Riva et Jean-Pierre Spinosa remonte la piste d'une *success story* inédite. Elle fait le point sur les connaissances, détaille les résultats des études disponibles, les questions qui restent sans réponse et le fantastique dispositif de « sensibilisation » mis en place par les fabricants. Elle met le doigt sur la vaste nébuleuse de conflits d'intérêts qui entoure ces vaccins et souligne la difficulté d'obtenir des informations à ce sujet.

De nombreux éléments d'information relevés dans ce livre sont exposés pour la première fois « en clair » au grand public, que cette vaccination a mis sous pression et qui assume le coût des campagnes sans savoir à quoi elles servent et quels intérêts les motivent. Cet ouvrage est destiné notamment à tous les parents que l'on encourage à faire vacciner leurs filles – afin qu'ils puissent prendre leur décision en toute connaissance de cause.

PRÉFACES DE ABBY LIPPMAN ET MARTIN WINCKLER.

POSTFACE DE PIERRE-YVES DUBUIS ET BERNARD KUNZ.

Catherine Riva est journaliste indépendante.

Le Dr Jean-Pierre Spinosa est gynécologue-obstétricien à Lausanne, en Suisse.

ISBN : 978-2-88892-090-8



9 782888 920908

17 €

www.editions-xenia.com

EDITION SPÉCIALE ANTIPRESSE

LA PIQÛRE DE TROP ?

EDITION SPÉCIALE ANTIPRESSE

ISBN: 978-2-88892-090-8

Copyright © 2010 by Éditions Xenia
CP 395, 1800 Vevey, Suisse.

www.editions-xenia.com
info@editions-xenia.com

Tel: +41 21 921 85 05 Fax: +41 21 921 05 57
skype: xeniabooks

EDITION SPÉCIALE ANTIPRESSE

Catherine Riva
Jean-Pierre Spinosa

La piquêre de trop ?

*Pourquoi vaccine-t-on
les jeunes filles contre
le cancer du col de l'utérus ?*

PRÉFACES DE ABBY LIPPMAN
ET MARTIN WINCKLER

POSTFACE DE PIERRE-YVES DUBUIS
ET BERNARD KUNZ

Xenia

PRÉFACES

Un vaccin contre la naïveté

Beaucoup de choses ont été écrites sur le vaccin anti-HPV. Mais les pièces du puzzle ont rarement été assemblées de manière aussi complète, intelligible, informative et réfléchie que dans ce livre de Catherine Riva et de Jean-Pierre Spinosa. Un ouvrage qui décrit comment, en quelques mois, la question de cette vaccination s'est muée en problème majeur de santé publique et en filon à millions de dollars pour les firmes qui les fabriquent. En basant leur enquête sur des recherches fouillées, les auteurs décrivent méticuleusement comment le marketing a joué son va-tout pour créer un besoin médical dans les pays développés; comment les préoccupations des femmes ont été manipulées pour faire émerger à la fois de faux espoirs et des connaissances biaisées sur les infections à HPV et le cancer du col de l'utérus; et comment les instances officielles des gouvernements et de santé publique ont échoué dans la poursuite de leurs principes de protection et de promotion de la santé des femmes pour prendre à leur tour le train en marche du vaccin anti-HPV — voire le mettre en branle et se charger de sa conduite.

L'histoire des vaccins anti-HPV touche différentes questions: les brevets, les pratiques des compagnies pharmaceutiques, la publication de résultats de recherche, les conflits d'intérêts et de nombreux autres aspects qui sont impliqués lorsque l'objectif primordial est le profit corporatif et non l'intérêt public. Catherine Riva et Jean-Pierre Spinosa explorent tout cela et présentent leurs découvertes à la manière d'un « polar »

en suivant des indices, en mettant en relation des activités a priori isolées pour montrer les interconnexions et les réalités qui se dissimulent derrière la façade de l'« aide » aux femmes dont on s'est servi pour vendre ces vaccins. Même les personnes qui ont suivi l'histoire du vaccin anti-HPV depuis les premiers gros titres en 2006 trouveront ici de nouvelles informations, notamment sur la façon dont la demande a été créée et entretenue, mais aussi sur les intérêts personnels qu'avaient certains acteurs de premier plan à ce que les vaccins soient commercialisés, homologués et ensuite inscrits sur les listes des médicaments remboursés par les fonds publics.

Les auteurs montrent clairement que l'avènement d'un vaccin anti-HPV n'a pas été le fruit de ces « heureux hasards » sur lesquels se fondent les mythiques « Eurêka » de la science et de la médecine. Il constitue plutôt le point culminant d'un faisceau d'activités bien calculées de bout en bout, dont l'objectif était de vendre un produit à une population en bonne santé pour éviter une maladie déjà efficacement prévenue par des approches reconnues et sûres qui avaient fait leurs preuves, notamment le frottis cervical avec test de Pap. (Il faut également relever que ce même test de Pap n'a jamais joui de l'attention extraordinaire qui a entouré les vaccins anti-HPV, au point que l'on s'étonne de découvrir les instances officielles pareillement soucieuses, tout à coup, de réduire les taux de cancer du col de l'utérus).

Trop souvent, en Amérique du Nord notamment, les « débats » sur l'utilisation des vaccins anti-HPV ont été posés en termes de bataille, entre d'un côté des conservateurs religieux qui craignaient qu'une fois vaccinées, les filles se sentiraient protégées des infections sexuellement transmissibles, développeraient un comportement de « promiscuité » et avanceraient le début

de leur activité sexuelle, et de l'autre des experts de santé progressistes désireux de «prévenir» le cancer du col. Or ce qui manque dans ce cadre, ce sont les éléments critiques que Catherine Riva et Jean Pierre Spinosa mettent en évidence —comme l'ont fait aussi des associations de promotion de la santé des femmes et des militants pour la justice sociale. À savoir deux problèmes essentiels : la base scientifique relativement faible sur laquelle on s'appuie pour vacciner les jeunes filles alors que l'on ignore la durée de protection offerte par le vaccin, et le fait que nous ne savons pas dans quelle mesure il permettra de faire baisser l'incidence du cancer du col. Mais surtout, en reportant toute l'attention sur la «piqûre qui résout tout» —et que les mères soucieuses de la santé de leur fille devraient leur faire administrer—, c'est la culpabilité et non la réflexion qui guide le comportement, même si aujourd'hui, près de cinq ans après le lancement des vaccins, les questions relatives à leur efficacité, à leur utilité et à leur coût sont encore plus nombreuses qu'au début du bombardement médiatique.

En se concentrant sur «l'urgence de sauver des vies», le battage publicitaire entériné par la santé publique a remporté un succès promotionnel dans le cas des vaccins anti-HPV. Mais outre le fait qu'elle écarte toute réflexion claire et tout examen sérieux des coûts (financiers et sociaux), cette manière d'exploiter la peur met de côté, et c'est important, les autres problèmes de santé des femmes et des filles qui mériteraient qu'on leur donne la priorité. En Europe et en Amérique du Nord, le cancer du col de l'utérus ne figure pas parmi les causes courantes de décès des femmes ; alors que c'est le cas dans de nombreux pays d'Afrique et d'Asie. Mais c'est là où la vaccination aurait probablement sa plus grande raison d'être qu'elle reste pratiquement inaccessible aux femmes pour des questions de

ressources, de coûts ou en raison d'autres problèmes structurels — ceux-là même qui empêchent aussi ces femmes d'avoir accès au test de Pap, un instrument reconnu pour prévenir les décès par cancer du col.

Les infections à HPV figurent parmi les infections sexuellement transmissibles les plus courantes et même si elles constituent une condition nécessaire au développement d'un cancer du col, cette évolution demeure très rare: la plupart des personnes infectées, même si elles le sont par des types considérés à « haut risque », élimineront le virus par elles-mêmes.

Les parents et tous ceux qui doivent décider s'ils veulent faire vacciner leurs filles découvriront dans ce livre de nombreuses informations sur le HPV et le cancer du col de l'utérus, telles qu'on ne les trouve nulle part ailleurs. Le texte principal est intelligible et limpide, toutes les révélations qu'il fournit sont complètement documentées. Les auteurs abordent aussi avec une grande clarté la question des essais cliniques et de leurs limites, en fournissant notamment un précieux résumé de la façon dont les critères cliniques ont été choisis dans le cas du vaccin anti-HPV — et de l'incidence qu'a eu ce choix sur la pertinence des conclusions. De fait, le lecteur ordinaire comprendra probablement mieux cette forme particulière de recherche que de nombreuses femmes qui ont participé à ces études — un triste constat sur le niveau de choix/consentement éclairé qui était vraisemblablement celui de ces sujets.

Dans le secteur biomédical, les vaccins sont l'« industrie de croissance » de l'avenir, et dans cette perspective, l'histoire de l'éclosion des vaccins anti-HPV, avec la science et le marketing qui la sous-tendent, est importante dans la mesure où elle augure de ce qui nous attend. La prévention d'une maladie est de plus en plus associée à « la piqûre qui vous protège ». La lecture de

EDITION SPÉCIALE ANTIPRESSE

ce livre constitue une importante source d'informations pour examiner ce qu'offre cette « balle magique » avant de l'accepter.

Bonne lecture.*

*Dr Abby Lippman, épidémiologiste,
Université McGill, Montréal, Québec (Canada)*

* *En français dans le texte.*

Ni éclairées, ni consentantes

Dans l'inconscient collectif, les vaccins sont porteurs d'une forte charge émotionnelle et symbolique. Depuis Jenner et sa découverte de la vaccination contre la variole grâce à la vaccine bovine, et surtout depuis Pasteur et l'ouverture de la science sur le monde de la microbiologie, l'humanité ne cesse de chercher des traitements contre les microorganismes qui menacent chacun d'entre nous. Jusqu'en 1950, la tuberculose, le tétanos, la syphilis, le choléra, la variole, le paludisme, les pneumonies bactériennes étaient depuis longtemps les principaux responsables de la mortalité, tous âges confondus. Vaincre ces maladies, c'était, dans l'esprit de tous, vaincre la mort.

Pendant les trente-cinq années qui ont suivi la Deuxième Guerre mondiale, vaccins et antibiotiques ont fait reculer grandement la mortalité par maladie infectieuse dans les pays riches et les chercheurs se sont plutôt penchés sur les maladies cardiovasculaires et les cancers. Au début des années quatre-vingt, le sida et le développement consécutif de l'immunologie et de la virologie ont remis la microbiologie au premier plan. Des maladies comme l'ulcère gastrique ou le Creutzfeldt-Jakob ont été attribuées à des microorganismes alors que rien, auparavant, ne le laissait prévoir. La responsabilité partielle de certains virus dans la survenue de cancers est, elle aussi, une découverte récente.

Le fait que certains cancers soient favorisés par des infections virales n'a pas que des conséquences thérapeutiques : il en a aussi sur la manière dont on prend en charge la santé des populations. Depuis très longtemps, les vaccinations sont la principale mesure de santé publique proposée ou imposée par les États.

Elles apparaissent en effet comme la mesure de prévention la plus « naturelle » et la plus simple à mettre en œuvre. Encore faut-il que les germes contre lesquels on met en place les vaccinations de masse soient effectivement une menace pour une population entière, et que les vaccins soient efficaces. Grâce à la vaccination systématique, la variole a été éradiquée de la planète, mais il ne viendrait à personne l'idée de vacciner toute la population contre le rhume de cerveau. En principe, la vaccination de toute la population n'est une mesure saine que lorsqu'elle permet de réduire les coûts économiques et humains occasionnés par la maladie qu'elle prévient. Se vacciner, dans l'esprit du citoyen, c'est se protéger et protéger les autres contre une maladie imprévisible et très souvent mortelle ou invalidante.

Or, comme vous l'apprendrez dans ce livre, la vaccination contre le HPV ne répond à aucun de ces critères de bon sens. Ce n'est pas une bonne mesure de prévention individuelle : l'immense majorité des infections par HPV guérissent spontanément et une fraction des autres seulement évolue vers un cancer ; les lésions de moyenne gravité que préviennent les vaccins peuvent être dépistées par le frottis ; et, si l'on se base sur les études disponibles (mais rarement rendues publiques), la vaccination ne prévient nullement la survenue de cancer *in situ*. Elle est insuffisante à prévenir, comme on l'a affirmé, tous les cancers du col : les virus HPV 16 et 18, contre lesquels le vaccin immunise représentent une fraction seulement des virus présents chez les patientes atteintes de cancer cervical. Ce n'est pas une bonne mesure de santé publique, car à ce jour aucune étude n'a montré qu'elle diminuerait le nombre de décès dus au cancer du col utérin — d'autant que les campagnes de prévention par le frottis systématique sont dramatiquement insuffisantes dans de nombreux pays, développés ou non. Enfin, les femmes vaccinées, vivant en majorité dans les pays développés, ne sont pas celles

qui sont le plus menacées par le cancer du col : plus de 80 % des nouveaux cas concernent des femmes vivant dans des pays en développement.

Comment, alors, la vaccination contre le HPV est-elle devenue une priorité des systèmes de santé pour les pays développés ? Grâce à des manœuvres préparatoires et des stratégies de communications élaborées, visant avant tout à jouer sur la peur et la culpabilité des médecins et des femmes. C'est ce que nous expliquent avec un luxe de détails et d'éléments édifiants Catherine Riva et Jean-Pierre Spinosa, au fil d'une enquête aussi précise et scientifiquement solide qu'elle est passionnante.

Les auteurs soulèvent entre autres une question fondamentale, qui est au centre des questionnements éthiques liés à la santé. Chaque personne est en droit de recevoir des soins appropriés à sa situation et, lorsqu'ils proposent un traitement, les médecins ont pour obligation de donner à chaque patient toutes les informations connues afin de l'aider à prendre une décision. Sans pression ni coercition ni intimidation d'aucune sorte. Dans la situation particulière de la vaccination anti-HPV (et d'ailleurs de toutes les vaccinations de grande envergure), la question est particulièrement cruciale : avant d'injecter un vaccin à des milliers, voire des millions de personnes, il est indispensable que ces personnes connaissent précisément les tenants et aboutissants des deux choix : vacciner et ne pas vacciner. Faire pencher la balance d'un côté est contraire à l'éthique, puisqu'il n'est pas possible de choisir librement si l'un des deux choix est réputé « meilleur » que l'autre. Or, dans le cas du HPV, les médecins ont, dans leur immense majorité, pesé de tout leur poids du côté du vaccin. Ils ont, pour cela, été soigneusement préparés par l'industrie via une « information » fortement biaisée, véhiculée par des leaders d'opinion pris dans des conflits d'intérêts divers. Alliée à la désinformation du corps médical, la

campagne médiatique de dramatisation autour des HPV et de franche culpabilisation des mères qui ne vaccineraient pas leurs filles et les exposeraient ainsi à la mort a totalement faussé les tenants de la relation médecin-patients. Tous les patients cherchent à rester en bonne santé et à protéger leurs familles; les médecins veulent protéger leurs patients. À qui les médecins font-ils le plus confiance? À leurs pairs, surtout quand ceux-ci sont réputés. À qui les femmes font-elles confiance et demandent-elles des conseils de santé pour elles et pour leurs proches? À leur médecin... Inquiétons les unes, donnons une réponse toute faite aux autres, et le tour est joué. Peut-on vraiment parler ici de consentement éclairé à la vaccination?

Ce livre engagé et vigoureux éclaire ainsi de manière spectaculaire les rouages et les enjeux d'une entreprise de marketing sans précédent. Cerise sur le gâteau, et pour attester de son actualité brûlante, il invite une fois sa lecture terminée à poser un regard neuf sur la manière dont, pendant la saison 2009-2010, « experts médicaux », États et industrie ont animé la toute récente « crise de la grippe A/H1N1 »... et incité toute la population du globe à se vacciner contre une pandémie qui, aujourd'hui, se révèle être la plus bénigne que nous ayons connue.

Au début de leur livre, les auteurs révèlent que la mise au point —et surtout, la commercialisation— des vaccins, délaissée jusqu'au début des années 2000, est aujourd'hui l'un des investissements principaux de l'industrie pharmaceutique.

Pour le bien de l'humanité? Jugez-en.

*Martin Winckler
(Dr Marc Zaffran)*

INTRODUCTION

Le premier vaccin contre le cancer !

Enfin un espoir concret de prévenir le deuxième cancer le plus meurtrier chez la femme !

Le vaccin anti-HPV a fait une entrée triomphante sur le marché en 2006 et été salué comme une extraordinaire avancée médicale. Un peu comme s'il représentait un progrès essentiel dont l'humanité espérait l'avènement depuis des décennies. Mais était-ce vraiment le cas ? Il suffit de se replonger dans la presse européenne d'avant 2005 pour constater que si le vaccin anti-HPV était passionnément attendu dans les pays industrialisés, il l'était en toute discrétion. Et pour cause, puisque ces mêmes pays disposaient déjà d'un instrument de prévention : le dépistage par frottis, qui depuis son introduction a permis de faire reculer de manière considérable l'incidence du cancer du col et la mortalité qui lui est associée.

Comment expliquer, alors, la soudaine omniprésence de cette affection dans les médias et les esprits des pays riches ? Comment expliquer qu'elle soit passée en quelques mois dans le top ten des problèmes de santé publique et devienne ainsi un intense objet de préoccupation pour nos adolescentes et leurs parents ? Mais surtout, comment expliquer que ce vaccin, le plus coûteux jamais mis

sur le marché, ait pu si facilement passer la rampe du remboursement dans les systèmes de santé par ailleurs perclus de «trous» et de déficits?

Le secret de cette réussite réside dans la recette pionnière que l'industrie pharmaceutique a mise au point avec ce vaccin : « Comment créer un marché à partir de rien. »

Remarque préliminaire :

La lecture de l'ouvrage suppose quelques connaissances préalables sur les HPV, le cancer du col et le fonctionnement des vaccins. Nous les avons synthétisées dans l'annexe 1, que le lecteur peut parcourir avant d'entamer le livre, ou à laquelle il peut se reporter régulièrement en cours de lecture.

I. METTRE EN PLACE

L'opinion publique a commencé à entendre parler des vaccins anti-HPV aux alentours de 2005. La possibilité de leur avènement avait été sporadiquement annoncée dans les médias généralistes à partir de la fin des années 1980, mais c'est seulement au cours de ces quatre dernières années que cette vaccination s'est mise à occuper massivement le devant de la scène. Au point d'ailleurs qu'aux États-Unis ou en France, par exemple, « Gardasil® » est devenu le raccourci populaire pour « vaccin anti-HPV » – un peu comme « Frigidaire® » pour « réfrigérateur ».

Les noms des vaccins anti-HPV (Gardasil®, Cervarix®, ou Silgard® dans certains pays d'Europe orientale) sont donc bien connus de l'opinion publique, de même parfois que le nom des firmes qui les commercialisent. Selon les pays, ces entreprises, ce sont Merck & Co (Merck), GlaxoSmithKline (GSK), Sanofi Pasteur MSD, Merck Sharp & Dohme, Merck Frosst Canada Limited ou CSL Limited.

En revanche, on a souvent communiqué de manière sélective et « patriotique » à qui l'on devait les découvertes qui ont rendu ces produits possibles. En Allemagne, la vaccination anti-HPV est associée au nom du Pr Harald zur Hausen, lauréat du prix Nobel de médecine 2008. Alors que les Australiens considèrent Ian Frazer, professeur à l'Université du Queensland, comme le contributeur-clé¹ à l'avène-

ment du vaccin: le vaccin anti-HPV lui a d'ailleurs valu d'être désigné «Australien de l'année²» en 2006 et lorsque Harald zur Hausen s'est vu décerner le prix Nobel de médecine en 2008, la presse australienne a titré: « Le vaccin australien remporte le prix de Nobel de médecine³. » Mais aux États-Unis également, différentes institutions revendiquent le rôle décisif joué par leurs chercheurs: le National Cancer Institute (NCI), l'Université de Rochester et l'Université de Georgetown⁴. Les VIP de ces centres publics de recherche, ce sont notamment John T. Schiller, Richard D. Kolodner, Douglas R. Lowy, Robert C. Rose ou encore Richard Schlegel. Quant aux fabricants, ils s'attribuent volontiers la totalité des lauriers, arguant en substance que « sans l'engagement d'un partenaire financier de poids, rien de tout cela n'aurait été possible⁵ » — et en veulent pour preuve les innombrables prix d'innovation que leur a valu la vaccination anti-HPV.

Qui a raison? En fait, tout le monde. Chacun de ces acteurs a en effet des raisons objectives et légitimes de se targuer d'avoir joué un rôle majeur dans l'avènement de cette vaccination. La contribution de chaque Université et centre de recherche public citée plus haut est d'ailleurs clairement déclarée dans les certificats de propriété intellectuelle des deux vaccins, qui spécifient que les firmes Merck et GSK ne sont pas les détentrices exclusives des brevets de leur vaccin respectif: elles en partagent la propriété intellectuelle avec d'autres entreprises privées et différentes institutions publiques, notamment celles citées plus haut. Le résultat est un lacis compliqué de partages, de sous-licences et de licences croisées⁶.

De par sa complexité, ce même lacs est par ailleurs symptomatique du système des brevets qui gouverne depuis bientôt trente ans la recherche et le développement des nouveaux médicaments. À maints égards, l'histoire de la vaccination anti-HPV est exemplaire des problèmes que pose ce cadre et nous y reviendrons en détail. Mais commençons par remonter dans le temps.

Chapitre premier

Comment est né le vaccin

L'avènement des vaccins anti-HPV est dû à toute une série de contributeurs. Il ne s'est pas fait de manière linéaire, mais par avancées disjointes, réalisées notamment dans différents centres publics et universitaires de recherche répartis sur trois pays – l'Allemagne, les États-Unis et l'Australie.

1976-1983 : prouver le potentiel oncogène des HPV

Au début des années 1980, bien peu de monde aurait parié sur Harald zur Hausen dans la course au prix Nobel de médecine. À l'époque, ce chercheur allemand passait selon ses propres dires pour un excentrique et avait beaucoup de difficulté à imposer son hypothèse publiée en 1976, selon laquelle certains HPV seraient responsables du développement du cancer du col. Mais ce virologue, qui se définit volontiers comme « opiniâtre⁷ », a fini par réussir avec son équipe à isoler le HPV16 dans des cancers du col. C'était en 1983, peu après sa nomination au poste de directeur du Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) à Heidelberg. En 1984, Harald zur Hausen a rempilé en réussissant à isoler et à séquencer le génome du HPV18.

La publication de ces résultats est aujourd'hui considérée, à juste titre, comme le jalon-clé qui a ouvert de toutes nouvelles perspectives dans la prévention des cancers liés à une infection virale. Pourtant, à

l'époque, Harald zur Hausen a eu toute les peines du monde à infléchir l'opinion de la communauté scientifique. Son combat solitaire et obstiné est exemplaire de la difficulté qu'il y a à faire miser des chercheurs sur d'autres options que celles dont ils sont convaincus — même si ces dernières ne sont pas démontrées. Or à cette époque, la majorité de la communauté scientifique était persuadée, à l'instar d'Albert Sabin, le père du vaccin anti-polio, qu'il n'existait aucun rapport entre virus et cancer. Quant à ceux qui consentaient à envisager l'existence d'un lien, ils considéraient que seuls les virus herpétiques étaient d'éventuels candidats pour le cancer du col. Harald zur Hausen a donc mis des années à faire admettre la pertinence de son idée et de ses recherches. Il a échoué également en Allemagne à convaincre l'industrie pharmaceutique du potentiel de sa découverte⁸.

Années 1990 : la quête des VLP

Au début des années 1990, le climat avait changé et différents centres universitaires, en plus du DKFZ, s'intéressaient au HPV et à son potentiel oncogène. Notamment l'Université du Queensland en Australie, le National Cancer Institute (NCI) rattaché aux National Center of Health (NIH) aux États-Unis, mais aussi les Universités américaines de Loyola à Chicago, de Rochester et de Georgetown. Les chercheurs impliqués dans ces institutions ont tour à tour publié leurs résultats de recherche. Ces articles ont été considérés par les organisations de propriété intellectuelle et les tribunaux comme les étapes fondamentales qui ont conduit à l'invention des vaccins anti-HPV⁹.

VLP: chronologie des découvertes

En 1991, Jian Zhou, Ian Frazer et leurs collègues de l'Université du Queensland ont réussi à exprimer simultanément les protéines L1 et L2 (mais pas la protéine L1 seule) d'un HPV. Ces dernières s'étaient assemblées en petites VLP¹⁰.

En 1992, à l'Université de Georgetown aux États-Unis, Shin-Je Gim, A. Benett Jenson et Richard Schlegel ont réussi à exprimer dans des cellules de mammifères une L1 de HPV seule, qui a été identifiée par des anticorps monoclonaux; aucune VLP n'a été produite¹¹. La même année, Reinhard Kirnbauer, Doug Lowy, John Schiller et leurs collègues du NCI ont réussi à produire des VLP de morphologie correcte à partir de L1 de papillomavirus bovin. Ces VLP ont induit un niveau important d'anticorps chez les bovins vaccinés¹².

En 1993, Robert Rose et ses collègues de l'Université de Rochester aux États-Unis ont isolé des L1 de HPV 11 qui se sont auto-assemblés en VLP. Ces VLP ont induit ensuite une production d'anticorps¹³. La même année, Reinhard Kirnbauer, Doug Lowy, John Schiller et leurs collègues du NCI ont isolé des protéines L1 de HPV 16 prélevées sur des lésions qui n'ont pas évolué en cancer. Ils ont produit des VLP auto-assemblés qui se sont avérés plus efficace que les L1 de HPV 16 utilisées par le passé par d'autres chercheurs¹⁴.

Brevets et licences : l'industrie pharmaceutique entre en scène

Entre 1991 et 1996, les bureaux chargés du transfert de technologie au NCI, au DKFZ et aux Universités du Queensland, de Rochester et de Georgetown ont déposé des brevets sur ces découvertes réalisées entre leurs murs et ont conclu dans la foulée des

contrats avec des entreprises privées. Ils ont licencié leurs droits selon des modalités bien précises et négocié des royalties, c'est-à-dire des retombées financières pour d'éventuels développements commerciaux ultérieurs.

Les Universités américaines ont passé des accords avec l'entreprise californienne de biotechnologie MedImmune, laquelle a conclu par la suite un accord avec GSK en 1997¹⁵. L'Office de transfert de technologie des NIH a quant à lui cédé ses droits de manière non exclusive à la fois à Merck et à GSK¹⁶. De son côté, l'Université du Queensland avait déjà cédé les siens en 1991 à CSL¹⁷ et CSL a conclu à son tour un accord de licence avec Merck en 1995¹⁸. En 1996, c'est le DKFZ dirigé par Harald zur Hausen qui a licencié ses droits à MedImmune¹⁹.

Le dépôt de brevets et les contrats de licence avec l'industrie pharmaceutique représente aujourd'hui un élément important de l'activité des centres universitaires dans les domaines de la biologie et de la médecine. Le transfert de technologie se fait d'un côté parce que ces centres n'ont ni la vocation ni les moyens de faire du développement de médicaments. De l'autre, le brevet est aujourd'hui la seule possibilité pour ces institutions de rester propriétaires de l'invention réalisée entre leurs murs grâce à des fonds publics, et d'en tirer d'éventuels bénéfices en cas de commercialisation — des bénéfices avec lesquels elles se financent partiellement. Par ailleurs, le système des brevets prive les professeurs d'un privilège dont ils jouissaient par le passé dans certains pays : la possibilité de déposer eux-mêmes

des brevets et de quitter ensuite l'institution en emportant la découverte avec eux.

Ce cadre législatif définit depuis 1980 la recherche aux États-Unis (loi Bayh-Dole), et depuis le début des années 1990 celle menée dans les autres pays de l'OCDE²⁰. Sa mise en place s'est faite dans l'idée de favoriser une interaction accrue entre la recherche publique et l'industrie afin que l'aide publique à la recherche-développement engendre davantage de bénéfices sociaux et privés : en transférant aux universités la titularité des droits, on pensait faire profiter plus rapidement la société et l'économie des découvertes faites dans les centres académiques grâce aux deniers publics.

Dans le domaine des découvertes biologiques et médicales, cette politique a entraîné pour les centres publics de recherche un regain d'interaction avec l'industrie pharmaceutique, mais le système même les tient aussi à l'écart du développement proprement dit des nouveaux médicaments. Pour l'institution qui a breveté la découverte ou l'invention, l'histoire s'arrête donc une fois la cessation des droits réglée — cette dernière fixant notamment les redevances (royalties) que reversera l'industrie pharmaceutique à l'institution. Ce sont donc les firmes pharmaceutiques auxquelles on a licencié les droits qui gèrent toute la suite des affaires.

Partage des marchés

Dans le cas de la vaccination anti-HPV, ces firmes se sont partagé les marchés en déterminant leurs zones d'influence respectives. Ainsi, Merck et CSL

ont conclu un accord stipulant que CSL commercialiserait le Gardasil® en Australie et en Nouvelle-Zélande²¹, et que Merck aurait le reste. Merck est également lié à Sanofi Pasteur, la division vaccins de Sanofi Aventis, par leur joint-venture Sanofi Pasteur MSD, qui commercialise le Gardasil® dans dix-neuf pays d'Europe, dont quinze de l'Union européenne. La filiale européenne Merck Sharp & Dhome occupe quant à elle le terrain des pays d'Europe centrale orientale (le vaccin y est commercialisé suivant les pays sous le nom de Gardasil® ou de Silgard®)²². Au Canada, c'est l'entreprise Merck Frosst Canada qui assure la commercialisation du Gardasil®.

Premiers essais cliniques sur fond de litiges

En décembre 1996, MedImmune a entamé les premiers essais cliniques sur un vaccin baptisé MEDI-501 qui ciblait le HPV 11 à bas risque²³, tandis qu'en parallèle, les différentes institutions publiques de recherche ont commencé à s'affronter sur le terrain de la propriété intellectuelle pour savoir quelle avait été la contribution la plus importante à la mise au point de la technologie des VLP/L1.

Les litiges ont été portés jusqu'aux tribunaux, les offices nationaux des brevets américain et australien n'ayant pas rendu les mêmes décisions. Selon le bureau de transfert de technologie de l'Université du Queensland, ces procès ont coûté plusieurs millions de dollars et d'après Merck et GSK, la complexité des objets a constitué une première pour les tribunaux²⁴. La bagarre pour savoir qui avait été le premier et qui avait fait la découverte la plus importante s'est poursuivie jusqu'en février 2005, date à laquelle GSK et

Merck ont conclu un accord de licences croisées et un règlement²⁵ pour mettre un terme à la foire d'empoigne et surtout pour ne plus perturber l'avancée des vaccins vers les marchés. Ce règlement prévoyait que GSK cèderait à Merck une sous-licence sur les droits liés aux brevets de MedImmune, en échange de quoi, GSK percevrait une avance (dont le montant n'a pas été divulgué) et entre 24 et 26 % de royalties sur les futures recettes que touchera Merck sur le Gardasil®²⁶.

Les chercheurs affirment que pour eux, l'enjeu « n'était pas une question de brevet et d'argent », mais de paternité sur l'invention²⁷. Cette lutte menée par chacun pour « rétablir la vérité » est révélatrice de la relative impuissance dans laquelle se trouvent les centres publics de recherche une fois que l'industrie pharmaceutique a pris les choses en main : comme ils sont exclus du développement et de la commercialisation du médicament auquel leur découverte a pourtant contribué de façon décisive, la seule façon de rappeler au monde que c'est à eux que l'on doit l'invention est de clamer « ça m'appartient ». La virulence qui a caractérisé la foire d'empoigne dans le cas de la propriété intellectuelle du vaccin anti-HPV venait notamment du caractère exceptionnel du produit. Ce n'est en effet pas tous les jours que l'industrie pharmaceutique peut se targuer de mettre sur le marché un vaccin « anti-cancer ». Rien d'étonnant donc à ce que les chercheurs et leurs institutions respectives aient réclamé leur part du projecteur, notamment à partir de la fin des années 1990, lorsque les études cliniques menées d'abord par MedImmune, puis par GSK et Merck se sont mises à produire des résultats

qui rendaient de plus en plus vraisemblable l'imminence d'une commercialisation.

Le lancement du Gardasil® sur le marché en 2006 a montré que cette lutte pour la reconnaissance se poursuivait. Les Australiens se sont hâtés de présenter Ian Frazer comme « l'inventeur du vaccin anti-HPV ». Les Universités de Rochester et de Georgetown, mais aussi les NIH et le DKFZ ont aussitôt riposté, affirmant que « ce que disait Ian n'était pas tout à fait correct²⁸ », et que d'ailleurs, ce n'était pas l'Université du Queensland qui avait réalisé les découvertes décisives, mais leurs institutions. Chacun continue donc de batailler pour son enseigne.

Conséquences

Les conséquences de cette propriété intellectuelle partagée sont de diverse nature. D'abord pour l'industrie pharmaceutique, sans cesse soumise à des concentrations successives : les accords conclus par une firme enrichissent en effet celle qui la rachète. Ainsi, AstraZeneca qui a racheté MedImmune en 2007²⁹ touche des royalties sur les ventes de Gardasil® et de Cervarix® sans avoir contribué le moins du monde au développement de ces produits.

En ce qui concerne les centres de recherche publique comme les Universités du Queensland, de Rochester et de Georgetown, les NIH, mais aussi le DKFZ, cela signifie que ces institutions avaient toutes, et depuis longtemps, des intérêts matériels et symboliques à ce que ces vaccins soient un succès commercial, notamment parce qu'en tant que détentrices de certains brevets, elles touchent des rede-

vances sur les recettes de Merck et de GSK³⁰. Or ces intérêts peuvent remettre en cause l'indépendance et la liberté académique de ces institutions, comme en témoigne l'exemple du vaccin anti-HPV: fin 2007, le Dr Andrew Gunn de l'Université du Queensland a en effet reçu un blâme de la part de la direction de cette dernière pour avoir émis publiquement à la radio des réserves sur l'intérêt du vaccin et les méthodes marketing qui avaient accompagné son lancement — l'Université a notamment exigé qu'il présente des excuses écrites à CSL, l'entreprise qui commercialise le vaccin en Australie, ce qu'Andrew Gunn a catégoriquement refusé. Cette affaire n'a pas tardé à susciter un tollé dans la blogosphère et même été le sujet d'un commentaire dans le *British Medical Journal*, où l'auteure se disait extrêmement préoccupée par l'influence des firmes sur la politique académique. Quelques mois plus tard, l'Université du Queensland a fini par admettre qu'elle était allée trop loin³¹.

Le système des brevets place donc les institutions académiques dans une situation délicate, où se pose très vite la question de leur indépendance. Un problème multifacette que nous allons tenter de mieux cerner.

Chapitre 2

Brevets et conflits d'intérêts

En plus de rendre la recherche toujours plus dépendante de l'industrie, la politique des brevets a eu différentes conséquences. Elle a fait que les institutions publiques de recherche se tournent de plus en plus vers la recherche appliquée et ont tendance à délaisser la recherche fondamentale³². Par ailleurs, les années de recul dont on dispose aujourd'hui montrent que le système des brevets manque son objectif : il ne stimule pas l'innovation dans les proportions attendues, ce qui lui vaut des critiques, notamment de la part d'économistes, qui suivant leurs convictions recommandent pour résoudre le problème la même mesure (abolir les brevets), mais dans l'idée de substituer à ce système des solutions diamétralement opposées : s'en remettre uniquement au marché ou « échapper au jeu marchand »³³. Mais quelles que soient les solutions qu'ils proposent, ses détracteurs critiquent tous le même aspect du brevet : le fait qu'il assure une « rente » pour vingt ans à l'inventeur qui l'a déposé, ce qui incite ce dernier à ne surtout pas chercher plus loin tant que le brevet lui rapporte de l'argent. L'inventeur prendrait en effet le risque de mettre au point un procédé encore plus performant, qui aurait de bonne chance de l'emporter sur le marché et du coup, la première invention ne lui rapporterait plus rien.

Un autre problème réside dans le fait que les brevets permettent à l'industrie de s'enrichir grâce à

des découvertes que des deniers publics ont rendues possibles — mais ce sans que les découvreurs ni les pouvoirs publics n'aient quoique ce soit à dire sur les conditions dans lesquelles ce produit sera commercialisé. Enfin, le brevet place d'emblée le centre universitaire et de recherche qui en est propriétaire dans une situation de conflits d'intérêts, comme nous l'avons esquissé au chapitre précédent. Enfin, en plus de grever leur indépendance, le système des brevets tend à détourner les institutions publiques de leur mission éducative qui devrait être centrée sur le bien commun³⁴.

Conflits d'intérêts

Depuis une vingtaine d'années, la question des conflits d'intérêts est régulièrement thématisée en médecine — et à l'occasion dans les médias lorsqu'un nouveau scandale vient l'alimenter. Les affaires les plus médiatisées ont souvent mis en scène des scientifiques qui d'un côté étaient payés par l'industrie pharmaceutique et de l'autre se sont rendus coupables de fraude, en truquant des résultats, en publiant des articles scientifiques sur des essais qu'ils n'avaient jamais menés³⁵, etc. — leur fraude ayant pour conséquence que certains effets secondaires graves d'un médicament, commercialisé précisément par la firme qui les rétribuait, n'ont pas été portés à la connaissance des autorités sanitaires. De fait, la notion de conflits d'intérêts est fréquemment assimilée à celle de corruption. Alors que le terme recouvre une réalité beaucoup plus large, plus complexe et surtout plus floue.

On dit qu'une personne se trouve dans une situation de conflit d'intérêts si elle a un « intérêt secondaire qui diverge de l'intérêt primaire qu'elle est censée défendre³⁶ ». Dans le cas des centres publics de recherche et des chercheurs impliqués dans la mise aux point des vaccins anti-HPV, l'intérêt primaire est de communiquer de manière honnête et impartiale les avancées réalisées dans leur domaine de spécialité, alors que l'intérêt secondaire peut mêler retombées financières, honneurs, notoriété, espoir de financement de recherches ultérieures, etc. De fait, ces acteurs ont au moins un conflit d'intérêts potentiel : ils pourraient être tentés de présenter l'efficacité des vaccins anti-HPV sous un jour plus favorable qu'ils ne le méritent dans l'espoir de devenir célèbre, de se voir décerner un prix ou, tout simplement, d'obtenir des fonds des firmes pour leurs futures recherches. Bref, « l'essence du problème, comme le relève Jean-Pierre Boissel dans un article paru dans la revue *Médecine*³⁷, c'est un possible écart par rapport aux faits ».

Les domaines concernés : recherche, formation et administration

De manière plus générale, les conflits d'intérêts touchent plusieurs aspects-clé du domaine de la santé, en raison de la dépendance croissante de la recherche et de la formation médicales par rapport à l'industrie pharmaceutique.

La formation continue est également concernée : l'industrie pharmaceutique organise et sponsorise la grande majorité des symposiums, congrès et séminaires, à laquelle elle invite souvent (contre émolu-

ments) des chercheurs et des professionnels de santé à venir s'exprimer. Ces congrès sont fréquemment reconnus comme une formation continue et pour médecins et chercheurs, c'est parfois l'occasion de rejoindre les *advisory boards* des firmes pharmaceutiques, voire de prendre des participations.

Un troisième domaine, un peu moins connu du public, touche les autorités et l'administration, qui recourent fréquemment à des comités d'experts lorsque les décisions incluent des aspects techniques. Or dans le cas de produits qui visent une distribution à large échelle et un remboursement par les collectivités publiques, comme les vaccins, ces instances-là jouent un rôle-clé. Pourtant, de nombreux experts membres de ces comités ont des conflits d'intérêts, ce qui pose la question de la partialité éventuelle de leurs évaluations et recommandations (*voir chapitre 8*).

Les déclarations d'intérêts : utiles ?

Les conflits d'intérêts sont problématiques parce qu'ils ne sont pas systématiquement déclarés dans les revues scientifiques et presque jamais dans les médias généralistes. Mais aussi parce que les personnes concernées estiment souvent qu'une telle déclaration n'est pas nécessaire — chercheurs et médecins sont en effet très nombreux à penser qu'ils sont « au-dessus », c'est-à-dire capables de distinguer le bon grain de l'ivraie, la « propagande pharma » des résultats scientifiques. Dans la recherche et les systèmes de soins, aucun acteur ne s'estime « sous la coupe » de l'industrie pharmaceutique. La plupart d'entre eux partent du principe qu'ils se forment une opinion en toute impartialité et se considèrent

souvent dans leur domaine comme des experts indépendants.

Cette omission des conflits d'intérêts est-elle le résultat d'une volonté délibérée d'occulter certaines activités ou certains avantages, ou les concernés sont-ils de bonne foi? La question est souvent impossible à trancher. Pour parer au problème, de nombreuses revues scientifiques et un nombre croissant d'administrations gouvernementales ont opté pour une déclaration obligatoire des conflits d'intérêts. Si cette mesure est sans doute utile, elle reste insuffisante. Car tant qu'il n'existe pas d'instance chargée de les évaluer, ni de volonté de la part du public et des médias de demander des comptes aux personnes et aux institutions concernées, les déclarations de conflits d'intérêts ne résolvent pas grand-chose: elles restent lettre morte ou n'ont aucune conséquence³⁸.

L'influence

Certes, un conflit d'intérêts peut rester strictement potentiel et la personne concernée réussit véritablement à faire passer l'intérêt primaire avant l'intérêt secondaire. Le problème, comme l'ont montré de nombreuses études, c'est qu'il suffit de peu de choses pour se retrouver sous influence: dès que l'on reçoit quelque chose de la part de quelqu'un, on entre dans un rapport de réciprocité avec cette personne — et on lui est donc redevable³⁹. Cette règle peut sembler ridiculement simpliste, mais on dispose de nombreuses preuves de sa validité⁴⁰. Or qui dit rapport de réciprocité, dit conflit d'intérêts, souvent d'ailleurs à l'insu de celle ou de celui qui

reçoit le cadeau ou bénéficie de la faveur. Ni votre intelligence, ni votre niveau de formation, ni votre expérience ne vous en protègent⁴¹. Enfin, les enjeux des conflits d'intérêts ne sont pas forcément de nature financière : il peut s'agir d'objectifs plus flous, mais déterminants pour un scientifique, tels que la notoriété ou les honneurs — pour soi-même, un supérieur hiérarchique ou un proche⁴² — ou encore la promesse d'un financement pour des recherches.

On pourrait penser que la « taille » du cadeau et déterminante : le séjour dans un hôtel cinq étoiles aux Seychelles serait davantage susceptible d'influencer une opinion qu'un stylo bille. Mais comme il est quasiment impossible de déterminer le seuil inférieur à partir duquel le conflit d'intérêts « commence », le stylo bille est problématique lui aussi. Certains experts pensent contourner le problème en multipliant les conflits d'intérêts, dans l'idée qu'ainsi, ces derniers se neutraliseront réciproquement, mais en réalité, lesdits experts s'exposent à une influence accrue.

Les biais

Plusieurs études récentes ont également confirmé que les conflits d'intérêts des investigateurs et des auteurs influencent l'interprétation des résultats d'essais cliniques, mais aussi le design de ces mêmes essais, la sélection et la présentation des résultats, etc⁴³. On parle alors de biais.

La plupart des médecins et des scientifiques sont persuadés d'être capables d'analyser dans quelle mesure on les influence : ils se fient à leur capacité

d'introspection. Mais la recherche montre que l'introspection est un instrument inefficace pour évaluer ses propres conflits d'intérêts⁴⁴ et les biais engendrés par ces derniers. De manière générale, en effet, chacun tend à porter un jugement plutôt clément sur soi-même, à se considérer comme en pleine possession de ses moyens et de sa capacité de discernement. Ce phénomène dit de la « tache aveugle » peut amener de manière non intentionnelle et inconsciente une personne par ailleurs éthique et morale à ne pas être à la hauteur des standards qu'elle prône et à voir, pour paraphraser le proverbe, le brin de paille que l'autre a dans l'œil et non la poutre qu'elle a dans le sien.

« Les conflits d'intérêts vont inévitablement biaiser le comportement du médecin, aussi honorable et bien intentionné soit-il. Les biais peuvent déformer les choix des médecins ou sont susceptibles de les faire rechercher et souligner inconsciemment les données qui vont dans le sens de leurs intérêts personnels. » George Loewenstein, « The Scientific Basis of Influence and Reciprocity: A Symposium »

Les personnes qui ont des conflits d'intérêts ne sont pas à même de dire dans quelle mesure ces derniers les influencent, ce qui montre bien les limites des déclarations volontaires de conflits d'intérêts. Dernier point important : ces biais influencent la recherche et l'évaluation de l'information, notamment lorsqu'il s'agit de prendre une décision — et ce d'autant plus lorsque l'expert et/ou le décideur *veut croire* à quelque chose. Comme nous le verrons plus loin, cet élément a probablement joué un rôle décisif dans certaines décisions relatives à la vaccination anti-HPV.

Viser l'élimination ?

De par le monde, de nombreuses initiatives ont été lancées pour limiter les conflits d'intérêts⁴⁵. Dans cet esprit, la Fondation américaine Science for the Public Interest a par exemple publié en juillet 2008 un manifeste pour un standard commun des déclarations de conflits d'intérêts⁴⁶. Les normes articulées dans ce document prévoient notamment l'obligation pour les chercheurs de déclarer aussi leurs convictions, leur appartenance à toute organisation (même ONG) sponsorisée par l'industrie pharmaceutique, ainsi que leurs conflits d'intérêts non financiers — car ces éléments sont susceptibles de biaiser les conclusions de la personne concernée.

Des voix s'élèvent également pour réclamer l'élimination pure et simple des conflits d'intérêts⁴⁷. Or comme nous l'avons vu avec le cadre des brevets et les rapports qui lient les centres universitaires aux firmes pharmaceutiques pour le développement des médicaments, cette exigence supposerait de jeter à bas l'ensemble des conditions qui encadrent aujourd'hui la recherche dans le monde. Pour l'heure, cet objectif semble donc plutôt utopique. À moins que les universités décident de suivre la solution esquissée par Philippe Pignarre dans son ouvrage *Le grand secret de l'industrie pharmaceutique* :

« Quant aux universités qui ne souhaiteraient pas faire des affaires, on ne voit pas pourquoi elles laisseraient le bénéfice de leurs découvertes à des sociétés privées, alors qu'elles peuvent rendre caducs et impossibles tous les dépôts de brevets en publiant systématiquement et rapidement tous leurs résultats dans la presse scientifique, les rendant ainsi librement

utilisables par tous — une découverte publiée ne peut pas être brevetée. Cela aurait l'avantage de leur faire gagner des points dans la course à la respectabilité scientifique et dans l'avancement des carrières de leurs enseignants, qui sont jugés sur leurs publications.

Le problème plus général de la collaboration entre chercheurs académiques et industries privées est que cette dernière exige le secret sur les travaux réalisés et sur les résultats obtenus. Comment concilier cet intérêt industriel avec le principe de la libre circulation de l'information, caractéristique du fonctionnement de la recherche académique, au service de tous puisqu'elle est largement financée par tous ? »

Qu'est-ce que cela signifie dans le cas du vaccin anti-HPV ?

La vaccination anti-HPV est l'exemple typique d'un produit né dans ce contexte : son avènement est marqué par la dépendance à l'endroit d'un très puissant partenaire économique et par les conflits d'intérêts qui en découlent. Ce constat soulève des questions désagréables, mais légitimes : lorsqu'un professeur fait l'éloge de la vaccination anti-HPV, est-ce le scientifique qui parle ou un chercheur ambitieux qui aspire à la consécration suprême ? Lorsqu'un autre réclame que l'on étende la vaccination gratuite aux garçons, le fait-il parce qu'il dispose de données scientifiques qui démontrent le bénéfice de cette mesure, ou parce que cela assurera des financements ultérieurs à son centre de recherche ? Lorsqu'une institution défend officiellement la vaccination anti-HPV, le fait-elle parce que ses membres éminents disposent vraiment de chiffres indiquant une réduction de la mortalité du cancer du col, ou

parce que les retombées seront bonnes pour les budgets de l'institution et pour la notoriété de ses chercheurs ?

Pour la collectivité, cela signifie que la mise au point de cette vaccination, avec les choix qu'elle a impliqués (comme celui de commercialiser un produit qui cible deux HPV à haut risque et non pas trois ou quatre, par exemple), est restée intégralement entre les mains des firmes qui ont licencié les brevets. Ce sont elles aussi qui ont fixé les prix des produits. Autrement dit, ce sont des acteurs dont les motivations étaient strictement commerciales qui ont déterminé quelle serait la portée véritable de cette avancée médicale majeure que représentait a priori l'invention d'un vaccin permettant de prévenir des infections à potentiel oncogène.

Chapitre 3

À l'épreuve des études cliniques

Une fois qu'elles ont pu disposer de la technologie VLP/L1, les firmes Merck et GSK se sont donc chargées de mettre au point les vaccins proprement dits et ce sont elles aussi qui les ont évalués dans le cadre de différents essais cliniques. Cette phase d'évaluation a duré plus de dix ans, de 1997 à 2009, date à laquelle les résultats des derniers essais de phase III ont été publiés.

Les vaccins contiennent les deux souches à haut risque que les chercheurs allemands, australiens et américains avaient isolés et à partir desquels ils avaient réussi à produire des VLP avant de déposer des brevets sur leurs découvertes : les HPV 16 et 18. De son côté MedImmune avait entamé des recherches avec les souches à bas risque, le HPV 11 notamment et Merck a décidé d'aller aussi dans cette direction en incluant les HPV 6 et 11, que le public pourrait percevoir comme « un bénéfice immédiat » (*voir chapitre 5*).

Pourquoi ne pas avoir cherché à inclure d'autres génotypes à haut risque dans les vaccins pour assurer une protection maximale ? Les fabricants n'ont jamais directement répondu à cette question : ils ont rappelé le défi technologique qu'avait supposé chaque inclusion supplémentaire d'un autre sérotype⁴⁸ et que mettre sur le marché un vaccin qui protégeait contre les souches responsables de 70 % des cancers du col, c'était déjà remarquable. Mais on

ignore si cette décision a vraiment été prise pour de motifs de faisabilité ou, très pragmatiquement, dans l'idée que même s'il était incomplet, ce vaccin méritait d'être commercialisé parce que cela permettait de tirer pleinement profit, en termes financiers, des brevets licenciés. On n'aura de réponse définitive à cette interrogation que si, d'ici quelques années, ces mêmes firmes débarquent sur le marché avec des vaccins qui ciblent beaucoup plus, voire tous les HPV à haut risque.

Merck et GSK ont donc mené des essais cliniques nécessaires pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de leur vaccin respectif — et ils ont été les seuls. Pour ce faire, les fabricants ont dû se conformer à différentes procédures prévues par la FDA et été contraints de satisfaire à toute une série de critères⁴⁹. Les documents disponibles montrent qu'ils ont notamment dû se mettre d'accord avec les services compétents de l'agence américaine de régulation concernant la définition du critère clinique (*voir ci-dessous*).

En d'autres termes, toutes les données scientifiques dont on dispose sur l'efficacité et la sécurité des vaccins anti-HPV sont le résultat d'essais conduits certes conformément aux procédures en vigueur, mais financés par les fabricants et menés en collaboration avec eux. Il n'existe aucune étude indépendante et il n'y en aura probablement jamais. En effet, aucune institution publique n'est aujourd'hui en mesure de réunir les moyens financiers nécessaires à la conduite d'essais qui permettraient de confirmer ou d'infirmer les résultats obtenus par les fabricants.

Au fait, pourquoi mène-t-on des études cliniques ?

Pour pouvoir prétendre à une autorisation de mise sur le marché (AMM), tout produit pharmaceutique (médicament ou vaccin) doit avoir été évalué dans le cadre d'une série d'essais cliniques. Ces derniers ont été imposés à l'industrie pharmaceutique pour contrôler l'efficacité thérapeutique des nouveaux produits qu'elle voulait mettre sur le marché. Mais les critères et les exigences sont aujourd'hui tels, que seules quelques multinationales sont suffisamment dotées pour pouvoir mener ce genre d'études⁵⁰. Merck et GSK figurent au nombre de ces poids lourds.

« Dans tous les pays, les pouvoirs publics ont, au fil du temps, exigé de l'industrie qu'elle fasse plus d'études de toxicité sur plusieurs espèces animales, plus d'essais cliniques, plus de pharmacovigilance (rapport des accidents et des effets secondaires après la mise sur le marché), et que l'ensemble soit toujours plus rigoureux. Mais dans tous les pays, les pouvoirs publics se sont toujours contentés de vérifier les résultats et les méthodologies utilisées à l'initiative des industriels. Ils demandent régulièrement des études supplémentaires, mais aucun État ne s'est doté d'un appareil indépendant qui lui permettrait de faire ses propres études de manière totalement autonome. » Philippe Pignarre, *Le grand secret de l'industrie pharmaceutique*, La Découverte, Paris, 2003, 2004.

Les essais cliniques sont censés déterminer l'efficacité et l'innocuité du produit. Ils se déroulent selon un schéma prédéfini et articulé en phases, qui doit satisfaire à un certain nombre de standards. Ces derniers spécifient notamment que pour avoir un bon niveau de preuve, un essai portant sur un nouveau

médicament doit être randomisé, contrôlé, en double aveugle et multicentrique. À l'heure actuelle, les vaccins anti-HPV quadrivalent (Gardasil®/Silgard®) et bivalent (Cervarix®) ont été évalués dans des études de phase I, puis de phase II et de phase III.

Les phases, c'est quoi ?

Un essai clinique se déroule en cinq phases : préclinique, I, II, III et IV⁵¹.

- *La phase préclinique* est consacrée à l'étude de la substance, à sa structure, à l'effet sur les cellules et sur l'animal.
- *La phase I* a pour but d'évaluer la tolérance et l'absence d'effets secondaires de la substance chez des sujets le plus souvent volontaires sains, rémunérés. Les groupes étudiés sont le plus souvent de petite taille (20 à 80 participants).
- *La phase II* porte sur des groupes de 20 à 300 participants, son objectif est de déterminer la dose optimale de la substance testée et de contrôler les effets secondaires.
- *La phase III* regroupe une ou plusieurs études comparatives, où dans le cas qui nous occupe, le vaccin a été comparé à un placebo. Ce sont des essais souvent très onéreux, notamment en raison du nombre important de patients qu'ils incluent (plusieurs dizaines de milliers de personnes).
- *La phase IV* ou *post-marketing* est le suivi à long terme censé dépister des effets secondaires rares ou des complications tardives. Pour les vaccins anti-HPV, plusieurs études de phase IV sont annoncées sur le site internet Clinicaltrials.gov.

Certaines sont déjà en phase de recrutement, mais aucune n'est achevée pour l'instant.

« *Randomisé, contrôlé, en double aveugle et multicentrique* »

Dans le cas du vaccin anti-HPV, une étude *randomisée* et *contrôlée* signifie que les participantes recrutées pour ces essais ont été réparties par tirage au sort (*randomisé*) en deux groupes : un groupe a reçu le vaccin et l'autre groupe, dit « de contrôle », un placebo. Ces études ont été réalisées en *double aveugle* car les sujets ignoraient s'ils avaient reçu le vaccin ou le placebo, de même que les investigateurs qui les examinaient pour recueillir les résultats. Enfin ces essais ont été *multicentriques* car ils se sont déroulés simultanément dans plusieurs pays, ce qui est censé limiter des biais de sélection géographique, climatiques et ethniques.

Quels genres de résultats obtient-on ?

En général, les études cliniques de phase III fournissent au moins deux types de résultats, que l'on appelle *per protocole* et en intention de traiter, ce qui signifie que certains participants ont respecté l'ensemble du protocole de l'étude et d'autres non. Cette situation n'a rien d'inhabituel. En effet, une étude de phase III suppose le recrutement de plusieurs milliers de sujets et il est inévitable de découvrir après coup que certains d'entre eux n'ont pas rempli toutes les conditions définies par le protocole de l'étude. Dans le cas de la vaccination anti-HPV, cela peut vouloir dire ne pas avoir reçu les trois injections, par exemple, ou avoir contracté une infection à HPV avant ou pendant les essais.

Le terme *per protocole* définit le groupe de participantes qui a respecté l'ensemble du protocole. Dans le cas des vaccins anti-HPV, ce groupe englobe uniquement des jeunes filles et des femmes qui étaient non porteuses des virus ciblés par les vaccins avant et pendant les essais, et qui ont reçu les trois injections prévues par le protocole (vaccin ou placebo). Le terme « en intention de traiter » s'applique à toutes les femmes qui ont participé aux essais, y compris celles qui étaient déjà porteuses du virus au moment où les essais ont démarré et celles qui n'ont pas reçu la totalité des trois injections (vaccin ou placebo).

Qu'est-ce que les investigateurs devaient réussir à prouver ?

La réponse qui vient spontanément à l'esprit, évidemment, est que les investigateurs devaient réussir à prouver que les vaccins protégeaient contre les cancers du col dus aux HPV 16 et 18, et aussi, dans le cas du Gardasil[®], aux verrues génitales dues aux HPV 6 et 11.

Le problème, c'est que le cancer du col est une affection qui met souvent plus de dix ans à se développer (*voir annexe 1*), ce qui représente un obstacle majeur à la conduite d'essais : dix ans ou plus, c'est très long et mener des essais sur une période pareille serait terriblement onéreux⁵². Par ailleurs, l'apparition d'un cancer du col est précédée par le développement de lésions précancéreuses (CIN, *voir annexe 1*), que la médecine a aujourd'hui les moyens de dépister et de soigner. De fait, si une participante avait présenté une CIN2 ou une CIN3 au cours des essais, l'éthique aurait voulu qu'on la traite dans les

meilleurs délais — il aurait été inacceptable de laisser évoluer la lésion vers un cancer sans intervenir.

Le critère clinique idéal (l'apparition ou non d'un cancer) n'était donc pas praticable. Les investigateurs ont alors décidé d'utiliser un critère de substitution : les CIN2+, c'est à dire les dysplasies de haut grade (CIN2 et CIN3), ainsi que l'adénocarcinome *in situ* (équivalent glandulaire d'une CIN3). Même si les autorités de régulation ont accepté ce critère de substitution comme pertinent, différents observateurs⁵³ ont fait remarquer qu'appliquées au cas de la prévention du cancer du col, les CIN3+ auraient constitué un critère de substitution plus pertinent, car ce sont ces lésions qui ont la plus faible chance de régresser sans traitement (*voir annexe 1*).

De fait, pour savoir si le vaccin permet effectivement de réduire le nombre de nouveaux cas de cancer du col et le nombre de décès liés à cette affection, il faudra attendre au moins jusqu'en 2020, date à laquelle, par exemple, la vaste étude de cohorte menée actuellement en Finlande devrait être achevée⁵⁴.

Nous allons nous pencher sur les résultats qu'ont obtenus les fabricants dans le cadre de leurs essais de phase III (essais FUTURE I et II⁵⁵ pour Merck, et PATRICIA⁵⁶ pour GSK). Celles et ceux qui souhaitent entrer dans les détails de ces études peuvent se référer à l'annexe 2.

Les résultats (1)

Ces essais ont démontré que les vaccins offraient contre les CIN2+ dues aux HPV 16 et 18 une protection de 98 % (Gardasil®) et de 92,9 % (Cervarix®) à

la population *per protocole*. Pour la population en intention de traiter, l'efficacité était de 44 % pour le Gardasil® et de 52,8 % pour le Cervarix®.

Nous synthétisons ici ces résultats :

Protection prophylactique offerte contre les CIN2+ dues aux HPV 16 et 18

Gardasil®

Population *per protocole* : 98 %

Population en intention de traiter : 44 %

Cervarix®

Population *per protocole* : 92,9 %

Population en intention de traiter : 52,8 %

Les déductions

Ces résultats ont permis deux déductions. Premièrement, les produits pouvaient être déclarés très efficaces pour les jeunes femmes qui n'avaient pas encore été en contact avec les HPV 16 et 18, en d'autres termes, les vaccins devaient cibler prioritairement des jeunes filles qui n'avaient pas encore eu de rapports sexuels. Deuxièmement, comme les vaccins avaient aussi démontré une certaine efficacité dans la population en intention de traiter, on pouvait légitimement affirmer qu'il valait la peine de vacciner aussi des femmes plus âgées. La plupart des autorités de santé ont pris en compte ces deux arguments, en recommandant en priorité la vaccination aux jeunes filles vierges et un « rattrapage » pour les jeunes femmes plus âgées.

La communication des fabricants sur les résultats de leurs essais cliniques s'est souvent limitée à citer

ces résultats⁵⁷. Et comme nous le verrons plus loin, cette stratégie d'information a été largement adoptée par le corps médical et les autorités de santé. Pourtant, comme l'ont relevé notamment différents éditoriaux du *New England Journal of Medicine* et de la revue *Gynecologic Oncology*, ainsi que les articles que la revue indépendante *Arznei-Telegramm* a consacrés aux essais cliniques⁵⁸, ces données sur la protection contre les CIN2+ dues aux HPV 16 et 18 ne fournissaient qu'une partie des réponses quant à l'efficacité du vaccin.

Lorsque les fabricants disent que leur vaccin protège à 70 % contre le cancer du col, ils s'appuient en effet sur une déduction : en moyenne mondiale, on retrouve les HPV 16 et 18 que ciblent leurs vaccins dans 70 % des tumeurs du col, donc en protégeant la personne vaccinée contre les HPV 16 et 18, on la protège contre 70 % des cancers du col. Or comme les essais des fabricants portaient sur les CIN2+ et non sur les cancers, et comme en moyenne mondiale on retrouve les HPV 16 et 18 dans 66 % des CIN2/3⁵⁹, on peut en déduire que le vaccin devrait protéger contre 66 % des CIN2+. Les investigateurs ont aussi évalué l'efficacité du vaccin sous cet angle.

Les résultats (2)

Pour ce faire, les investigateurs ont examiné la protection qu'offraient les vaccins contre les CIN2+ dues à tous les HPV. Mais ils se sont manifestement heurtés là à un problème et dans les publications officielles des résultats, ce problème s'exprime par une rétention d'informations de leur part. En d'autres termes, certaines données manquent, pour

le Gardasil® comme pour le Cervarix®, par rapport à la population *per protocole*, alors que cette dernière constitue en principe la population idéale pour la vaccination. Dans les documents que Merck a transmis à la FDA⁶⁰, on trouve certes des résultats pour certains sous-groupes de participantes qui « ressemblent » à la population *per protocole*, mais cette seule ressemblance ne suffit pas à tirer de conclusion probante. Aujourd'hui encore, ces données n'ont pas été rendues publiques. Pour le Cervarix®, les données qui manquent sont celles qui concernent la protection contre les CIN 3+ dues à n'importe quel HPV pour la population *per protocole*.

Voilà ce qu'on trouve dans les parutions officielles des résultats des essais cliniques :

Protection prophylactique contre l'ensemble des CIN 2+ dues à tous les HPV :

Gardasil®

Population *per protocole* : pas de chiffres fournis (**)

Population en intention de traiter : 17 %

Cervarix®

Population *per protocole* : 61,9 %

Population en intention de traiter : 30,4 %

(**) On dispose toutefois de deux indications : dans le texte continu de l'article paru dans le *New England Journal of Medicine*⁶¹, où les auteurs citent une protection de 27 % pour un groupe de participantes qui ressemble à la population *per protocole* ; et dans les documents que la FDA s'est vu remettre, où la protection indiquée pour un autre groupe semblable à la population *per protocole*⁶² est de 14,4 %.

Réactions

La publication des résultats des essais cliniques FUTURE et PATRICIA a suscité surtout des commentaires dithyrambiques et enthousiastes — mais il faut souligner que ces mêmes commentaires se sont limités à citer les résultats obtenus pour la protection offerte par le vaccin contre les CIN 2 + dues aux HPV 16 et 18 (« efficace à presque 100 % »). Cette appréciation extrêmement élogieuse a été le fait de la très grosse majorité des experts, des médecins et, évidemment, des fabricants. Mais d'autres commentateurs ont cherché à comprendre pourquoi la protection des vaccins pour des CIN 2+ dues à n'importe quel HPV se situait pareillement en-deçà des attentes, notamment pour le Gardasil®. Ils ont ainsi avancé différentes hypothèses pour expliquer ces résultats.

La première hypothèse se base sur les grosses lacunes que présentent les données disponibles sur la prévalence des différents HPV dans les CIN 2+. Une étude menée à Barcelone⁶³ auprès de femmes chez lesquelles des CIN 2 et des CIN 3 avaient été diagnostiquées a montré par exemple que les HPV 16 et 18 étaient présents chez 28,2 % et non dans 66 % des lésions. En ciblant les HPV 16 et 18 avant même d'avoir plus de données sur la prévalence des différents HPV à haut risque, on aurait donc mis la charrue avant les bœufs.

Une autre hypothèse est celle du remplacement de sérotypes. Cette possibilité a été évoquée dans différents articles⁶⁴ avant et après⁶⁵ la publication des essais cliniques, mais aussi durant la discussion qui a précédé le vote à la FDA avant l'homologation

du vaccin⁶⁶ : en ciblant seulement deux HPV à haut risque, on prenait le risque de laisser le champ libre à d'autres souches contre lesquelles le vaccin ne protège pas. Cette hypothèse a par exemple conduit la revue *Eurosurveillance* à recommander d'observer tout particulièrement cet aspect dans le cadre de la surveillance post-vaccinale⁶⁷.

L'éventualité du remplacement a également été soulignée par un collectif de médecins français⁶⁸ : dans le cadre d'une analyse intermédiaire de certains résultats de FUTURE I soumis par Merck à la FDA, il est en effet apparu que dans un sous-groupe, les cas de CIN2+ dues aux HPV ciblés par le vaccin étaient plus nombreux dans le groupe vacciné que dans le groupe placebo⁶⁹. Ces résultats sont statistiquement non significatifs pour en tirer des conclusions, car le sous-groupe en question est trop restreint. Mais pour ces praticiens, ils représentaient un signal d'alerte qui aurait mérité des études ultérieures — études qui n'ont jamais été conduites — afin de déterminer si une femme déjà porteuse d'une infection à HPV 16 ou 18 courrait en fait un risque supplémentaire en se faisant vacciner.

Une troisième hypothèse avancée est celle de l'effet protecteur des HPV à bas risque 6 et 11. Le Gardasil® cible en effet aussi ces sérotypes responsables des verrues génitales (condylomes). Ce « plus » a été souvent présenté comme un avantage du produit de Merck par rapport au Cervarix®. Pourtant, comme l'a rappelé *Arznei-Telegramm*, plusieurs études menées à la fin des années 1990⁷⁰ ont conclu à un effet protecteur de ces souches à bas risque contre le cancer du col : parmi les femmes séropositives au HPV 16, le

risque de développer un cancer était plus important chez celles qui étaient négatives pour les HPV 6 et 11. En protégeant les femmes contre deux souches à bas risque, le vaccin de Merck les priverait donc paradoxalement d'une certaine protection contre le cancer du col, c'est-à-dire contre un affection beaucoup plus grave que les verrues génitales.

Le vaccin en vaut-il la peine ?

Sur la base des résultats des essais cliniques, un éditorial du *New England Journal of Medicine*⁷¹ a établi que le risque sur trois ans pour une femme de développer une CIN2 ou une CIN3 liées à tout type de HPV était de 3,6 % pour la population vaccinée et de 4,4 % pour la population non vaccinée. En d'autres termes, notaient les auteurs, cela signifiait « qu'il faudrait vacciner 129 femmes pour prévenir un seul cas de CIN 2, de CIN 3 ou d'adénocarcinome *in situ* sur trois ans. Or si l'on considère les CIN 3 et l'adénocarcinome *in situ* comme le critère le plus pertinent, poursuivaient-ils, les preuves d'une efficacité de la vaccination sont insuffisantes ».

Ce type de « calcul d'épicier » peut sembler mesquin et cynique. Une femme chez laquelle on vient de diagnostiquer une lésion précancéreuse et qui se prépare à subir une conisation, trouvera cette comparabilité déplacée, voire scandaleuse, et c'est parfaitement compréhensible. Mais en termes de santé publique, le « calcul d'épicier » est fondamental. En effet, si la probabilité est faible pour une femme de développer une CIN2+, cela signifie qu'il faudra en vacciner beaucoup si l'on veut réussir à protéger un nombre véritablement significatif de sujets contre

ces lésions. À cela s'ajoutent deux inconnues. D'un côté, faute de données, la plupart des autorités de santé ignorent quelle est la prévalence des infections à HPV dans la population qu'elles vaccinent⁷². D'un autre côté, la vaccination des jeunes filles se fait « à l'aveugle », sans qu'on connaisse leur statut HPV. Conséquence : le nombre de femmes que la vaccination permettra réellement de protéger contre les infections à HPV 16 et 18 est très incertain.

Les autorités de santé des pays industrialisés se sont donc retrouvées face à un problème compliqué lorsqu'il s'est agi pour elles de décider de la prise en charge de ces vaccins⁷³. Dans les limites de leur territoire, la maladie présentait souvent une incidence beaucoup plus faible que dans les pays en développement. Cette incidence réduite impliquait qu'elles disposaient déjà d'un instrument permettant de prévenir cette affection (le dépistage par frottis). Or ledit instrument était encore imparfaitement exploité dans la plupart des pays, et qui plus est, il devait impérativement être maintenu étant donné que le vaccin ne protégeait pas contre toutes les infections à HPV. En d'autres termes, si elles voulaient vacciner, les autorités devaient vacciner massivement tout en maintenant le dépistage — un exercice qui allait coûter énormément d'argent.

Si les vaccins avaient été bon marché, ces différents aspects n'auraient revêtu qu'une importance secondaire. Mais le Gardasil® et le Cervarix® sont les vaccins les plus coûteux jamais mis sur le marché — ils sont dix à onze fois plus chers que le vaccin contre l'hépatite B et que le vaccin contre les méningocoques C, trois fois plus cher que le vaccin contre la

varicelle et presque deux fois plus cher que le vaccin contre les pneumocoques⁷⁴.

Pour déterminer si les systèmes de santé étaient capables de supporter ces coûts, il fallait donc essayer de modéliser l'impact à long terme du vaccin anti-HPV.

Chapitre 4

Faire parler les chiffres : tout dépend qui paye ?

Les études pharmaco-économiques

Pour décider d'inclure la vaccination anti-HPV dans leur calendrier vaccinal et la déclarer remboursable, les autorités de santé se sont appuyées sur des modélisations appelées études pharmaco-économiques. Alors que le rôle des études cliniques est de montrer si le vaccin est efficace et sûr, celui des études pharmaco-économiques est de déterminer si les investissements consentis par le système de santé pour prendre en charge cette même vaccination le sont à bon escient.

Ces instruments sont régulièrement utilisés en santé publique. Alors que l'industrie pharmaceutique espère évidemment voir ses produits inclus dans le catalogue des prestations remboursées, le système de santé évolue quant à lui dans un champ de tension, puisqu'il doit assurer les meilleurs soins possibles à la population avec des moyens financiers limités et donc faire des choix en fonction de différentes priorités — poids de la maladie, mortalité, etc.

Dans le cas de la vaccination anti-HPV, les études pharmaco-économiques devaient indiquer si les bénéfices attendus de la vaccination seraient suffisants pour justifier les coûts qu'elle occasionnerait — une question cruciale étant donné le prix extrêmement élevé des produits. Les bénéfices que les

études pharmaco-économiques devaient évaluer étaient entre autres la réduction attendue du nombre de nouveaux cas de cancer du col et de la mortalité liée à cette affection, les années de vie gagnées par patiente ou encore les coûts que le vaccin permettrait d'économiser puisqu'il devrait permettre d'empêcher l'apparition des lésions du col qui jusqu'ici devaient être traitées, etc.

Malheureusement, il est très difficile de faire ce genre de pronostics, car ces derniers dépendent d'une foule de facteurs pour lesquels on ne dispose souvent d'aucune données, faute d'études primaires. Il est donc fréquent de voir les investigateurs emprunter les données d'autres études menées dans d'autres pays pour les adapter. Ou encore qu'ils interrogent des experts pour connaître la pratique dans tel domaine médical et qu'ils en déduisent leurs propres chiffres ou pourcentages. De fait, une étude pharmaco-économique reste une extrapolation et elle présente toujours des limites.

Différences suivant l'origine du financement

Les études pharmaco-économiques sur lesquelles se sont appuyées les autorités ont été réalisées soit par les fabricants, soit par des instituts indépendants. Pour la Suisse, par exemple, c'est Sanofi Pasteur MSD qui a financé la réalisation de la modélisation. En Autriche, en revanche, Andrea Kdolsky, la ministre de la santé alors en charge, s'est tournée vers un institut d'économie de la santé indépendant, le Ludwig Boltzmann Institut (LBI).

Or si l'on compare les conclusions de l'étude réalisée par Sanofi Pasteur MSD à l'attention des experts suisses⁷⁵ avec le rapport réalisé par les collaborateurs du LBI⁷⁶, on constate une différence de taille. Alors que le rapport financé par Sanofi Pasteur MSD conclut en disant « qu'en termes de coûts de santé directs, la stratégie d'une vaccination anti-HPV peut être considérée comme économiquement avantageuse », le rapport autrichien relève quant à lui que « les pronostics (obtenus) sont bien en-deçà de la réduction attendue de 70 % des cancers du col, qui se basait sur l'hypothèse selon laquelle le vaccin permettrait d'éliminer intégralement ou presque les HPV 16 et 18 que l'on retrouve dans 70 % de l'ensemble des cancers du col ».

Ces conclusions opposées s'expliquent notamment par le fait que les investigateurs n'ont pas utilisé les mêmes méthodes ni les mêmes critères. Alors que l'étude suisse s'est appuyée sur un modèle statique dit de Markov, le LBI a opté pour un modèle dynamique qui reproduit la transmission du virus HPV. L'étude suisse part d'une couverture vaccinale de 90 % et d'une protection à vie, alors que le rapport autrichien postule une protection de 10 ans et une couverture vaccinale de 80 % dans le meilleur des cas. Toutes deux postulent une efficacité du vaccin de 95 % contre le cancer du col lié aux HPV 16 et 18. Tous ces éléments font que les pronostics articulés en fin d'études n'ont tout simplement plus rien à voir — au point qu'on se demande s'ils portent bien sur le même vaccin.

Ainsi, alors que l'étude suisse conclut que la vaccination des jeunes filles de 11 ans couplée au dépis-

tage permettrait de réduire de 62 % le nombre de nouveaux cas de cancer du col et de 62 % de la mortalité liée à ce cancer⁷⁷, le LBI conclut pour un cas de figure comparable, désigné comme *best case* dans l'étude (couverture vaccinales de 80 %, jeunes filles vaccinées dès 12 ans et dépistage): une réduction de 10 % du nombre de nouveaux cas de cancer du col et de 13 % de la mortalité liée à ce cancer.

Les doutes qui subsistent

Bien entendu, les résultats obtenus par le LBI valent uniquement pour l'Autriche et on ne saurait donc en tirer de conclusion pour la réalité helvétique. Le hic, c'est qu'il n'existe pas non plus d'aune intangible permettant d'affirmer que le modèle utilisé pour la Suisse convient mieux à la réalité du pays et de son système de santé.

Par ailleurs, les auteurs du rapport helvétique ont réalisé à la même période d'autres études du même genre pour la Belgique, l'Allemagne, la Grande-Bretagne et l'Italie⁷⁸. Ces études ont été conduites par le même cabinet de consultants lyonnais, st[è]ve consultants, «un cabinet de conseil et d'études spécialisé dans les problématiques de santé»⁷⁹ qui compte dans sa clientèle aussi bien les fabricants de vaccins que des administrations gouvernementales de santé, comme la Haute autorité de santé (HAS) française et l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) en Suisse. Dès lors, on peut légitimement se demander: n'a-t-on pas affaire à un modèle interchangeable conçu de manière à donner des résultats favorables et adapté chaque fois en fonction du contexte? La question reste entière.

Que peut-on conclure de cette première partie? Eh bien qu'à partir du moment où l'industrie pharmaceutique est entrée en scène et a pu disposer des brevets sur la technologie des VLP/L1, c'est elle qui a eu la haute main sur l'ensemble du processus: elle a choisi de ne pas inclure d'autres HPV à haut risque dans les vaccins, elle a géré l'évaluation clinique, et même l'analyse coûts-bénéfices dans certains pays. Or comme nous allons le montrer, elle n'en est pas restée là: c'est elle aussi qui s'est chargée de l'information du public et du corps médical.

II. CRÉER LA DEMANDE

Chapitre 5

Une nouvelle ère du pharma-marketing

Le 8 juin 2006, Merck a obtenu de la FDA l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du Gardasil® pour les États-Unis⁸⁰. Cette date marque le début d'une fabuleuse *success story* commerciale. Le Gardasil® est en effet ce qu'on appelle un *blockbuster* en langage pharma : les analystes estiment qu'il rapporte chaque année plus d'un milliard et demi de dollars à Merck⁸¹. Les ventes ont accusé un recul en 2009, mais pourraient se stabiliser à nouveau étant donné la récente décision de la FDA d'étendre la recommandation du Gardasil® aux garçons et aux jeunes hommes pour prévenir les verrues génitales⁸². Ce vaccin est donc le plus lucratif de tous les temps. En raison de sa qualité exceptionnelle ? Disons plutôt que son extraordinaire succès repose avant tout sur deux piliers : Gardasil® est aussi le vaccin plus cher de tous les temps et avec lui, Merck a inauguré une nouvelle ère du pharma-marketing.

Ce sens de l'innovation publicitaire et du « marketing social » a d'ailleurs valu à la firme de nombreux

prix du secteur pharma entre 2006 et 2008, en plus de toute une série de distinctions prestigieuses pour son innovation médicale⁸³. Gardasil® a ainsi été élu « marque de l'année » 2007⁸⁴ par le magazine *Pharmaceutical Executive* et a raflé avec son fabricant cinq PhAME Awards dans la foulée, puis cinq autres PhAME Awards en 2008⁸⁵. Ce flot d'honneurs s'est accompagné d'innombrables analyses élogieuses et enthousiastes. La prouesse accomplie par Merck a été résumée comme suit dans un article en forme de *laudatio* paru dans *Pharma Executive Magazine* : « avoir réussi à créer un marché à partir de rien »⁸⁶. On ne saurait trouver formulation plus adéquate.

Pourquoi miser sur les vaccins ?

Les vaccins ont longtemps porté l'étiquette de parents pauvres de la recherche-développement de l'industrie pharmaceutique, mais cette tendance s'est clairement inversée depuis le début des années 2000. Aujourd'hui, les grandes firmes misent à nouveau sur la vaccination⁸⁷. Cette dernière est considérée comme un segment dynamique et très lucratif, en termes de carrières médicale et marketing⁸⁸ également. En 2008, le marché mondial des vaccins a généré un chiffre d'affaires de 11,1 milliards de dollars⁸⁹ et les firmes d'attendent à une croissance de 15 à 20 % par année⁹⁰. En 2009, les chiffres mondiaux de ventes de vaccins ont affiché une croissance supérieure à celle des autres prescriptions. Désormais, la vocation des vaccins est de prendre la place des *blockbusters* traditionnels qui voient leurs brevets arriver à leur terme⁹¹.

Les analystes prédisent au secteur une croissance continue jusqu'en 2014 au moins, notamment pour les vaccins à prix «segment supérieur»⁹². Dans les pays émergents comme la Chine et le Brésil, le marché potentiel est colossal et dans les pays riches, en dépit de certaines résistances observées par exemple en Suisse, en Allemagne ou en Autriche, la vaccination jouit de la confiance de la grande majorité de la population, des décideurs politiques et du corps médical⁹³. Enfin, dans ces mêmes pays riches, il est rarissime qu'un vaccin ne finisse pas par être pris en charge par les systèmes d'assurance maladie, car la vaccination est considérée comme un précieux outil de santé publique.

Les vaccins ont donc d'excellentes chances de remporter une vaste adhésion. Pour autant que la demande existe. Et si elle n'existe pas encore, les fabricants sont aujourd'hui prêts à tout faire pour la créer, comme le montre le cas de la vaccination anti-HPV.

Préparer le terrain

Comme on pouvait s'en douter, Merck n'a pas attendu de recevoir son AMM pour préparer le terrain. Selon ses propres dires, le fabricant s'est mis à plancher sur la question en 2001 déjà, date du fameux «You did it!»⁹⁴ triomphant avec lequel les développeurs se seraient congratulés parmi en recevant les résultats intermédiaires des premiers essais cliniques du Gardasil®.

Toujours selon Merck, deux acteurs ont joué un rôle phare dans la mise au point de la stratégie marketing et développement : Eliav Barr, responsable du déve-

loppement clinique du Gardasil®, et Richard Haupt, directeur exécutif des affaires médicales. Le premier s'est concentré sur la conduite des essais cliniques et sur les relais auprès des autorités de santé⁹⁵. Le second a quant à lui coordonné les réflexions et les travaux du groupe de travail HPV, qui de 2001 à 2003 a été chargé de compiler la littérature existante sur le virus et de définir des priorités⁹⁶.

Comme l'a fort pertinemment formulé Eliav Barr, il « faut toujours une bonne raison pour planter une aiguille dans le bras d'une personne en bonne santé »⁹⁷. Le groupe de travail placé sous la houlette de Richard Haupt avait donc pour mission de mettre en évidence toutes ces « bonnes raisons ». Dans la foulée de ces réflexions, les développeurs du vaccin ont été chargés d'ajouter les deux HPV 6 et 11 à bas risque, la protection contre les verrues génitales étant vendue comme « un bénéfice immédiatement perceptible »⁹⁸.

Les leçons de la vaccination contre l'hépatite B

D'après l'enquête de Sheila et David Rothman publiée en juillet 2009 dans la revue *JAMA*⁹⁹, la stratégie de lancement du vaccin anti-HPV montre aussi que chez Merck, les décideurs avaient tiré les leçons de la vaccination contre l'hépatite B aux États-Unis. Lancée en 1982, cette vaccination ciblait au départ uniquement certains groupes à risque. Par ailleurs, à l'époque, Merck n'avait pas présenté son vaccin comme un produit anti-cancer — alors qu'en protégeant contre le virus de l'hépatite B, le vaccin protégeait aussi théoriquement des infections à l'origine des cirrhoses et du cancer du foie.

Les recommandations concernant le vaccin contre l'hépatite B n'ont été révisées que neuf ans plus tard et la vaccination a alors été recommandée pour les enfants en bas-âge. Mais ces recommandations n'ont été définitivement suivies par les pédiatres et la population que quatre ans après, lorsque le Congrès a pris des mesures pour assurer le remboursement de la vaccination, même pour les enfants qui n'avaient pas d'assurance. Il a donc fallu attendre 2002, soit plus de vingt ans, pour que 90 % des enfants américains soient vaccinés contre l'hépatite B.

Pour son vaccin anti-HPV, Merck voulait à tout prix éviter de revivre le même parcours d'obstacles. Le fabricant s'est alors défini quatre priorités : présenter d'emblée le vaccin anti-HPV comme un vaccin anti-cancer, s'assurer en amont de l'appui d'un maximum de sociétés de médecine, éviter à tout prix que le vaccin soit recommandé uniquement pour certains groupes à risque et, surtout, s'assurer qu'il serait déclaré obligatoire et remboursé dans un maximum d'États¹⁰⁰.

La CRO qui tombe à point nommé

Une décision officielle est tombée à point nommé pendant cette phase de préparation : les Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), qui constituent la principale agence gouvernementale en matière de santé publique aux États-Unis, ont décidé en juillet 2003¹⁰¹ d'ajouter le HPV à la liste fédérale officielle des agents carcinogènes. Cette fameuse liste est tout sauf une peccadille administrative. Aux États-Unis, elle est en effet considérée comme la référence officielle en la matière et son impact est inter-

national. Dans la monographie sur le cancer du col publiée en 2005 par le CIRC de l'OMS, on retrouve la même liste. Cette décision qui faisait de certains HPV des « carcinogènes officiels » a donc constitué un signal décisif pour les fabricants, car elle a indirectement officialisé une équation : un vaccin qui cible des HPV à haut risque est aussi un vaccin anti-cancer.

Le problème, c'est que les CDC n'ont pas agi de leur propre chef, mais sur les recommandations d'une entreprise privée : une CRO (*contract research organization*) ou société de recherche sous contrat, appelée Constella Group. Comme l'a montré en 2007 une enquête du *Milwaukee Journal Sentinel*¹⁰², cette CRO avait été chargée par les NIH (National Institutes of Health, par ailleurs co-propriétaires des vaccin anti-HPV!) de préparer un rapport pour la mise à jour de la fameuse liste des carcinogènes. Ce que Constella Group a fait trois mois plus tard, en recommandant notamment d'y inclure certains HPV. Mais Constella Group ne travaillait pas uniquement pour les agences fédérales : elle assumait aussi régulièrement des mandats pour l'industrie pharmaceutique, notamment pour Merck et GSK. Cette double clientèle a constitué son fond de commerce pendant plus de sept ans. Ce qui représente à l'évidence un conflit d'intérêts.

L'affaire Constella est révélatrice d'un phénomène peu connu du public : le rôle grandissant des CRO, aux services desquelles l'industrie pharmaceutique, mais aussi les agences gouvernementales de santé, recourent de plus en plus pour mener des essais cliniques et rédiger des rapports de recherche¹⁰³.

Cette évolution se fait au détriment des institutions publiques académiques¹⁰⁴. Les CRO sont en effet connues pour leur sens du service à la clientèle, leur efficacité et leur rapidité, alors que les institutions académiques sont réputées moins flexibles. Par ailleurs, les CRO sont paradoxalement soumises à moins de contrôles et de contraintes régulatrices que les centres de recherche publics¹⁰⁵. Cette évolution est jugée problématique par de nombreux observateurs qui estiment qu'elle grève l'indépendance de la recherche¹⁰⁶, alors que les CRO contestent cette interprétation et affirment travailler de manière parfaitement indépendante¹⁰⁷.

L'enquête du *Milwaukee Journal Sentinel* a néanmoins révélé un fait qui peut paraître incroyable : les agences fédérales n'avaient jamais demandé à Constella Group sa liste de conflits d'intérêts — tout en lui allouant entre 2000 et 2006 des mandats qui dépassaient chaque année les 25 millions de dollars. Une enquête parlementaire avait été annoncée suite à ces révélations, mais manifestement, les leçons de cette affaire n'ont pas été véritablement tirées, puisqu'aujourd'hui, SRA International, la firme qui a racheté Constella Group en 2007¹⁰⁸, continue de gérer une clientèle à la fois publique et privée. La CRO travaille toujours pour l'industrie pharmaceutique, mais également dans le domaine de la pharmacovigilance pour les CDC. Elle gère notamment leur Vaccine Adverse Reporting System (VAERS)¹⁰⁹ chargé de la surveillance post-marketing des vaccins et de la centralisation des cas d'effets secondaires.

Stratégie multilatérale

1) Prendre le pouls de la population et des prestataires de soins

Dans la (très longue) déclaration de conflits d'intérêts qui figure en annexe des résultats publiés par les investigateurs des essais FUTURE¹¹⁰, on apprend que « l'Université de l'Indiana et Merck & Co ont un accord confidentiel aux termes duquel l'Université est rétribuée sur la base de certains événements décisifs (*landmarks*) concernant le vaccin anti-HPV ».

Cet accord explique peut-être le zèle dont a fait preuve le Dr Gregory D. Zimet, professeur au Département de pédiatrie de la Faculté de médecine de cette même Université, pour prendre à la fois le pouls de la future population cible de la vaccination et celui des soignants (médecins et corps infirmier). Entre 2004 et 2006, ce chercheur, qui a par ailleurs déclaré avoir reçu des fonds de deux compagnies de communication médicales financées par Merck et GSK, a en effet signé ou cosigné au moins neuf publications¹¹¹ qui tournaient toutes autour des mêmes questions : à quelles conditions les parents seraient-ils prêts à faire vacciner leurs filles contre une maladie sexuellement transmissible ? Leur niveau de formation jouerait-il un rôle dans leur décision ? Seraient-ils plutôt enclins à faire vacciner leurs filles contre telle affection ou plutôt contre une autre ? Quelle est l'influence des pédiatres dans ce genre de décision ? Etc, etc. Au fil et à mesure des parutions, l'affection contre laquelle l'éventuel vaccin était censé protéger s'est précisée : dès 2005, le vaccin anti-HPV a été directement désigné.

Gregory D. Zimet n'était pas le seul à publier sur cette thématique. À la même période, d'autres auteurs affiliés aux Universités du Texas, de Californie et à l'Hôpital pédiatrique de Cincinnati ont fait paraître de leur côté ou avec lui des articles qui tournaient tous autour de ces mêmes questions. Citons quelques noms qui reviennent systématiquement : Susan L. Rosenthal, Amy B. Middleman, Anna-Barbara Moscicki et Jessica A. Kahn. Ces chercheuses ont toutes déclaré des conflits d'intérêts avec Merck ou GlaxoSmithKline¹¹². Susan L. Rosenthal et Amy B. Middleman sont membres, comme Georges D. Zimet, de la Society for Adolescence Medicine et ont signé avec lui, trois mois avant que la FDA n'homologue le vaccin, une déclaration¹¹³ qui réclamait l'introduction de la vaccination anti-HPV. Toutes les autres personnes qui ont apposé leur signature à cette prise de position ont elles aussi collaboré avec les fabricants. Et cette même société de médecine a réitéré sa déclaration quatre mois après que le Gardasil® ait reçu son AMM aux États-Unis dans la revue *Journal of Adolescence Health*¹¹⁴.

Ces quelques exemples montrent qu'au niveau des Hautes Ecoles, Merck et GSK disposaient d'un réseau à large échelle, qui travaillait à collecter un maximum de données sur la meilleure manière d'influencer la communauté médicale et les patients pour qu'ils accueillent favorablement la vaccination. Dans la foulée, ces personnes se chargeaient aussi de transmettre « les bonnes infos » aux professionnels de santé. Les données glanées par les investigateurs de terrain ont en effet été doublement mises à profit : pour cerner le futur public cible de la vacci-

nation, mais aussi pour gagner à la cause du vaccin anti-HPV encore d'autres sociétés de médecine.

2) *Sensibiliser les sociétés de médecine*

L'enquête de Sheila et David Rothman¹¹⁵ a révélé que Merck avait alloué des fonds à au moins trois sociétés de médecine pour que leurs membres se chargent de sensibiliser à la thématique du HPV et du cancer du col un public ratissé plutôt large : leurs confrères, le personnel soignant, les étudiants en médecine et les responsables politiques de santé. Ces sociétés, ce sont l'American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP), la Society of Gynecologic Oncology (SGO) et l'American College Health Association (ACHA), dont les organes dirigeants ont vu dans la vaccination anti-HPV une opportunité pour se profiler et s'assurer un financement.

Elles ont ainsi mis sur pied des programmes (« Educate the Educators »¹¹⁶) ou des campagnes (« Physician Education Awareness Campaign ») destinées à sensibiliser le corps médical. Elles ont également monté des bureaux de conférenciers et élaboré des « kits » à l'attention de ces derniers. Ces derniers étaient taillés sur mesure en fonction du public visé, des questions soulevées, etc. Et contenaient des informations qu'il faut bien qualifier d'orientées, car elles rendaient très rarement compte des tous les aspects des infections à HPV, notamment de la prévalence réelle des souches à haut risque dans la population, du rôle déterminant des co-facteurs de risques, ou encore des franges de la population concernées.

3) *Fournir les arguments*

Dans ces kits, le dépistage est appelé « prévention secondaire » et le vaccin « prévention primaire ». Les présentations insinuent que le vaccin anti-HPV a le potentiel d'éradiquer le cancer du col comme le vaccin anti-polio l'a fait avec la polio. Mais surtout, ce matériel pédagogique se caractérise par un usage très sélectif des chiffres. Par exemple, dans le kit de l'ASCCP¹¹⁷, il est bel et bien admis que la mortalité liée au cancer du col est faible aux États-Unis, mais pour préciser aussitôt que, quand même, « 13 femmes en meurent chaque jour », sans oublier que ce cancer « est la deuxième cause de mortalité chez les femmes dans le monde » et qu'il en a « tué 223 000 en 2000 ». On amalgame et on glisse sans prévenir d'une réalité — les États-Unis où 13 femmes meurent chaque jour du cancer du col — vers une autre — la population mondiale avec 223 000 victimes annuelles et le cancer du col comme cause de décès n°2 en raison des ravages que fait l'affection dans les pays en développement qui ne connaissent pas le dépistage.

En plus de présenter (très sélectivement aussi) des résultats d'études encore non publiés, les kits proposaient une batterie de réponses toutes prêtes pour parer aux objections éventuelles, notamment sur la question de la faible incidence de la maladie et de la mortalité en recul, mais aussi du coût du vaccin. Exemple : « Il existe d'autres vaccins pour des maladies peu fréquentes (rotavirus, méningocoques) » ou encore « Certains nouveaux vaccins ne sont pas donnés (*inexpensive*) non plus » — sans préciser lesquels. Enfin, ces kits encourageaient les auditeurs à convaincre les États et les agences fédérales

d'inclure le vaccin dans le calendrier vaccinal et de garantir son remboursement, voire d'organiser des campagnes de vaccination.

Si le kit de l'ASCCP présentait encore quelques nuances, celui de la SGO se contentait de reprendre mot pour mot les affirmations des fabricants. Quant à celui de l'ACHA, il contenait aussi des modèles d'e-mails destinés aux étudiants et aux parents, ainsi que des modèles de communiqués¹¹⁸.

Les chiffres recueillis par l'ASCCP montrent qu'en juillet 2007, la société avait déjà donné des conférences auprès de 11 000 professionnels de santé (médecins et infirmiers), qui ont à leur tour parlé du vaccin autour d'eux en le présentant probablement comme une avancée majeure. Quant à la campagne lancée par la SGO (« Physician Education Awareness Campaign ») et supervisée par un panel lié à Merck, elle s'est chargée de remettre des discours à 24 conférenciers dans 16 États¹¹⁹.

D'après le magazine *Business Week*¹²⁰, Merck et GSK ont également soutenu financièrement d'autres sociétés de médecine dans une perspective de promotion du vaccin anti-HPV : l'American Academy of Family Physicians, la Gynecologic Foundation et l'American College of Obstetricians & Gynecologists. Il y en a eu probablement encore d'autres, et pas seulement aux États-Unis. Une enquête¹²¹ menée en 2007 par le comité de vigilance¹²² (*watchdog*) PRWatch a montré que Merck avait fourni aux sociétés professionnelles de pédiatrie et de médecins généralistes de la documentation, mais aussi des formulaires officiels pour des demandes de remboursement. Enfin, un article d'investigation du *New York Times*¹²³ a articulé

des chiffres: Merck aurait formé des centaines de médecins et d'infirmières pour qu'ils présentent des exposés de 50 minutes à leurs collègues — chaque conférence était rémunérée 4 500 dollars, Merck fournissait le matériel de présentation et les repas.

Parallèlement, les professionnels de santé se sont vu mettre à disposition un site d'information directe sur internet: hvpresource.org¹²⁴, avec publications actualisées et extraits vidéo. Sur ces vidéos, on retrouve notamment les Dr Zimet, Middleman et Moscicki mentionnés plus haut, mais aussi le Dr Diane M. Harper dont nous reparlerons par la suite.

La thématique du vaccin anti-HPV et du cancer du col n'a donc pas émergé parmi les professionnels de santé parce que des publications scientifiques s'étaient mises à faire état de résultats tellement détonants qu'ils ne pouvaient que capter l'attention de l'ensemble du corps médical, mais grâce à un impressionnant appareil de « sensibilisation » fonctionnant tous azimuts, qui a d'emblée servi des informations lacunaires. Les médecins étaient déjà très nombreux à s'être fait une opinion avant même que le vaccin ne soit autorisé sur le marché et que les résultats des études n'aient été publiés. Bref, par leur système des médecins formant d'autres médecins, Merck et GSK ont réussi le tour de force de transformer en quelques mois la vaccination anti-HPV en « cause de santé publique » et à la mettre dans toutes les bouches.

La grande habileté de cette stratégie résidait dans l'effacement complet des fabricants derrière le corps médical: ce n'étaient plus les compagnies qui informaient, mais des professionnels de santé qui en informaient d'autres et qui se chargeaient de convaincre

des politiciens et des décideurs, donnant ainsi un précieux vernis d'indépendance et d'objectivité aux informations distillées.

4) « *Aider les femmes à trouver les mots* »

Merck avait défini assez tôt le public cible de sa vaccination : les (pré)-adolescentes et donc, par extension, leurs parents¹²⁵. Or ce public est compliqué à maints égards, avec d'un côté des enfants qui n'en sont plus tout à fait et cherchent à s'émanciper, de l'autre, des parents souvent inquiets à l'idée de voir leur progéniture démarrer prématurément une vie sexuelle. Par ailleurs, les adolescents vont moins souvent chez le médecin. Mais comme l'avaient montré les différentes enquêtes du Dr Zimet et de ses collègues, les parents continuent de jouer un rôle prépondérant dans les décisions médicales de leurs enfants en pré-adolescence et en adolescence. De plus, l'influence des médecins dans ces mêmes décisions reste considérable.

Le défi était donc de réussir à atteindre les jeunes filles et les parents, en flattant à la fois les velléités d'indépendance des adolescentes et l'attachement qui continuait de les lier à leur parents, mais aussi le rôle protecteur que ces derniers étaient si soucieux de continuer à jouer. Et surtout, il fallait leur donner l'impression que la demande venait d'eux.

Ces axes structurent les campagnes publicitaires que Merck a lancées juste avant et après l'homologation du Gardasil® aux États-Unis. Pour ce faire, le fabricant a recouru aux services d'au moins trois grandes agences de publicité. D'un côté, Edelman, un poids lourd spécialisé dans les campagnes de

santé et dans l'art d'y associer organisations à but non lucratif, ONG, fondations et institutions académiques. De l'autre Rapp Collins, spécialisée dans ce qu'on appelle le marketing intégré, c'est-à-dire internet et les réseaux sociaux comme Facebook et Twitter, qui a étroitement collaboré avec l'agence DDB basée à New York¹²⁶.

Merck et ces publicitaires ont eu l'intelligence d'identifier les bonnes brèches : l'ignorance de la population quant à la fréquence des infections par HPV et l'existence d'un lien entre HPV et cancer du col, mais aussi l'importance des réseaux sociaux sur internet, que des franges de la population toujours plus importantes utilisent comme source d'information.

Une étude conduite peu avant la commercialisation du Gardasil® par l'agence AllPoint Research¹²⁷ avait montré, en effet, que seulement 60 % des femmes avaient entendu parler des HPV et que seulement 52 % d'entre elles connaissaient le lien entre les virus et le cancer du col. Jill Rogers, l'auteure de l'étude, en avait conclu qu'« en matière d'informations aux femmes », la communauté médicale n'avait « pas fait du bon boulot »¹²⁸. Un déficit que Merck s'est empressé de combler pour se poser en acteur « éducatif ».

Chapitre 6

Le temps des campagnes

« *Make the Connection* », « *Make the Commitment* »

En septembre 2005, une première campagne financée par Merck a été lancée par deux organisations à but non lucratif : la Cancer and Research Prevention Foundation (qui recevait des dons de Merck) et le Step Up Women's Network (SUWN), qui détient un très enviable carnet d'adresses de vedettes du show-biz. Cette campagne était intitulée « *Make the Connection* » (Fais le lien) et elle était portée par quelques stars du petit écran, comme Elisabeth Röhm (*Law & Order–New York District*)¹²⁹ ou Beverley Mitchell (*7th Heaven–7 à la maison*), qui invitaient les jeunes filles et les femmes à « faire le lien » entre HPV et cancer du col et à en parler à leurs copines, en allant sur le site maketheconnection.org (aujourd'hui hors service) et en leur offrant un bracelet. De nombreuses stars se sont d'ailleurs affichées sur les tapis rouges pendant cette période avec le fameux bracelet au poignet. La campagne roulait sur plusieurs supports (spots TV, annonces dans les magazines féminins et populaires) et a rencontré un énorme écho : SUWN estime avoir touché environ 563 millions de personnes.

Fin 2005, « *Make the Connection* » a été peu à peu remplacée par « *Make the Commitment* » (Engage-toi), où on encourageait plus précisément les femmes à demander le vaccin anti-HPV à leur médecin si ce

dernier recevait l'AMM de la FDA. Sur un site internet, on invitait aussi les femmes à signer la déclaration suivante :

« Moi (ton nom), je m'engage à parler avec mon professionnel de santé en janvier des moyens dont je dispose pour prévenir le cancer du col, y compris d'effectuer un dépistage régulier du cancer du col. »¹³⁰

« *Tell Someone* »

En même temps, Merck a lancé « *Tell Someone* » (Fais passer le message) à la télévision. Les spots de cette campagne montraient des filles et leurs mamans. La fille, indépendante, forte, mais dans un rapport tendre et complice avec sa maman, et la maman, elle, juste désireuse de « protéger sa fille ». Cette campagne a en réalité été mondiale et adaptée aux différentes législations nationales. Comme internet est le vecteur le moins légiféré, tous les marchés visés par Merck ont eu leur site « *Tell Someone* » taillé sur mesure en fonction de la marge de manœuvre laissée par la législation locale (*voir chapitre 7*).

Aux États-Unis, toujours avant que la FDA ait homologué le vaccin, ces spots ont d'abord montré des actrices qui ouvraient tout grand des bouches incrédules en apprenant quelle était la fréquence des infections à HPV dans la population : « Des millions de personnes sont contaminées ? C'est de la folie ! », puis le logo de Merck apparaissait brièvement avant qu'une voix n'annonce qu'un vaccin était « en cours ». Entre avril et mai 2006, ces spots ont été diffusés plus de mille fois¹³¹.

Inutile de préciser que lorsque la FDA a fini par donner son feu vert six à sept mois plus tard, tout le

monde savait aux États-Unis qu'une menace terrible planait sur des millions de jeunes femmes mais que, fort heureusement, la parade existait, il fallait juste que la FDA... dise oui. Si bien, lorsque celle-ci a fini par homologuer le Gardasil® six mois plus tard, elle a pour ainsi dire enfin ouvert les portes au sauveur.

Merck éduque et c'est bien

Merck s'est donc chargé de l'éducation des masses et cet engagement pédagogique lui a d'ailleurs valu de solides éloges — précisément, et c'est toute l'ironie, de la part de ceux que Merck fustigeait pour « n'avoir pas bien fait leur boulot », à savoir les services de santé et les médias. Georges C. Benjamin, par exemple, directeur de l'American Public Health Association, a déclaré qu'il soutenait la stratégie publicitaire de Merck, parce que « c'est éducatif » : « Je n'ai pas de problème avec le fait qu'ils investissent dans l'information au public et j'aimerais voir davantage l'industrie pharmaceutique faire ce genre (de campagne) sans toujours pousser son produit. »¹³²

Cette stratégie du « je me contente d'informer sans citer de produit » n'est pas nouvelle. Depuis le début des années 2000¹³³, l'industrie pharmaceutique exploite le potentiel du web : en réservant des noms de domaine qui évoquent des maladies et en y plaçant des pages qui fournissent des informations souvent incomplètes (notamment sur les effets secondaires), avant d'indiquer le produit (son produit) susceptible d'aider les patients. La grande nouveauté de « Tell Someone » réside dans la stratégie adoptée : ses initiants ont délibérément choisi de mettre le paquet avant l'AMM pour forcer la

demande au sein du public et augmenter la pression sur les autorités de santé. Selon *Bloomberg News*, rien qu'au cours du premier trimestre 2006, Merck a dépensé 841 000 dollars pour des annonces internet relatives aux HPV¹³⁴ et d'après une récente étude de marketing menée aux États-Unis, la compagnie a investi 86 millions de dollars en 2008, rien que dans la promotion du Gardasil®¹³⁵.

Et la FDA ?

La FDA a-t-elle homologué le Gardasil® en toute indépendance ? Le comité de vigilance CorpWatch a posé la question¹³⁶, relevant que deux membres du comité consultatif VRBPAC (Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee) de la FDA présentaient un conflit d'intérêts au moins apparent, en tant qu'anciens employés de Merck. Le Dr John Boslego, un expert en vaccinologie, était directeur exécutif de la Recherche biologique clinique chez Merck jusqu'en mars 2006, et Alan Shaw¹³⁷ a travaillé au département Vaccine & Biologics Research de la firme jusqu'en mai 2005. Ces deux experts faisaient à l'époque bel et bien partie des membres temporaires votants du comité et ils avaient effectivement déclaré des conflits d'intérêts¹³⁸, mais ils n'ont pas participé au vote décisif, comme le montre le protocole de cette audience. Ce document est très instructif. D'un côté parce qu'il est exemplaire de transparence et montre comment se déroulent ce genre de débats. Par exemple à quel point on y donne «équitablement» la parole aux fabricants. Pendant l'audition du 19 mai 2006 qui a précédé le vote de la FDA, Eliav Barr a par exemple pu répéter en long et en large le

message publicitaire de Merck, sans être interrompu ni repris. Mais le même document montre également que la FDA tenait impérativement à un suivi post-marketing, que certains membres votants étaient préoccupés par un éventuel effet de remplacement de génotypes de HPV et qu'ils ont été nombreux à insister pour que Merck indique clairement que la vaccination ne dispensait pas du dépistage¹³⁹.

D'un autre côté, ce document est aussi révélateur des limites de la transparence. Certes, il est en libre-accès, mais force est de constater que les aspects fondamentaux des débats cités plus haut n'ont pas été communiqués au public. Que le fabricant n'ait pas insisté là-dessus, c'est parfaitement compréhensible d'un point de vue commercial. Que la FDA n'ait pas souligné ces points dans sa communication au grand public ou ne soit pas intervenue plus fermement par la suite pour rectifier ce que les médias diffusaient lorsqu'ils faisaient passer le message de Merck, voilà qui peut sembler plus surprenant, étant donné la mission de l'agence en matière de santé publique.

« One Less » ou l'après-AMM

Une fois l'AMM obtenue, les choses ont continué de s'enchaîner à toute vitesse. Gardasil® a obtenu avec la même rapidité spectaculaire son AMM sur les marchés canadien, australien et européen, tandis qu'aux États-Unis, le dossier poursuivait son avancée frénétique. Un mois après le feu vert de la FDA autorisant la commercialisation du Gardasil®, l'Advisory Committee on Immunizations Practices (ACIP) des CDC délivrait ses recommandations. Et comme

l'écrit le rapport de PRWatch: « Merck a dû avoir l'impression d'avoir gagné au loto lorsque l'ACIP a recommandé une vaccination de routine pour toutes les jeunes filles de 11 et 12 ans, de même que la vaccination de toutes les femmes entre 12 et 26 soit encouragée. »¹⁴⁰

Quelques mois plus tard à peine, Merck lançait sa quatrième campagne « One Less » (Une de moins) qui désignait clairement le Gardasil® par son nom et montrait des groupes de jeunes filles bien décidées à gagner la bataille contre le cancer du col et qui voulaient à tout prix recevoir leurs injections de Gardasil® en clamant: « I want to be one less, one less! O-N-E-L-E-S-S! »¹⁴¹

Les bons relais politiques

Tandis que « One Less » battait son plein, une vingtaine d'États étaient en train de se doter d'une législation sur le vaccin anti-HPV. Le Texas, notamment, s'est fait remarquer par son zèle: contre l'avis de son parti, le gouverneur républicain de cet État, Rick Perry, prévoyait en février 2007 de rendre la vaccination obligatoire pour toutes les écolières de septième année — en clair: les jeunes filles non vaccinées contre le HPV seraient interdites d'école. Une enquête du *Boston Globe* a révélé que lors de sa dernière campagne électorale, ledit gouverneur avait reçu de l'argent du comité d'action politique de Merck¹⁴².

Si la question de l'inclusion du Gardasil® dans les calendriers vaccinaux des différents États et celle de son remboursement ont été si rapidement empoi-

gnées par les législateurs, c'est notamment en raison de l'activisme déployé par certaines organisations à but non lucratif spécialisées dans la mise en réseau du législatif et de l'exécutif.

L'organisation Women in Government (WIG), qui s'engageait pour la cause du HPV depuis 2004 déjà, a surtout retenu l'attention des *watchdogs* comme PharmedWatch¹⁴³, PRWatch¹⁴⁴ ou The Blog that Ate Manhattan¹⁴⁵ qui l'ont désignée comme «le cheval de Troie de Merck». PRWatch a notamment relevé que si WIG avait toujours reçu des dons d'au moins vingt entreprises pharmaceutiques, entre 2004 et 2006, Merck, GSK et Digene (qui fournit des tests pour le typage de HPV) lui avaient versé un montant constant.

WIG a donc mis les bouchées doubles pour promouvoir le vaccin auprès des parlementaires et des décideurs, notamment en organisant des conférences préparées par le Dr Diane M. Harper, qui à l'époque supervisait aussi certains essais de Phase II et III pour Merck. L'ardeur de WIG était telle qu'elle a fini par mettre mal à l'aise certains membres, comme une députée démocrate du Maine qui a déclaré : «Le problème, ce n'est pas que le vaccin soit mauvais, mais que l'agenda public ait été complètement dicté par le fabricant.»¹⁴⁶ Mais il n'y a pas eu que WIG : d'autres organisations comme la National Foundation for Women Legislators, la NSCL Foundation et l'American Legislative Exchange Council ont procédé à l'identique¹⁴⁷.

Lorsque l'affaire du gouverneur du Texas a éclaté en février 2007, Merck a alors déclaré publiquement son retrait de toute activité de lobbying pour le

Gardasil®¹⁴⁸ — reconnaissant indirectement que la compagnie avait été très active jusque là.

Le vaccin politique

Au printemps 2007, le débat a commencé à s'orienter sur les réticences de certains milieux religieux et conservateurs par rapport à la vaccination, au motif que cette dernière incitait les jeunes à avancer l'âge de leurs premiers rapports sexuels et « encourageait la promiscuité ».

À y regarder de plus près, ce qui a été présenté par les médias et les communiqués de presse de Merck comme une « embûche de taille » dans l'avancée victorieuse du Gardasil® s'est avéré en réalité du pain béni. Les citoyens qui s'estimaient libéraux et non conservateurs se sont en effet mis à interpréter l'opposition à la vaccination comme une expression typique d'esprits bornés et obscurantistes, animés de motifs religieux et guidés par la peur. Corollaire: certaines franges de la population se sont mises à soutenir ouvertement le vaccin rien que parce que la droite religieuse était contre¹⁴⁹. Du coup, le Gardasil® a gagné encore une aura éclairée, féministe et s'est définitivement intronisé lui-même comme le premier vaccin contre le cancer qui prenait enfin en compte la santé des femmes, trop souvent parent pauvre de la recherche.

Pour les fabricants, cette nouvelle coloration politique de la vaccination a eu un autre effet extrêmement favorable: elle a contribué à discréditer les scientifiques et les médecins qui avaient des doutes quant à son utilité et dénonçaient avant tout la précipitation qui l'accompagnait.

Relevons enfin que grâce à cette dimension « éthique », la cherté du Gardasil® a du coup cessé de représenter un véritable obstacle : au contraire, son coût prohibitif a presque contraint les collectivités publiques (assurances maladie ou programmes gouvernementaux) à prendre en charge le vaccin — sous peine de se voir reprocher un comportement non éthique en privant les plus démunis.

Initiatives pseudo-citoyennes

Si le fabricant a cessé d'utiliser des ressorts parlementaires, il n'en a pas pour autant renoncé à exploiter jusqu'au bout le filon des initiatives citoyennes et autres « mouvements civiques », notamment sur internet. Au cours des trois dernières années, Merck, GSK et Sanofi Pasteur MSD ont ainsi sponsorisé de par le monde une kyrielle d'associations de patientes, de « Partenariats », d'« Initiatives » ou de « Coalition »¹⁵⁰ contre le cancer du col, qui réclamaient sur le mode de la protestation l'accès gratuit au vaccin pour toutes les femmes comme on réclame le droit à l'eau potable. Le vaccin anti-HPV est aussi sur Twitter¹⁵¹ et Facebook¹⁵². L'internet a donc été inondé des mêmes chiffres, des mêmes affirmations et des mêmes pourcentages que ceux qui figurent sur les dépliants publicitaires des fabricants et dans leurs spots TV. À la différence que sur le web, ces données gagnaient un côté « non publicitaire et spontané » et renforçaient l'impression de phénoménale unanimité sur l'urgence d'une politique publique de la vaccination contre le HPV avec, surtout, l'absolue nécessité de son remboursement, au moins partiel.

Avec son *hype* autour du vaccin anti-HPV, Merck a joué un fantastique et coûteux coup de poker. Mais

qui lui a rapporté gros. Il est probable aussi que le fabricant n'avait pas le choix : au moment du lancement de « Make the connection », Merck avait le dos au mur et le Gardasil® se profilait comme *la* planche de salut. Le scandale du Vioxx® battait son plein et les procès pleuvaient. Merck avait grandement besoin de redorer son image et d'une réussite commerciale. C'est aujourd'hui chose faite.

Et GSK, dans tout ça ?

Dans de nombreux marchés, surtout aux États-Unis, Merck jouit d'une avance très importante sur son concurrent. Le Gardasil® y a obtenu son AMM trois ans avant le Cervarix®. Dans l'Union européenne, le Cervarix® a aussi mis du temps à obtenir son AMM, puisqu'elle ne lui a été accordée qu'un an après. En Suisse, il n'est toujours pas homologué. Mais le désavantage est moins net qu'il n'y paraît. D'abord, GSK touche des royalties sur chaque dose de vaccin vendue par Merck, comme nous l'avons montré. De plus, GSK a gagné d'importants marchés, comme la Grande-Bretagne¹⁵³ et les Pays-Bas¹⁵⁴, où il est le produit sélectionné pour les campagnes nationales de vaccination. Le Cervarix® a également devancé le Gardasil® au Japon¹⁵⁵, considéré comme le deuxième marché mondial après les États-Unis et où Merck est toujours en attente d'AMM. Enfin, la plupart des controverses et des enquêtes qui ont porté sur le vaccin et ont été relayées par la blogosphère se sont concentrées sur le produit et l'acteur le plus visibles, à savoir Gardasil® et Merck.

Le cas du Dr Harper

Les journalistes américains ont commencé à jeter un regard critique sur le Gardasil® en 2007. Or on est frappé de constater que ces premières enquêtes réalisées aux États-Unis, et parfois relayées en Europe, avaient presque toutes un point commun : elles citaient le Dr Diane M. Harper¹⁵⁶. Dans ces articles, cette dernière était présentée comme une « spécialiste du HPV qui a dirigé les essais cliniques des fabricants » et elle se montrait extrêmement critique par rapport aux campagnes de vaccination anti-HPV. En d'autres termes, les journalistes ont commencé à mener l'enquête sur le vaccin lorsque cette chercheuse s'est mise à critiquer publiquement le produit de Merck. Que les médias aient accordé du poids à ses propos s'explique aisément : Diane M. Harper est une chercheuse qui a travaillé pour Merck comme pour GSK en tant qu'investigateur principal pour les essais cliniques conduits sur les deux vaccins, elle représentait donc une source de première main. Elle était l'experte qui connaissait bien le bateau, et elle était fiable et crédible, parce qu'elle l'avait quitté.

Mais pourquoi ce revirement ? Pourquoi Diane Harper s'est-elle mise tout à coup au printemps 2007 à dénoncer dans les médias généralistes « les essais à grande échelle » que constituait la vaccination de masse ou encore l'« absurdité de vacciner des petites filles »¹⁵⁷ au motif que le vaccin n'avait pas été testé cliniquement sur cette classe d'âge ? Sa position était d'autant plus surprenante qu'auparavant, cette chercheuse s'était beaucoup engagée pour la vaccination anti-HPV avec force conférences (financées par les fabricants) aux États-Unis et dans le monde entier¹⁵⁸. Par ailleurs, à l'époque comme aujourd'hui,

elle était membre également de plusieurs sociétés de médecine qui avaient reçu de l'argent des fabricants pour « éduquer » leurs confères.

Aux journalistes qui l'ont interrogée sur ses motivations, la Dr Harper a affirmé avoir tenté en vain « de se faire entendre chez Merck »¹⁵⁹, d'où son appel à l'opinion publique. Ce qu'elle a systématiquement omis de signaler, c'est qu'en réalité, elle n'avait pas vraiment quitté le bateau. Dans ses publications scientifiques, cette chercheuse continue en effet de souligner l'efficacité des vaccins¹⁶⁰ — un élément qu'elle ne précise jamais lorsqu'elle intervient dans la presse généraliste. De la même manière, elle ne mentionne jamais le fait qu'elle a été rémunérée par les fabricants pour ses travaux sur le vaccin et qu'elle continue de l'être au moins par GSK, au titre d'investigateur principal sur un site (*site PI*). Enfin, on est frappé de constater que Diane Harper fustige volontiers le Gardasil®, mais pas le Cervarix® de GSK, alors que ce dernier vise exactement le même public et les mêmes marchés. On attend donc toujours que la Dr Harper cherche avec la même obstination à se faire entendre auprès des dirigeants de GSK. Et tant qu'elle ne l'aura pas fait, on ne pourra s'empêcher de nourrir un certain soupçon.

Des États-Unis à l'Europe

Tout cela s'est passé aux États-Unis, mais le schéma a été similaire au Canada et en Europe. À la différence que d'un côté, Merck n'a pas eu besoin de mettre pareillement le paquet, étant donné que les communautés médicales du monde entier suivent de près ce qui se passe aux États-Unis. De l'autre, la firme a dû s'adapter, notamment à certaines législa-

tions beaucoup plus restrictives en matière de publicité pour les médicaments. Mais les leviers actionnés ont été les mêmes et c'est Eliav Barr aussi qui « a assuré l'autorisation de mise sur le marché accélérée auprès de l'Agence européenne des médicaments EMA (European Medicines Agency) et s'est occupé des discussions avec les agences régulatrices »¹⁶¹. Apparemment avec succès, étant donné que le Gardasil® a bénéficié, en Europe aussi, d'une procédure accélérée pour son AMM en dépit des bases scientifiques très minces dont disposaient en 2006 les autorités de régulation, comme l'a fait remarquer le P^r Heinz-Harald Abholz de la Clinique universitaire de Düsseldorf :

« De nombreux éléments ayant conduit à l'homologation du "vaccin contre le cancer du col de l'utérus" sont surprenants : ainsi, on ne dispose pas d'une seule étude *publiée* (phase III) sur ses bénéfices cliniques ; tout ce que l'on a, ce sont des descriptions du fabricant et des *abstracts* présentés dans le cadre de congrès sur deux études de phase III non publiées. Or ces *abstracts* présentés en conférences ne sont pas pris au sérieux par la communauté scientifique, du fait que seule une fraction de ce qui y figure sera publiée par la suite ou confirmée dans des publications ultérieures. Par ailleurs, on dispose uniquement de deux études de phase II, c'est-à-dire d'études portant sur l'immunogénicité, et non sur les bénéfices cliniques.

En principe, en Allemagne, aucune autorisation de mise sur le marché n'est accordée à un traitement sur une base scientifique de ce genre. Or (...) lorsque l'autorisation porte sur des traitements prophylactiques, comme c'est le cas des vaccins, les critères appliqués sont encore plus stricts : le processus d'homologation [du vaccin anti-HPV] est donc tout à fait inhabituel (...)

—notamment parce que dans le cas présent, il n'est pas question d'un problème de santé d'une ampleur notable ou qui exigerait que l'on trouve une solution dans les meilleurs délais. »¹⁶²

D'autre part, les scientifiques qui avaient été particulièrement actifs dans la promotion du Gardasil® n'ont pas limité leur action au territoire américain. Ils ont continué de s'exprimer et se retrouvent régulièrement, aujourd'hui encore, dans le cadre de congrès européens financés par les fabricants, notamment à EUROGIN¹⁶³. Or les listes des participants aux éditions 2007 et 2008 de ce congrès montrent que les experts consultés par les autorités de santé publique des différents pays européens fréquentent eux aussi ces manifestations et donc les acteurs-clé du succès commercial de la vaccination. En d'autres termes, l'influence de ces experts ne se limite pas aux États-Unis et à la communauté scientifique : en réalité, elle touche aussi les décideurs européens et du monde entier.

Ce sont donc toujours les mêmes acteurs que l'on retrouve. Parce que ces personnes sont des références, des experts dans le domaine des HPV et de la vaccination ? Probablement. Mais ces experts ne sont pas indépendants et de fait, étant donné leurs conflits d'intérêts, il devrait peser sur eux un fort soupçon. Le malaise est donc là. Et comme nous allons le montrer au cours des pages suivantes, l'examen attentif des procédures qui ont concrètement conduit dans ces mêmes pays au remboursement du vaccin ne fait que le renforcer.

III. MESURER L'IMPACT RÉEL — AUX FRAIS DE LA COLLECTIVITÉ

Aux États-Unis, les fabricants ont réussi à transformer la vaccination anti-HPV en cause de santé publique pour pays riches. Cette stratégie leur a permis de gagner une pléthore d'alliés, car elle donnait à ces personnes le sentiment qu'en soutenant cette vaccination, elles soutenaient non un produit, mais une avancée qui rétablissait enfin un peu de justice pour les femmes, longtemps restées parents pauvres de la recherche-développement.

L'intelligence de ce dispositif s'est avérée triple : en dissimulant leurs objectifs commerciaux derrière une préoccupation de santé publique, les fabricants ont rendu la cause de la vaccination anti-HPV recevable et défendable pour des personnes qui en temps normal méprisent et condamnent les ambitions commerciales de l'industrie pharmaceutique. Par là même, la traversée de l'Atlantique pour gagner le Vieux Continent et ses systèmes d'assurances maladie d'inspiration beaucoup plus sociale s'est faite sans le moindre encombre. Fait plus remarquable encore, cette stratégie est apparue à la fois si désintéressée et si efficace que même les personnes les plus hostiles au mercantilisme se la sont appropriée et ont commencé à militer pour la vaccination anti-HPV en piochant dans les arguments que leur servaient les fabricants.

En présentant dans leurs pays respectifs la vaccination comme une avancée dont le remboursement ne pouvait qu'aller de soi, ces alliés ont donc adopté au nom de la santé publique la stratégie mise au point par les firmes — souvent des mois avant même que le produit ne soit homologué sur leur propre marché. Comme le montrent nos recherches sur les exemples allemand, français et suisse, l'industrie pharmaceutique a trouvé en Europe des alliés à trois niveaux : dans les médias, dans le corps médical, mais aussi parmi les experts qui occupent des positions-clé au sein des systèmes de santé.

Chapitre 7

Une presse qui se couche ?

En Allemagne, en France et en Suisse, le vaccin anti-HPV a été implanté entre fin 2006 et début 2008. Ce processus a impliqué plusieurs étapes : autorisations de mise sur le marché (AMM), recommandations officielles par les comités d'experts chargés d'évaluer le vaccin à l'attention des autorités de santé, et enfin décisions de remboursement. Les choses sont allées particulièrement vite en Allemagne et en France, un peu plus lentement en Suisse. Dans les trois pays, le Gardasil® de Sanofi Pasteur MSD est aujourd'hui recommandé et remboursé. Le Cervarix® est recommandé et remboursé en Allemagne¹⁶⁴. En France, il est remboursé, mais pas recommandé — les autorités ont officiellement donné la préférence au Gardasil®¹⁶⁵. En Suisse, le produit de GSK n'a toujours pas obtenu d'AMM.

Hétérogénéité européenne

En matière de décisions de santé, le contexte européen présente une grande hétérogénéité, même si pour les médicaments soumis à une procédure centralisée d'autorisation comme les vaccins¹⁶⁶, l'Agence européenne des médicaments EMEA (European Medicines Evaluation Agency) délivre des AMM valables sur l'ensemble du territoire de l'Union européenne. En définitive, ce sont en effet les agences nationales compétentes qui se chargent des recommandations et les décisions d'un éventuel

remboursement des spécialités. Ces décisions relèvent dans chaque pays d'autorités particulières et se prennent selon des procédures spécifiques.

En France, le Comité technique des vaccinations (CTV) et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CFSHP) dont il dépend présentent conjointement des recommandations, puis le dossier est transmis à la Haute autorité de santé (HAS) qui par le biais de la Commission de la transparence se prononce sur le service médical rendu, mais c'est en dernière instance le Ministère de la santé qui décide d'un remboursement.

En Allemagne, depuis la réforme de santé du 1^{er} avril 2007¹⁶⁷, tous les vaccins recommandés par la STIKO (Ständige Impfkommision) du Robert Koch Institut sont automatiquement remboursés, pour autant que le G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss — Comité fédéral commun¹⁶⁸) et le Ministère fédéral de la santé (BMG) les aient confirmés.

En Suisse, on observe également un partage des compétences entre les instances fédérales et cantonales : la Suisse ne reprend pas telles quelles les AMM délivrées par l'EMA, mais son institut de régulation Swissmedic procède à ses propres évaluations, la décision du remboursement éventuel d'une spécialité se prend à Berne également après recommandations de plusieurs commissions fédérales extra-parlementaires¹⁶⁹ et de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP). En revanche, le mode d'exécution du cadre défini au plan fédéral reste du ressort des cantons.

Marge(s) de manœuvre pour la pub

Nous avons vu qu'aux États-Unis, Merck avait surtout misé sur la publicité « éducative » pour informer le public. Cette stratégie n'a pas pu être reprise telle quelle en Europe : la publicité pour les médicaments qui ne sont pas en vente libre est en effet interdite dans l'Union européenne et en Suisse¹⁷⁰, exception faite du Code de la santé publique français qui autorise la diffusion de spots TV pour les vaccins¹⁷¹. Ces différences tant légales qu'administratives contraignent de manière générale les fabricants de médicaments à adapter leur communication en fonction de chaque contexte. La commercialisation du Gardasil® n'a pas fait exception.

En France, une campagne de spots dans le même esprit que « Tell Someone » avant-AMM américaine a été mise sur pied : elle visait les adolescentes et les mères, on y parlait d'un « virus à l'origine du cancer du col de l'utérus » pouvant toucher « toutes les femmes », du fait qu'« il existe un vaccin » et les téléspectatrices étaient invitées à « en parler avec leur médecin »¹⁷². Ces spots qui ne mentionnaient pas le nom du vaccin ont été diffusés sur les chaînes publiques et privées, puis au cinéma¹⁷³. La campagne a été très remarquée, au point d'ailleurs de pousser certains députés au Sénat à déposer une proposition de loi visant la suppression de la publicité pour les vaccins auprès du public¹⁷⁴. Les députés reprochaient notamment à ces spots de jouer « sur la peur et la culpabilité des parents vis-à-vis de leurs enfants ».

En Allemagne, les fabricants ont contourné l'interdiction de publicité des médicaments : ce sont

l'association Zervita et la Croix-Verte allemande (Deutsches Grünes Kreuz), toutes deux sponsorisées par le fabricant¹⁷⁵, qui se sont chargées d'évoquer le cancer du col via des spots TV qui ont été diffusés sur les chaînes privées. Le spot de Zervita¹⁷⁶ s'adressait clairement aux adolescentes : l'ambiance était menaçante, on y voyait mourir des jeunes filles les unes après les autres pour arriver au chiffre de 1700 (le nombre de victimes que le cancer du col fait chaque année en Allemagne), avant de découvrir une chanteuse pop qui invitait les adolescentes « à se prendre en main et à en parler à leur médecin ». Le spot de la Croix-Verte allemande¹⁷⁷ s'adressait lui aux mères, avec la célébrité Janine Joop qui recommandait aux autres mamans soucieuses de protéger leur « bébé devenu femme » et « d'en parler à leur médecin ».

En Suisse, on aurait pu imaginer une stratégie analogue à celle utilisée en Allemagne¹⁷⁸. Mais le marché helvétique est beaucoup plus petit, trilingue de surcroît. Par ailleurs, la télévision y joue un rôle nettement moins important : seuls 18 % des dépenses publicitaires vont à la télévision, contre 44 % en Allemagne, ce qui vaut d'ailleurs à la Suisse une réputation de pays « sous-développé »¹⁷⁹ en matière de pub TV. S'il est donc un État où il était a priori exclu pour Sanofi Pasteur MSD d'appliquer la recette mise au point par Merck pour le marché américain, c'était bien celui-là. Pourtant, le public helvétique était probablement aussi ignorant que celui des États-Unis sur la question des infections à HPV et du lien entre ces infections et le cancer du col¹⁸⁰. Il y avait donc du pain sur la planche si l'on voulait « sensibiliser » efficacement.

Sensibiliser... sans pub ?

Sanofi Pasteur MSD a mandaté en Suisse l'agence zurichoise de relations publiques Balanx. Cette dernière a notamment géré le site tellsomeone.ch, en se dissimulant jusqu'au printemps 2008 (date où le remboursement du vaccin a été entériné) derrière un « Forum pour la prévention des infections à HPV ». Depuis, Sanofi Pasteur MSD est ouvertement déclarée sur le site. Balanx a également recruté Karina Berger, organisatrice du concours Miss Suisse, pour être l'« ambassadrice de la vaccination contre le cancer du col »¹⁸¹. Le magazine alémanique *Schweizer Illustrierte* lui a largement donné la parole dans un entretien où Karina Berger parlait de sa fille âgée de 13 ans, qui allait « se faire vacciner contre le cancer du col de l'utérus »¹⁸².

Quelques mois plus tard, c'est la patineuse Sarah Meier qui est venue clamer dans un article de *Gesundheit-Sprechstunde*¹⁸³ « mon corps est mon capital » et raconter que pour le protéger, elle s'était fait vacciner « contre le cancer du col de l'utérus » — même si, à 24 ans, Sarah Meier ne fait plus partie du groupe que cible le vaccin. Balanx a également placé quelques communiqués, notamment dans la presse locale gratuite et sur des sites internet de vulgarisation médicale.

Mais hormis ces interventions sporadiques plutôt cousues de fil blanc, on a l'impression lorsqu'on considère le paysage de l'information helvétique entre 2005 et 2009, que la sensibilisation à la problématique du HPV a été assurée par des responsables du système de santé et les médias généralistes, c'est-

à-dire par des acteurs a priori neutres et crédibles, puisque ces derniers sont censés être indépendants de l'industrie pharmaceutique. Il n'y a pas eu non plus de campagne d'annonces ou d'affichage payée par le fabricant. Il faut toutefois relever que lorsque l'industrie pharmaceutique n'a pas accès au vecteur de la pub, la probabilité qu'elle cherche à exercer une influence sur les décideurs et la presse augmente aussi.

La Suisse, un cas d'école

La Suisse représente donc un cas de figure intéressant pour se faire une idée de l'influence de l'industrie pharmaceutique sur les médias et les décideurs. Nous allons l'examiner de plus près en nous demandant si les journalistes, les politiciens et les acteurs de santé publique helvétiques étaient conscients de cette situation. Ont-ils su rester sur leurs gardes ? Les citoyens suisses ont-ils été correctement informés ?

Suisse : le rappel des faits

En novembre 2006, le Gardasil® a été homologué par Swissmedic et autorisé de vente en Suisse dès janvier 2007. Dans la foulée, la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) a nommé un groupe de travail « vaccination HPV » de 16 membres, dont 9 étaient des experts externes à la CFV. Ce groupe de travail a fourni un rapport et sur cette base, la CFV a rendu ses recommandations en avril 2007¹⁸⁴.

En novembre 2007, Pascal Couchepin, à l'époque chef du Département fédéral de l'intérieur et donc en charge de la santé, a annoncé que la vaccination serait prise en charge par l'assurance de base pour les jeunes filles de 11 à 14 ans (vaccination de base) et de 15 à 19 ans (vaccination de rattrapage), mais uniquement si elle se faisait dans le cadre de programmes cantonaux de vaccination et à la condition que les cantons négocient en amont un meilleur prix avec le fabricant¹⁸⁵.

Les autorités valaisannes et genevoises avaient déjà devancé cette décision en choisissant dès septembre 2007 d'offrir la vaccination aux adolescentes de leur canton respectif. Elles ont été rapidement suivies par leurs homologues de Bâle-Campagne. Les négociations entre Sanofi Pasteur MSD, la Conférence suisse des directrices et directeurs cantonaux de la santé (CDS) et Santésuisse (organisation faîtière des assureurs-maladie) ont fini par aboutir en mars 2008. À la rentrée scolaire de la même année, presque tous les programmes cantonaux étaient en place.

La presse

Pour évaluer la qualité des informations dispensées par la presse helvétique, nous avons passé en revue les articles consacrés au vaccin anti-HPV et au

cancer du col, parus entre 2005 et 2009 dans les titres généralistes romands et alémaniques¹⁸⁶. Dans leur très grande majorité, ces contributions rebondissent sur des événements d'actualité: AMM de la FDA, homologation de Swissmedic, recommandations de la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV), initiatives de certaines autorités cantonales, inclusion de la vaccination dans la liste des prestations remboursées, mise en place des programmes cantonaux de vaccination, etc. On y trouve aussi toute une série de chiffres, de pourcentages et de données par rapport à la fréquence des infections à HPV, des lésions précancéreuses et des cancers du col, de la mortalité liée à cette affection, mais aussi de l'efficacité du vaccin et de son rapport coûts-bénéfices. Enfin, ces contributions relaient des propos d'experts qui s'expriment sur la vaccination et certaines décisions politiques.

Nous avons examiné ce corpus à l'aune de six critères:

1. informations sur l'histoire naturelle du cancer du col, sur son incidence et la mortalité qui lui est associée en Suisse
2. informations fournies sur les essais cliniques
3. informations véhiculées par les experts cités
4. informations sur les enjeux de la vaccination
5. informations sur les procédures liées à la décision de remboursement de la vaccination
6. informations sur les opposants à la vaccination et leurs arguments

Comme nous l'avons dit plus haut, la population helvétique savait probablement très peu de choses

sur les infections à HPV avant l'arrivée du vaccin sur le marché. Même si en Suisse, les femmes sont nombreuses à effectuer des frottis réguliers, selon la Commission fédérale pour les vaccinations, seule la moitié d'entre elles sont suivies correctement¹⁸⁷. Les journalistes ne pouvaient donc pas partir du principe que cette problématique était bien connue de la population et endossaient de fait une responsabilité importante — la première source d'information du grand public, c'était ce qu'ils publiaient. Or force est de constater que dans leur majorité, les médias n'ont pas été à la hauteur de la tâche.

1) Informations fournies sur l'histoire naturelle du cancer du col, sur son incidence et la mortalité qui lui est associée

Les articles ont été nombreux à mélanger différents aspects de l'épidémiologie et de l'histoire naturelle du cancer du col, en juxtaposant de manière non différenciée les chiffres sur les infections à HPV, sur la mortalité et sur les lésions précancéreuses. Ces énumérations visaient manifestement à démontrer la gravité et l'ampleur « méconnues » des problèmes de santé liés au HPV. Malheureusement, nombre d'entre elles péchaient par inexactitude, à l'instar de l'exemple ci-dessous :

« Chaque année, en Suisse, 340 femmes développent un cancer du col de l'utérus. 5000 ont des lésions précancéreuses nécessitant un traitement chirurgical, et 90 en décèdent. (...) les HPV posent un problème de santé publique puisque 70 % des femmes sont infectées au cours de leur vie. », *Le Temps*, 30.03.2007

Cette affirmation amalgame une donnée correcte, une extrapolation et un point de vue : à l'époque où

l'article a été publié, selon les statistiques disponibles, ce n'étaient pas 340 femmes qui développaient en moyenne annuelle le cancer du col, mais 317¹⁸⁸. Quant au chiffre de 5000 lésions précancéreuses par an, il résulte d'extrapolations¹⁸⁹. Enfin, l'affirmation selon laquelle le cancer du col est un problème de santé publique est discutable, dans la mesure où la Suisse est un pays qui dispose déjà d'un instrument de prévention encore sous-exploité¹⁹⁰ étant donné que le dépistage y est opportuniste et non systématique. Certes, on pourrait dire: 340 ou 317, quelle importance? 5000 ou 3000, quelle différence? Ce sont toujours des victimes de trop. C'est vrai. Mais pourquoi ne pas faire un travail d'information diligent, avancer des chiffres corrects et préciser d'où ils sortent?

De manière plus générale, le mode argumentaire du « fourre-tout » n'est pas sans rappeler la stratégie alarmiste adoptée aux États-Unis par le fabricant, telle que nous l'avons décrite au chapitre précédent. De la part de professionnels indépendants (ce que les journalistes sont censés être), on aurait été en droit d'attendre une information moins chaotique et plus différenciée. Ce parallélisme pose donc une question: où les journalistes ont-ils obtenu leurs informations? La question reste sans réponses dans la plupart des cas, faute de références et de sources. Ce point est d'autant plus problématique que les articles de presse qui ne comportaient pas de données et de chiffres approximatifs, voire carrément faux, sont restés l'exception, comme le montre la série d'exemples que les lecteurs désireux d'en apprendre davantage trouveront à l'annexe 3.

2) Informations fournies sur les essais cliniques

L'efficacité des vaccins a été systématiquement présentée comme étant «de 100 %» sans précision ni mise en perspective. Quant aux éléments-clé factuels des études, ils étaient souvent approximatifs, inexacts ou totalement fantaisistes: le nombre de participantes aux essais cliniques a varié au gré des titres de 10 000 à 60 000 femmes¹⁹¹. Rien n'a été dit sur la méthodologie des études, la classe d'âge recrutée (qui n'était pas la même que celle que cible la vaccination), etc.

Le caractère très lacunaire des informations distillées par la presse à ce sujet donne l'impression que les journalistes n'ont pas vérifié les éléments qu'on leur transmettait. À l'évidence, aucun d'entre eux n'a pris connaissance des études publiées pour s'assurer de l'exactitude des chiffres et pourcentages articulés par les experts ou les communiqués des fabricants. De plus, lorsque les résultats de FUTURE II ont été enfin publiés au printemps 2007, aucun média n'a rendu compte de leurs résultats, ni même de l'éditorial très circonspect qui les accompagnait dans le *New England Journal of Medicine*¹⁹².

3) Informations véhiculées par les experts cités

Les articles de notre corpus ont régulièrement donné la parole à des experts, le plus souvent des médecins, gynécologues ou pédiatres. Les journalistes leur ont notamment demandé pourquoi la vaccination ciblait uniquement les jeunes filles. Si la plupart d'entre eux ont expliqué que c'était pour obtenir cette fameuse «efficacité de 100 %» contre les HPV 6, 11, 16 et 18, ils ont été beaucoup moins

nombreux à signaler que si les jeunes filles avaient déjà été infectées par ces HPV, le vaccin ne les protégerait pas contre ces mêmes souches. Enfin, aucun d'entre eux n'a évoqué l'ensemble des résultats livrés par FUTURE II (*voir chapitre 3*).

Certains médecins ont même fourni des réponses étonnantes. À l'instar de René Tabin, chef de la pédiatrie au ChCVS, qui dans le cadre d'une mini-interview répondait à la question « Pourquoi vacciner dans le cadre scolaire ? » par :

« Les réponses anticorps sont plus fortes chez les adolescentes que chez les jeunes femmes », *Le Nouvel-liste*, 25.09.2007

Ce que dit René Tabin n'est pas faux, mais n'a absolument rien à voir avec la décision de vacciner prioritairement les adolescentes. Il se réfère en fait à la seule étude que les fabricants avaient menée en incluant des participantes de moins de 16 ans et des garçons pour mesurer la réponse immunitaire et évaluer la sécurité du vaccin pour cette population¹⁹³. Ladite étude comportait trois populations : 506 filles (de 10 à 15 ans), 510 garçons (de 10 à 15 ans) et 513 jeunes femmes (de 16 à 23 ans). Les auteurs ont effectivement constaté chez les jeunes participants (garçons et filles de 10 à 15 ans) une réponse immunitaire plus forte que chez les jeunes femmes de 16 à 23 ans. Mais si les autorités de santé en Suisse ont décidé de cibler en priorité les jeunes filles entre 11 et 14 ans, ce n'est pas parce que leur système immunitaire réagit « plus fort », mais parce que l'on suppose, vu leur jeune âge, qu'elles n'ont pas encore eu de rapports sexuels et

n'ont donc pas été encore contaminées par les souches HPV contenues dans le vaccin.

Mathias Fehr de la Clinique gynécologique de l'Hôpital universitaire de Zurich, un expert recruté par la Commission fédérale pour les vaccinations pour le groupe de travail «Vaccin HPV», a lui aussi avancé des informations surprenantes pour expliquer pourquoi la vaccination était destinée aux adolescentes :

« (...) il n'existe pas de test utilisable qui permette de détecter les papillomavirus les plus dangereux chez les femmes avant de les vacciner. Le test HPV standard auquel on procède après le frottis vaginal ne fournirait qu'un instantané. Un résultat négatif ne permet pas d'exclure une infection antérieure, souligne (Mathias) Fehr. D'où la recommandation de vacciner "à l'aveugle ". », *Neue Zürcher Zeitung*, 28.02.2007

Il est intéressant de constater que cette explication est passée « comme une lettre à la poste », alors que l'auteur de l'article aurait eu de quoi s'étonner. Car avec cette affirmation, Mathias Fehr a remis en cause rien de moins que la méthodologie qui a fondé la conduite des essais cliniques — des essais cliniques auxquels il se référait par ailleurs volontiers pour expliquer qu'« au sein du groupe de travail de la CFV, l'utilité médicale du vaccin est incontestée ». En effet, sans tests HPV fiables, les investigateurs n'auraient tout simplement pas pu recruter la population *per protocole* et donc pas pu conduire les essais, car 93 % des participantes à FUTURE I et II n'étaient plus vierges : il a donc fallu établir leur statut HPV avant de procéder aux essais et ce dernier a été vérifié jusqu'à sept mois après la dernière injection.

Enfin, force est de constater que certains experts se sont laissés aller à des spéculations pour lesquelles il n'existe aucun élément de preuve, par exemple Andreas M. Kaufmann affirmant qu'«avec un programme de vaccination à large échelle, semblable à celui de la variole, nous devrions pouvoir éradiquer les papillomavirus et par la même, le cancer du col », ou Robert Steffen, vice-Président de la CFV, prétendant que «les dernières études indiquent clairement que la protection offerte par le vaccin perdure probablement durant toute la vie »¹⁹⁴.

4) Information sur les enjeux de la vaccination

Avant même que le vaccin n'ait été autorisé sur le marché suisse, la presse cernait déjà avec une assurance remarquable les futurs enjeux «véritables» d'une vaccination anti-HPV: le prix, le remboursement, le fait qu'il faudrait sensibiliser l'ensemble du corps médical, le caractère éventuellement délicat du débat lié à la transmission sexuelle du virus, et surtout le «retard» que la Suisse risquait de prendre. En revanche, l'utilité et le bien-fondé d'une vaccination de masse ne semblait pas faire débat. Était-ce parce que ces journalistes connaissaient déjà tellement bien la thématique que pour eux, l'utilité d'une vaccination anti-HPV ne faisait pas le moindre doute? Parce qu'ils suivaient de près les acquis scientifiques dans ce domaine? Au vu des erreurs parfois grossières qui ponctuent notre corpus d'articles (on relèvera notamment l'utilisation de «cancer de l'utérus» à la place de «cancer du col de l'utérus»), il est permis d'en douter.

5) Informations sur les procédures liées à la décision de remboursement

Au fur et à mesure que les événements se sont enchaînés entre avril 2007 et mars 2008, les journaux helvétiques ont largement contribué à mettre la pression sur les autorités de santé pour que le vaccin soit remboursé. Avec des articles intitulés « La Suisse hésite encore à rembourser le vaccin »¹⁹⁵, « Berne traîne »¹⁹⁶, « Les vaccins anti-HPV ne sont toujours pas remboursés »¹⁹⁷ ou en relayant complaisamment les propos indignés de divers experts qui fustigeaient la lenteur administrative et son caractère « inadmissible ». À différentes occasions, la faute a été rejetée tantôt sur les caisses maladie, le monde politique et l'administration, mais jamais sur l'industrie pharmaceutique, laquelle a presque toujours été présentée comme un acteur de bonne volonté, tout à fait prêt à « faire des concessions » et « à consentir des rabais substantiels aux cantons »¹⁹⁸.

La thématique du remboursement de la vaccination anti-HPV a par ailleurs offert aux journalistes une occasion de se livrer à l'un de leurs exercices favoris : fustiger la mentalité helvétique, ses « retards par rapport à ses voisins », son manque de courage politique, voire sa misogynie :

« Je suis surpris de voir qu'une fois de plus, on thématise sur une question de santé publique concernant les femmes. S'il s'agissait d'un cancer transmissible par voie sexuelle et atteignant les hommes, je ne pense pas que les choses iraient si lentement. », Felix Gutzwiller (improprement appelé Peter Gutzwiller dans l'article), Conseiller national zurichois PRD dans *24 Heures*, 25.08.2007

« En matière de lutte contre le cancer du col de l'utérus, la Suisse a clairement pris du retard par rapport aux pays voisins parce qu'il n'y a pas encore eu de prise de conscience politique au sommet de l'échelle. », Claire-Anne Siegrist, Présidente de la Commission fédérale des vaccinations dans *Le Nouvelliste*, 25.09.2007

Cette propension à tirer à boulets rouges sur le *Sonderfall* helvétique est souvent considérée par les journalistes comme une preuve de leur esprit critique, mais comme nous le montre le cas de la vaccination anti-HPV, ce réflexe les rend aussi manipulables dès lors qu'on sait l'exploiter. Notamment si l'on réussit à les convaincre de la justesse d'un combat et à leur donner l'impression qu'en adoptant telle position, ils sont du bon côté: du côté des esprits éclairés et courageux, du côté de la santé des femmes, du côté de la solidarité et de l'éthique. D'autant plus que la Suisse n'était absolument pas « en retard »: d'autres pays dits « riches » ont attendu nettement plus longtemps pour recommander et rembourser la vaccination — à l'instar des Pays-Bas et du Japon. Ces exemples montrent que les fabricants ont su très habilement tirer avantage de ce qui représentait a priori un obstacle: l'hétérogénéité des systèmes et des modes de prise de décision en Europe. Avec leur communication, les firmes ont exploité ces disparités en jouant les différents modèles l'un contre l'autre¹⁹⁹.

6) Informations sur les opposants à la vaccination et leurs arguments

La presse a aussi donné la parole aux opposants à la vaccination. Mais elle ne l'a fait qu'après que le vaccin anti-HPV ait été inclus dans le catalogue des prestations de base et s'est souvent contentée

de citer les propos d'acteurs ouvertement anti-vaccinalistes, comme c'est le cas par exemple du Groupe médical de réflexion sur les vaccins, ce qui permettait de présenter l'opposition à la vaccination anti-HPV comme une affaire de conviction, typique de la « guerre de tranchées » entre pro et anti-vaccins. Or dans le cas de la vaccination anti-HPV, les critiques ont d'abord été le fait de scientifiques et de médecins qui n'étaient pas anti-vaccinalistes: à l'instar d'Abby Lippmann, épidémiologiste à l'Université McGill de Montréal²⁰⁰, de Karen Smith-McCune et George Sawaya, oncologues au Medical Center de l'Université de Californie à San Francisco²⁰¹, de Martin Winckler, écrivain, médecin généraliste et aujourd'hui chercheur invité au CREUM à l'Université de Montréal²⁰², ou encore du Pr Claude Béraud, professeur honoraire à l'Université de Bordeaux et ancien vice-président de la Commission de la transparence de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé²⁰³. De manière générale, ces experts appelaient au calme et déploraient la précipitation qui avait entouré le lancement des vaccins anti-HPV. Aucun d'entre eux n'a jamais agité le spectre de catastrophes imminentes — on ne peut pas en dire autant des médecins qui ont milité le plus ouvertement pour la vaccination anti-HPV.

Or dans notre corpus, seules trois enquêtes (deux en Suisse alémanique, une en Suisse romande) et une interview²⁰⁴ donnent la parole à ces praticiens qui thématisent entre autres la faible incidence du cancer du col dans les pays industrialisés, les questions toujours ouvertes de l'utilité et de l'efficacité de la vaccination, le manque de recul, ainsi que le poten-

tiel sous-exploité du dépistage. Signalons également que les articles qui citent ces scientifiques sont les seuls à aborder les conflits d'intérêts de certains experts et décideurs.

Une presse qui se contente de jouer les « porte-voix »

Au vu des différents éléments mis en évidence ci-dessus, il apparaît que la presse a servi presque sans aucune résistance de porte-voix à l'industrie pharmaceutique. Cette fonction endossée par les médias est particulièrement bien illustrée par trois articles parus le 10 juin 2006 dans la presse romande, c'est-à-dire deux jours après le feu vert de la FDA — et six mois avant que le Gardasil® ne reçoive son AMM en Suisse.

Manifestement, les journalistes des trois titres ont été conviés à une conférence de presse ou été invités par communiqué de presse interposé à s'intéresser au sujet et à contacter l'expert auxquels ils ont tous les trois donné la parole: le Dr Stefan Gerber, qui travaillait alors au CHUV. Les trois auteurs seraient les mêmes problèmes, citent les mêmes chiffres et de manière générale, leurs articles présentent la même structure. On commence par annoncer que le vaccin représente une avancée médicale phénoménale dont « il faut faire bénéficier toutes les femmes ». Ensuite, on décrit les « ravages du cancer du col », en brassant les chiffres mondiaux, européens et helvétiques :

« Le chercheur lâche une info qui fait froid dans le dos: "Aujourd'hui, en Europe, quarante femmes vont mourir d'un cancer de l'utérus (sic!). Pareil demain." À l'échelle mondiale, les chiffres sont effarants: 470 000 nouveaux cas par année, 233 000 décès, dont plus de

80 % dans les pays en développement», *24 Heures*, 10.06.2006.

L'annonce que le cancer du col fait quarante victimes par jour en Europe est présente dans les trois articles. Ce chiffre est correct et ces quarante décès journaliers sont bien entendu quarante décès de trop. Mais pour une femme qui vit en Suisse, cette information n'est absolument d'aucune utilité : elle ne lui dit rien sur le risque qu'elle court, elle, de développer un cancer du col. Ici, l'objectif de l'argumentation, à l'évidence, n'est pas d'informer, mais d'affoler, quitte à instrumentaliser les quarante tragédies quotidiennes que le cancer du col provoque en Europe.

Ensuite, les articles enchaînent : le vaccin est présenté comme « efficace à 100 % ». Certes il est cher, mais l'industrie pharmaceutique est prête à faire un geste et d'ailleurs, ce serait contraire à l'éthique de ne pas le rendre accessible à toutes, donc de ne pas le rembourser. Enfin, on assaisonne le tout d'un point d'humour : le Gardasil®, c'est le « Christian Dior » (*Le Matin*) ou le « Louis Vuitton » des vaccins (*Le Temps*).

Seul le journaliste du Temps cite un autre interlocuteur, le Dr Joseph Monsonégo, responsable de certains essais cliniques du Gardasil® et consultant pour Merck. Un choix dont la pertinence reste discutable étant donné les liens directs de cet expert avec le fabricant. Mais le plus étonnant, c'est que l'auteur ne sursaute même pas lorsque le même Joseph Monsonégo lui explique pour justifier le prix record du vaccin :

« Avec la connotation “prévention contre le cancer”, ce vaccin possède une forte valeur ajoutée. (...) Il faut d’abord qu’il existe un marché dans les pays développés, où l’impact réel pourra d’ailleurs aussi être mesuré », *Le Temps*, 10.06.2006

S’il est une qualité qu’il faut reconnaître à cette déclaration, c’est son extraordinaire franchise : le consultant réduit sans ambages la « prévention contre le cancer » à une « connotation » synonyme de « valeur ajoutée » qui justifie le prix record du vaccin. Et ne cache pas que pour le fabricant, les pays développés représentent à la fois la promesse d’un gros retour sur investissement, mais surtout un terrain d’essai où l’on pourra mesurer l’« impact réel » du vaccin.

Que peut-on conclure de cet exercice ? Eh bien que les journalistes se sont contentés de relayer les propos de leur interlocuteur, à la fois alarmistes et enthousiastes. Le message a passé cinq sur cinq, comme le montre l’éditorial publié ce même jour dans *Le Temps* :

« On ne peut donc que se réjouir de l’autorisation donnée par l’agence américaine de régulation des médicaments (FDA) à la firme Merck de commercialiser son sérum contre le papillomavirus (HPV) déclencheur des cancers du col de l’utérus. Et l’on souhaite très bientôt la même destinée à ce médicament sur le Vieux Continent. (...) C’est maintenant le rôle des pouvoirs politiques et publics de saisir au vol et de bonifier les bonnes intentions affichées par les deux géants de la pharma-industrie de réduire ce prix. », *Le Temps*, 10.06.2006

Quid des conflits d'intérêts ?

Il est également apparu au cours de nos recherches que bon nombre d'experts qui s'étaient exprimés favorablement sur le vaccin anti-HPV dans la presse suisse, parfois dans plusieurs titres, avaient des conflits d'intérêts avec les fabricants. Apparemment, les journalistes ne leur ont pas posé de question à ce sujet. On peut le déplorer, car au vu de l'intrication fréquente entre industrie pharmaceutique, pratique de la médecine et recherche, ce questionnement devrait devenir un réflexe dans les médias lorsqu'on traite de sujet de santé. Non par mesquinerie, mais pour que le public puisse être informé correctement.

Le fait est qu'en Suisse, rien n'oblige au plan légal les médecins à déclarer leurs conflits d'intérêts, alors qu'en France, par exemple, ils sont censés le faire avant de s'exprimer publiquement sur un médicament ou un traitement depuis 2002²⁰⁵. Ce qui est intéressant, c'est que cette loi est sans doute l'une des plus foulées aux pieds dans l'Hexagone : les rares médecins qui déclarent publiquement leurs conflits d'intérêts sont en général... ceux qui n'en ont pas et qui tiennent à le souligner. Peut-être parce que pour un médecin, déclarer ses conflits d'intérêts revient à admettre qu'il n'est plus la sommité qui arbitre et tranche entre les deux parties, mais qu'il n'est plus que le représentant de l'une des parties. D'autre part, si un médecin commence par expliquer à un journaliste qu'il a des conflits d'intérêts, la probabilité que ledit journaliste reproduise ses propos est alors proche de zéro. Car pour ce dernier, citer les propos du praticien X pour les relativiser aussitôt par un « au fait, X a des conflits d'intérêts » équivaldrait à se

tirer une balle dans le pied. En d'autres termes, dans le jeu médiatique, la non-déclaration des conflits d'intérêts arrange tout le monde. Mais elle contrevient clairement à l'éthique de la profession et, de manière plus générale, elle discrédite les médias.

Voici quelques exemples d'experts, dont les propos auraient été probablement considérablement relativisés si leurs conflits d'intérêts avaient été cités :

Andreas M. Kaufmann, dans le *Tages-Anzeiger* :

« Avec un programme de vaccination à large échelle, semblable à celui de la variole, nous devrions pouvoir éradiquer les papillomavirus et par la même, le cancer du col. »

Andreas M. Kaufmann dirige le Groupe de recherche Labor Gynäkologische Tumorimmunologie à la Faculté de médecine de L'Université Charité à Berlin (CervixCentrum) qui collabore étroitement avec l'industrie pharmaceutique²⁰⁶. Il est également membre du HPV-Management-Forum²⁰⁷, dont la déclaration d'intérêts spécifie que Andreas M. Kaufmann a reçu « au cours des cinq dernières années des honoraires pour conférences et consulting de la part de plusieurs entreprises actives dans les domaines suivants : cytologie, diagnostique moléculaire / vaccins ». En 2009, il s'est aussi chargé de rédiger le communiqué de presse pour la présentation par GSK des derniers résultats de PATRICIA dans le cadre d'un congrès à Malmö (S)²⁰⁸. Enfin, signalons que son hypothèse est pour le moins spéculative : aucun des vaccins ne permet d'éradiquer le papillomavirus.

Stefan Gerber, dans *Le Temps, 24 Heures, Le Matin* et *Le Matin dimanche* :

« Il s'agit d'une avancée prépondérante pour la santé de la femme. »

Stefan Gerber a publié un article dans la *Revue médicale suisse* en 2006 sur la vaccination anti-HPV²⁰⁹ — l'article ne porte par de déclarations d'intérêts. Pourtant, Stefan Gerber est membre du Swiss Herpes Management Forum soutenu par GSK depuis 2004 au moins²¹⁰ et du groupe de spécialistes du portail Herpes Help²¹¹ également financé par GSK, ainsi que du Kerngruppe de l'entreprise de logiciels TMR (Triangle Micro Research) AG qui travaille pour GSK²¹². Par la suite, il a organisé en 2008 une formation continue sur le vaccin anti-HPV avec le soutien de Sanofi Pasteur MSD²¹³ et été conférencier sur le vaccin anti-HPV en 2009 dans le cadre d'un congrès cofinancé par Sanofi Pasteur MSD²¹⁴.

Michael D. Mueller, dans *Der Bund* et *Berner Zeitung*:

« C'est vrai qu'il n'existe pas pour l'instant d'études qui prouvent qu'il y aura moins de cancers du col grâce au vaccin, mais il y a suffisamment de preuves qui montrent que c'est ce qui arrivera. »

Michael D. Mueller est médecin-chef du Service de gynécologie de l'Hôpital de l'Île à Berne, où il a mis en place une hotline téléphonique sur les infections à HPV²¹⁵. Il a publié en 2007 une chronique « Quels sont les arguments qui s'opposent l'introduction du vaccin anti-HPV? »²¹⁶; cette chronique est réalisée en partenariat avec Univadis Medical And More, un service de Merck Sharp & Dohme (MSD)²¹⁷. En plus d'avoir été conférencier à au moins un symposium cofinancé par Sanofi Pasteur MSD²¹⁸, il a récemment contribué à un advertorial (avec tellsomeone.ch)

paru sur le site de la Société suisse de gynécologie et d'obstétrique²¹⁹, où il annonce «Je vaccine même mes fils» et souligne que même les femmes de plus de 20 ans «pourraient profiter de la vaccination».

Anne-Thérèse Vlastos, dans *Le Temps* et *Le Matin* :

«Les chiffres peuvent paraître faibles, mais ils sont inacceptables pour une pathologie que l'on peut prévenir.»

Anne-Thérèse Vlastos est médecin adjointe du Département de gynécologie et d'obstétrique aux HUG à Genève. Elle a notamment été conférencière sur la vaccination anti-HPV pour le compte de Sanofi Pasteur MSD dans le cadre d'un congrès en novembre 2007, avec une conférence intitulée «Vaccin contre le cancer du col de l'utérus: Pour qui? Pourquoi?»²²⁰. Quant à son affirmation citée ci-dessus, on ne peut qu'y souscrire — mais on ignore de quelle prévention Anne-Thérèse Vlastos veut parler: du dépistage, du vaccin ou des deux?

Il faut toutefois souligner que ces experts n'ont pas tenu que des propos unilatéralement élogieux sur le vaccin. Ils ont aussi rappelé certains aspects fondamentaux: l'importance des co-facteurs dans le développement du cancer du col²²¹, le fait que le vaccin ne protégeait que contre deux souches à haut risque²²², que les femmes devraient impérativement continuer à effectuer des dépistages²²³, etc. Pourtant, en dépit de ces réserves importantes, ils ont tous salué son introduction et son remboursement comme une avancée en termes de santé publique et n'ont jamais thématiqué le fait que les essais cliniques avaient aussi livré des résultats en-deçà des attentes. C'est là que

leurs conflits d'intérêts sont problématiques, car on sait que ces derniers influencent l'interprétation des données scientifiques (*voir chapitre 2*).

Enfin, les journaux suisses ont cité Joseph Monsonégo²²⁴ (*Le Temps*), Laura Koutsky²²⁵ (*Tages-Anzeiger*) et F. Xavier Bosch²²⁶ (*Le Temps*) : ces médecins sont tous trois des investigateurs des fabricants pour les essais cliniques et ont donc des conflits d'intérêts, qu'ils ont d'ailleurs déclarés dans les articles scientifiques qu'ils ont signés.

Qualité de l'information : insuffisante

Un élément aurait notamment dû inciter les journalistes à se montrer plus vigilants : le fait que ces experts leur fournissaient tous les mêmes données que celles avancées par exemple par Sanofi Pasteur MSD sur tellsomeone.ch, ou dans les dépliants publicitaires que l'on trouvait dans les salles d'attente des cabinets médicaux. Or c'est le contraire qui s'est produit. L'adéquation entre les données articulées par les experts et celles fournies par les fabricants a même trouvé une résolution édifiante dans le cadre de l'émission de radio « Virus » de la Radio Suisse romande, où la publicité de Sanofi Pasteur MSD sur le site tellsomeone.ch a été présentée comme « très bien faite »²²⁷.

En conclusion, on peut dire que les lecteurs helvétiques ont reçu dans l'ensemble des informations de qualité médiocre : ils ont été surtout informés de ce que les journalistes pensaient de cette vaccination et du fait que la Suisse était « en retard » sur ses voisins. Les examens des faits, des données et

des conflits d'intérêts sont restés l'exception — alors qu'il s'agit d'enjeux essentiels lorsqu'il est question d'un nouveau médicament.

En France et en Allemagne, un bilan contrasté

Signalons toutefois que sur la question de la vaccination anti-HPV, la presse suisse ne fait pas vraiment figure d'exception dans le paysage européen. Si de manière générale, la presse généraliste française a eu moins tendance à recourir aux amalgames de chiffres que les médias suisses, ce n'est pas parce que les journalistes étaient plus diligents, mais probablement parce que les nouveaux cas de cancers du col et de décès liés à l'affection sont plus nombreux en France en raison de la taille du pays, ce qui n'a pas contraint les fabricants à forcer l'argumentation dans cette direction.

En revanche, sur le plan de la thématization des conflits d'intérêts, le bilan français est encore plus maigre que le bilan suisse. Un constat d'autant plus surprenant si l'on songe à l'importance d'un acteur économique comme Sanofi Pasteur MSD dans l'Hexagone, à son influence sur les médecins ainsi qu'à sa campagne TV très offensive — et critiquée. Autre élément qui pousse à conclure à l'influence de la communication sur les médias généralistes : en France aussi, la thématique « À quand enfin un remboursement ? » a largement dominé les médias jusqu'à la décision de Roselyne Bachelot, alors nouvellement désignée ministre de la santé, de rembourser le vaccin à hauteur de 65 %²²⁸. Là non plus, il n'y a pas eu d'enquêtes sur la façon dont cette décision avait été prise.

Quant au vaccin proprement dit, aucun titre ne s'est penché sur les études disponibles — les seules critiques concernant les limites de l'efficacité du vaccin qui ont été relayées sur le site Rue89²²⁹ provenaient d'investigations parues dans les grands journaux américains. Certains journalistes français ont été rendus attentifs aux différents aspects problématiques de la vaccination grâce aux interventions du Pr Claude Béraud²³⁰ et aux contributions du blog Pharmacritique²³¹ qui thématisent régulièrement ce sujet, de manière extrêmement bien documentée; toutefois, en dépit de la qualité de ces impulsions, aucun média généraliste n'a mené d'enquête approfondie. Enfin, on est frappé par l'intérêt précoce et extrêmement soutenu des titres économiques français pour la vaccination anti-HPV: ces médias ont avant tout perçu les vaccins comme des promesses de bénéfices extraordinaires et suivi leur actualité de très près²³².

L'Allemagne, en revanche, est probablement le pays d'Europe où la vaccination anti-HPV a été le plus questionnée par la presse²³³, même si cet État a été l'un des premiers d'Europe à l'inclure dans son calendrier vaccinal et à rembourser intégralement les deux produits. Mais signalons que ce regard critique et la thématisation des conflits d'intérêts n'ont pas émergé grâce aux enquêtes des médias généralistes, mais suite aux articles publiés par la revue scientifique *Arznei-Telegramm*²³⁴ et son édition de vulgarisation *Gute Pillen — Schlechte Pillen*²³⁵. Ces contributions ont fini par trouver un relais dans la presse *mainstream* au moment où elles ont thématisé les conflits d'intérêts des membres de la STIKO. C'est d'ailleurs le travail de la revue indépendante

et de l'organisation anti-corruption Transparency Deutschland qui a conduit à la publication de ces déclarations d'intérêts, après que le groupe parlementaire Bündnis 90/Die Grünen ait fini par s'en faire l'écho avec une interpellation au Bundestag. Enfin, le manifeste signé par treize médecins réclamant en novembre 2008 un moratoire sur les vaccinations anti-HPV²³⁶ a également contribué à faire de l'Allemagne le pays d'Europe où l'on débat le plus de la nécessité de cette vaccination, dans le public mais aussi dans les cercles politiques et médicaux.

Chapitre 8

Experts et décideurs : vraiment fiables ?

En dépit de l'interdiction publicitaire, les fabricants du vaccin n'ont donc eu aucune difficulté à faire passer leur message dans les médias. Les acteurs de santé publique ont-ils mieux su garder leurs distances ?

Pédiatres et médecins cantonaux au front

Début 2008, plusieurs médecins cantonaux adjoints et pédiatres se sont plaints par voie de presse que la vaccination anti-HPV n'était toujours pas remboursée — en omettant souvent de préciser que si elle ne l'était pas, ce n'était pas parce que l'administration freinait des quatre fers ou parce que les caisses maladie mettaient les bâtons dans les roues, mais parce que la CDS²³⁷ et Santésuisse²³⁸ n'avaient pas fini de négocier le prix des doses avec Sanofi Pasteur MSD et le tarif forfaitaire de remboursement. Les programmes cantonaux de vaccination ne pouvaient donc pas être en place²³⁹.

« Actuellement, nous vaccinons les élèves de 7^e du Cycle d'orientation (12-13 ans), mais on est obligé d'attendre avant d'étendre notre programme à l'ensemble des jeunes filles concernées, soit les 11-19 ans », Philippe Sudre, médecin cantonal délégué genevois, dans *24 Heures*, 30.01.2008.

« “Ce vaccin est extrêmement efficace, il permet de sauver des vies et, pour des raisons administratives

et financières, nous ne pouvons pas le prescrire à nos patientes car il n’y a aucune garantie de remboursement”, fustige le pédiatre privé Jean-François Babel. », *24 Heures*, 30.01.2008.

« On annonce publiquement, commente, un progrès important pour la santé des jeunes femmes, quand ce progrès tarde à être accessible, il est compréhensible que cela suscite impatience et agacements. », Eric Masserey, médecin cantonal adjoint vaudois, *Le Temps*, 01.03.2008.

Il est surprenant de voir des représentants des médecins cantonaux se joindre au chœur des doléances²⁴⁰, car ces acteurs sont les principaux responsables de la politique de santé publique dans leur canton respectif. Leur rôle est de contribuer à une information objective et de qualité sans jouer sur les peurs. Or au moment où leurs propos ont été publiés, ces mêmes personnes se préparaient à jouer un rôle de premier plan dans la mise sur pied des programmes de vaccination et des achats groupés auprès du fabricant.

Denis Aladjem, pédiatre, a apporté de l’eau au même moulin en venant tonner à la radio en mars 2008 :

« On dit, ce vaccin est remboursé à 100 % et ensuite il y a une petite phrase en-dessous qui vous dit “à condition qu’il y ait un programme vaccinal cantonal” et personne n’arrive à voir ou à donner une définition claire de ce que veut dire ce programme vaccinal qui doit être négocié avec l’assurance. (...) »

Je crois qu’on joue avec la crédibilité du système. On a un président de la Confédération (Pascal Couchepin) qui nous dit “c’est remboursé en janvier”, on se

retrouve aujourd'hui au mois de mars, ce n'est toujours pas remboursé. Et puis on ne sait pas. Parce qu'on nous en parlait déjà en juin de l'année dernière, ça fait déjà plus d'une année qu'on parle du remboursement de ce vaccin et moi, je pense que quand on lit dans tous les journaux "c'est remboursé en janvier", il y a vraiment un problème majeur dans le fonctionnement du système si ça ne l'est toujours pas trois ou quatre mois plus tard», dans «Virus», Radio Suisse romande, 14.03.2008²⁴¹.

Lors de cet entretien, Denis Aladjem a omis de mentionner que les négociations ne se faisaient pas seulement avec «l'assurance», mais aussi avec l'industrie pharmaceutique et la CDS, et que si elles n'avaient pas encore abouti, ce n'était pas parce que «le système» ne fonctionnait pas, mais parce que les différents acteurs ne s'étaient toujours pas mis d'accord. Enfin lorsqu'il a dit «on en parlait depuis juin», il a oublié de préciser qui «en parlait»: les médias et non le Conseiller fédéral en charge de la santé. On aurait pu s'attendre à ce que Denis Aladjem rappelle ces différents aspects pour éclairer la lanterne des «parents scandalisés», dont parlait l'animatrice de l'émission, «qui ont une ordonnance et s'attendent à être remboursés par leur assurance de base». Or le pédiatre a fait tout le contraire: il a jeté de l'huile sur du feu.

Cette manière de procéder s'inscrit dans la droite ligne de la lettre adressée un mois plus tôt par la Société suisse de pédiatrie à Santésuisse, aux directeurs cantonaux de santé et à Pascal Couchepin. Ce courrier, d'ailleurs co-signé par Denis Aladjem, est révélateur de l'étonnant climat d'urgence qui régnait début 2008 en Suisse, comme si les jeunes

filles étaient menacées par une catastrophe sanitaire majeure et imminente :

« Les pédiatres suisses se trouvent depuis un mois dans une situation contraire à leur devoir éthique.

En effet depuis une année un vaccin permet de protéger les femmes jeunes contre le deuxième cancer féminin en terme de fréquence, le cancer du col de l'utérus. Il diminue le risque d'être atteinte par cette maladie de plus de 70 %.

Depuis le premier janvier 2008, selon une décision de l'OFSP, ce vaccin est sur la liste des prestations prises en charge par l'assurance de base pour autant qu'un programme de vaccination cantonal soit mis en place.

Or, un mois plus tard, de tels programmes cantonaux ne sont toujours pas généralisés ! Pouvez-vous imaginer notre malaise éthique lorsque l'adolescente assise en face de nous demande à être protégée contre une contamination virale, dont elle sait qu'elle la mènera probablement aux pires complications médicales, voire à la mort ! Nous vous rappelons que l'on peut estimer que **chaque semaine qui passe, en Suisse, quelques centaines d'adolescentes sont contaminées. Qui supportera la responsabilité humaine, éthique, voire légale, des nombreux cancers qui en découleront ?**

Certes, nous vaccinons certaines de nos jeunes patientes : celles qui disposent d'une assurance privée ainsi que les patientes dont les parents peuvent en assumer les frais. Ce faisant, nous pratiquons **une médecine à deux vitesses**, offrant une protection efficace aux plus favorisées et négligeant les autres.

Nous ne pouvons plus tolérer cette situation anachronique et pensons qu'il n'est pas acceptable que celle-ci se prolonge. Conscients qu'un problème financier pèse lourd face à notre problème médical et éthique, nous ne

doutons pas que vous prendrez les mesures nécessaires dans un pays où les considérations économiques ne peuvent impunément ignorer la responsabilité morale.»

*NB : les passages en gras sont ainsi notés dans l'original*²⁴².

En plus de fournir des chiffres non confirmés²⁴³, cette missive amalgame les exagérations et les spéculations, pour ensuite invoquer l'éthique ou le spectre d'une « médecine à deux vitesses ». Le procédé est très discutable, notamment lorsque les auteurs affirment qu'une infection à HPV mènera « probablement » les adolescentes « aux pires complications médicales, voire à la mort », puis ajoutent juste après que « chaque semaine qui passe, en Suisse, quelques centaines d'adolescentes sont contaminées ».

Il est par ailleurs piquant de remarquer que ces mêmes négociations qui « empêchaient d'accéder au progrès médical » ont valu à la Suisse d'être citée en exemple par le journaliste allemand Volker Stollorz²⁴⁴ qui défendait la vaccination anti-HPV. D'après cet auteur, les critiques adressées en Allemagne à l'endroit du vaccin avaient deux raisons : la « confusion teutonne » et le fait qu'en Allemagne, les citoyens payaient les vaccins au prix fort : « Il suffit de jeter un coup d'œil à l'étranger pour avoir une idée de la façon dont les choses auraient pu mieux se dérouler, écrit Volker Stollorz. En Grande-Bretagne, aux Pays-Bas ou en Suisse, les experts ont commencé par développer une stratégie efficace et économique pour introduire le vaccin » et « des rabais ont été négociés avec les fabricants ». À noter que Volker Stollorz a écrit cette contribution après avoir été invité comme animateur à un workshop organisé par la Fondation Mérieux²⁴⁵ — elle-même sponsorisée par les fabricants du vaccin²⁴⁶.

Les parlementaires

Les fabricants ont également fait des efforts importants pour gagner les politiciens à la cause de la vaccination « accessible à toutes ». Leur travail de sensibilisation a manifestement porté ses fruits, puisque dix-neuf parlementaires de différents partis politiques ont cosigné en juin 2007 la motion déposée par la conseillère nationale popiste Marianne Huguenin, qui exigeait la prise en charge de la vaccination par l'assurance de base²⁴⁷. Neuf mois plus tard, et après avoir encore une fois donné libre cours à son indignation quant au fait que la vaccination anti-HPV n'était toujours pas remboursée²⁴⁸, Marianne Huguenin a admis avoir fait l'objet d'un important lobbying, sans toutefois en préciser la nature :

« L'ampleur du lobbying dont j'étais l'objet m'a mis un peu mal à l'aise, dit-elle. Il m'a incitée à attendre la décision de la Commission fédérale des vaccinations pour agir. », *Le Temps*, 01.03.2008.

Les recommandations de la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) ont donc joué un rôle-clé dans l'engagement de certains acteurs influents et dans la décision d'inclure la vaccination anti-HPV dans le catalogue des prestations de l'assurance de base. À l'évidence, ce comité jouissait d'une très grande crédibilité auprès des politiciens comme du public et des médias. Une raison suffisante pour examiner d'un peu plus près ses statuts, ses positions et les membres qui la composaient à l'époque.

La CFV

La Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) est une commission consultative extra-parlementaire qui rend des recommandations en matière de vaccinations. Il s'agit donc d'un organe de milice institué par la Confédération, dont le mandat est de « conseiller scientifiquement les autorités », mais aussi de fonctionner comme « médiateur dans le domaine des vaccinations entre les autorités, les milieux spécialisés et la population »²⁴⁹. Elle a succédé en 2004 à l'ancienne Commission suisse pour les vaccinations et se distingue sur plusieurs points des autres commissions extra-parlementaires que consulte la Confédération. La CFV a notamment « le droit d'exprimer son avis directement aux professionnels de la santé, voire au public »²⁵⁰, indépendamment de la position de l'OFSP, ce qui n'est pas le cas des autres commissions.

« L'une des réflexions qui a présidé à la création de la CFV résidait dans la volonté de ne pas voir l'OFSP émettre des recommandations arbitraires, mais basées sur la preuve, c'est-à-dire sur un examen scrupuleux des éléments scientifiques disponibles, nous a expliqué Virginie Masserey Spicher, cheffe de la section Vaccinations de l'OFSP, qui assure le secrétariat de la CFV. Il s'agissait de répondre à un besoin de clarté en s'appuyant sur des experts indépendants de l'OFSP. Ces experts travaillent dans le domaine de la vaccination, mais à différents niveaux, comme l'immunologie ou la médecine du voyage. On compte aussi parmi eux des médecins qui fournissent le regard du praticien ou des représentants des médecins cantonaux qui eux doivent gérer des

problèmes de santé publique. Cela permet de profiter de différents regards sur la vaccination. »

Le rapport de la CFV

La CFV a rendu en avril 2007 un rapport détaillé en allemand²⁵¹, qui a été repris et complété en juillet 2007 sous le titre « Directives et recommandations n°21. Recommandations de vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) ». Dans les deux documents, l'épidémiologie des HPV et l'histoire naturelle du cancer du col sont correctement décrites, de même que les études cliniques. Les « Directives et recommandations » signalent par exemple certains éléments que nous avons relevés dans cet ouvrage, notamment l'efficacité limitée du vaccin lorsqu'on considère l'ensemble des lésions dues à tous les types de HPV.

« Si l'on considère toutes les femmes ayant reçu au moins une dose de vaccin, indépendamment de leur statut infectieux et de la présence de lésions du col au début de l'étude, l'efficacité contre les CIN 2/3 et les AIS dus aux HPV 16/18 s'élevait à 44 % (26-58 %) respectivement à 17 % (1-31 %) contre toutes les lésions quel que soit le HPV responsable. L'efficacité, dans cette analyse nommée "Intention-to-treat", est ici clairement inférieure, car l'étude comprenait aussi des femmes qui avaient déjà été infectées avant le début de l'étude, ou qui étaient infectées au moment de l'étude et celles qui n'avaient reçu qu'une ou deux doses de vaccin. Elle correspond plus ou moins à l'efficacité observée auprès de la population féminine moyenne âgée de 16 à 26 ans. Mais il faut tenir compte du fait que les femmes ayant eu plus de quatre partenaires sexuels masculins ont été généralement exclues des

études, de même que les femmes ayant présenté auparavant un frottis PAP anormal.

La vaccination contre un type de HPV s'avère inefficace si la personne concernée est — ou a été — infectée avec ce même type de HPV avant d'être vaccinée. »²⁵²

Cet exposé détaillé et essentiel n'a été relayé par aucun média. Mais fait bien plus curieux, il n'a pas été relayé non plus par les communiqués de presse de la CFV, ni par ses membres.

Lorsque la CFV a rendu ses conclusions et recommandations en avril 2007, elle s'attendait apparemment à une réaction rapide de la part des autres commissions fédérales et du Département fédéral de l'intérieur. Or cette dernière s'est fait attendre. Si bien qu'au fil des mois qui ont précédé la décision de Pascal Couchepin d'inclure la vaccination anti-HPV dans le catalogue des prestations de base, le ton a commencé à monter et la CFV a fait largement usage de son droit d'expression dans les médias, en tenant des propos souvent éloignés des éléments qui figuraient dans son propre rapport.

« Malheureusement, je ne maîtrise pas les questions politiques ou financières. Ce que je peux dire simplement, c'est que soigner, année après année, les femmes touchées par le cancer du col de l'utérus revient plus cher que de lancer une campagne de vaccination. Si l'on peut vacciner 80 % des fillettes de 12 ans, c'est-à-dire avant qu'elles n'entament leur vie sexuelle, on pourrait d'ici quelques années faire disparaître ce cancer. Une économie non négligeable en termes de coûts de la santé ! », Claire-Anne Siegrist, présidente de la CFV, *Tribune de Genève*, 5.05.2007.

Ces déclarations sont d'autant plus surprenantes que le rapport de la CFV précise bien que le vaccin ne protège pas contre tous les HPV à haut risque. Par ailleurs, ledit rapport²⁵³ ne parle à aucun moment de « faire disparaître ce cancer » et il précise bien que la vaccination ne saurait remplacer le dépistage.

On a assisté au même cas de figure au moment où les autorités valaisannes ont décidé d'offrir le vaccin aux adolescentes résidant dans le canton :

« Les avantages de la vaccination sont énormes, du point de vue de la santé des femmes d'abord. Du point de vue économique aussi. Aujourd'hui, on dépense plus de 150 millions pour des tests de dépistage, ce qui constitue une prévention qui n'est que secondaire. Grâce au vaccin, on ne dépensera plus qu'une fraction de cette somme. Alors quand les assurances disent que si elles devaient prendre en charge la vaccination, cela augmenterait les primes, cela me fait rire. (...) il y va aussi de l'éthique. Vaud dit vouloir attendre encore une année. Soit. Cela signifie concrètement que des milliers de femmes s'infecteront alors qu'on pourrait l'éviter. » Claire-Anne Siegrist, présidente de la CFV, *Le Nouvelliste*, 25.09.2007.

Il n'y a aucune correspondance entre les chiffres qu'avance Claire-Anne Siegrist dans la citation ci-dessus et ceux que l'on retrouve dans le rapport d'avril 2007 de la CFV²⁵⁴.

La CFV a en effet estimé que l'introduction du vaccin permettrait d'éviter chaque année 70 % des carcinomes cervicaux (soit une économie de 6 000 000 francs), 50 % des conisations et une diminution en conséquence des accouchements prématurés (soit une économie de 2 145 000 francs, dans le meilleur des cas

de 6 435 000 francs), 50 % des néoplasies vulvaires et vaginales (soit une économie de 1 200 000 francs) et 80 % des carcinomes vulvaires (soit une économie de 2 340 000 francs).

Au vu des résultats des études cliniques, ces projections peuvent être qualifiées d'extrêmement optimistes. Mais même en admettant ces montants, on obtient un total d'économies potentielles de 18 120 000 de francs (18 mio). Or les coûts de la vaccination ont été devisés par Pascal Couchepin à 160 millions de francs²⁵⁵ pour la première vague de cinq ans, soit à 32 millions par année pendant ces cinq ans, puis à 16 millions par année. Ce qui représente pour les cinq premières années un surcoût de 14 millions et ensuite, dans le meilleur des cas 2 millions d'économie par année. Par ailleurs, le dépistage devra se poursuivre, très probablement dans les mêmes proportions qu'à l'heure actuelle, avant qu'on ne dispose d'un recul suffisant pour évaluer l'impact du vaccin sur la mortalité par cancer du col — ce qui ne devrait pas être le cas avant au moins une dizaine d'années²⁵⁶. De fait, 164 millions (pour les cinq premières années) ou 148 millions (pour les années suivantes), ce n'est pas une « fraction » de 150 millions.

Enfin, Claire-Anne Siegrist avance des chiffres liés aux infections par HPV (« des milliers de femmes s'infecteront »), probablement pour donner du poids à son argument. Le procédé est d'autant plus discutable qu'à l'époque, la Présidente de la CFV était l'une des personnes les mieux placées en Suisse pour savoir que 90 % des infections à HPV disparaissent spontanément (*voir annexe 1*).

Même après l'accord entre la CDS, Santésuisse et les fabricants, des membres de la CFV ont poursuivi sur cette lancée, en affirmant que le vaccin était « tellement bon » qu'une mise sur le marché non accélérée aurait été « contraire à l'éthique »²⁵⁷. Or ces propos ne correspondent pas à la description que la CFV a donnée de l'efficacité du vaccin ni d'ailleurs aux résultats des études.

Nous avons demandé à la section Vaccinations de l'OFSP comment s'expliquaient ces divergences : « L'Acte d'institution et décision de nomination concernant la Commission fédérale pour les vaccinations » prévoit que la CFV joue un rôle de médiation, nous a répondu Virginie Masserey Spicher. Il est vrai que cette partie-là du mandat est quelque peu sujette à interprétation. J'admets que cela peut parfois poser problème, dans la mesure où les experts ne spécifient pas forcément aux journalistes s'ils s'expriment au nom de la CFV ou en leur propre nom. »²⁵⁸

Comment expliquer les hiatus ?

Dans le cadre de nos recherches, nous nous sommes intéressés aux conflits d'intérêts potentiels des membres de la CFV et du groupe de travail « Vaccination HPV ». Ce groupe était composé de sept membres de la CFV et de neuf personnes extérieures à la Commission. La tâche de l'équipe était de préparer la documentation sur la base de laquelle la CFV ferait ses recommandations. Nous avons voulu savoir si les membres du groupe de travail avaient déclaré des conflits d'intérêts. En mars 2008, l'OFSP nous a répondu par e-mail :

« Les groupes de travail incluent des personnes non membres de la CFV, qui ne sont pas astreints à la déclai-

ration des conflits d'intérêts. Le rôle des groupes de travail est de préparer la documentation sur la base de laquelle la Commission fera ses recommandations. Cette documentation est établie selon un cadre analytique et des critères prédéfinis. L'OFSP a connaissance de toute cette documentation et se fait également une opinion indépendante sur la base de la littérature scientifique. »

Nous avons aussi voulu savoir quels étaient les conflits d'intérêts que les membres de la CFV avaient déclarés au DFI²⁵⁹. Le règlement sur les déclarations d'intérêts dont la commission s'est dotée contient une description détaillée et plutôt complète des cas de figure où ces derniers peuvent se présenter. En revanche, la façon dont ce même règlement prévoit de gérer les conflits, apparents ou potentiels, est sujette à caution : les membres concernés sont invités à se retirer « eux-mêmes » (alors que les études ont montré que les conflits d'intérêts dont une personne est le moins à même de juger, ce sont des siens) et les conflits éventuels se règlent à l'interne²⁶⁰.

Ce point est problématique dans la mesure où la CFV, à l'inverse d'autres commissions fédérales, est composée presque uniquement de professionnels de la vaccination, donc de personnes susceptibles d'avoir le même genre de conflits d'intérêts, ce qui a pour effet de limiter le discernement au sein du comité. « Ces déclarations sont connues du secrétariat de la Commission, assuré par la section Vaccinations à l'OFSP », nous a écrit l'OFSP en mars 2008 lorsque nous l'avons interrogé sur ce problème. Là aussi, on fonctionne toujours « à l'interne » et la question se pose aussi de savoir si les membres de la section Vaccinations n'ont pas de conflits d'intérêts. En effet, comme l'ont montré les recherches du P^r Valérie Junod

de l'Université de Lausanne, il n'existe pas de règlement pour les conflits d'intérêts au sein de l'OFSP²⁶¹.

La nomination des membres de la CFV s'est faite, selon sa Présidente, en tenant compte de leurs conflits d'intérêts potentiels :

« Dans un souci de transparence maximale, seuls ont été nommés par le Département Fédéral de l'Intérieur les experts pour lesquels aucun conflit d'intérêts susceptible de perturber leur travail n'a été retenu. »²⁶²

Nous avons voulu savoir quels étaient les critères permettant d'identifier les conflits d'intérêts susceptibles de « perturber » le travail des experts. « Il n'y a pas que des critères prédéfinis, nous a répondu Virginie Masserey Spicher. Nous partons du principe que le travail des experts est perturbé si ces derniers sont payés par l'entreprise pour effectuer un travail en rapport avec les produits qu'ils doivent évaluer au sein de la CFV. Nous sommes alors en mesure d'exiger d'un membre qu'il renonce à certaines de ces activités pour pouvoir siéger à la Commission. Par ailleurs, s'il y a un conflit d'intérêts potentiel, nous pouvons lui demander de se retirer. Enfin, nos experts de l'OFSP, indépendants de la CFV, examinent eux aussi un avis sur les bases scientifiques des recommandations. »

Virginie Masserey Spicher n'a toutefois pas été en mesure de nous dire comment les choses s'étaient déroulées dans le cas de l'évaluation de la vaccination anti-HPV. Nous ignorons donc si l'un ou l'autre membre a été exclu du vote. Cela semble toutefois peu probable, étant donné que certains membres de la CFV qui avaient des conflits d'intérêts ont également été intégrés au groupe de travail « Vaccination HPV ».

Une transparence très difficile à obtenir

L'une des stratégies permettant d'éviter ce phénomène du vase clos et de l'« entre soi » consiste à miser véritablement sur la transparence en rendant ces liens d'intérêt publics. C'est d'ailleurs la voie choisie par la LOGA (Loi sur l'organisation du gouvernement et de l'administration) entrée en vigueur au 1^{er} janvier 2009, qui prévoit notamment de divulguer les conflits d'intérêts des membres des commissions extra-parlementaires sous la forme d'un annuaire public²⁶³.

Comme les départements disposent d'un délai transitoire jusqu'en 2011 pour établir cet annuaire public, nous avons demandé officiellement en juin 2009 à l'OFSP de pouvoir accéder aux déclarations de conflits d'intérêts transmises par les membres de la CFV à l'OFSP. Pour ce faire, nous avons invoqué la Loi sur la transparence (LTrans), qui prévoit que tout un chacun puisse demander copie de n'importe quel document ayant été transmis à l'administration fédérale, sauf application inverse prévue par la loi. Cet accès nous a été refusé le 17 juillet 2009 par l'OFSP, au motif que les commissions extra-parlementaires n'étaient pas soumises à la LTrans. Sur quoi, nous avons déposé une demande en médiation auprès du Préposé fédéral à la protection des données et à la transparence, qui nous a répondu ne pas pouvoir traiter notre demande dans le délai de 30 jours prévu par la loi sans nous fournir de nouvelle date. Nous avons réitéré notre demande, en citant notamment le Message du Conseil fédéral de 2003. Sans succès. Nous avons alors déposé plainte au Tribunal administratif fédéral (TFA) pour déni de justice. Le Préposé a répété au TFA qu'il ne pourrait pas faire plus vite. Le TFA a néanmoins déclaré notre recours recevable fin décembre 2009 et la média-

tion avec le Préposé et deux représentants de l'OFSP a finalement eu lieu le 20 janvier 2010. Au terme de cette entrevue, l'OFSP s'est dit prêt à réexaminer sa position. Mais le 29 janvier 2010, Virginie Masserey Spicher nous a fait savoir par courrier que l'OFSP maintenait son refus de nous transmettre les listes de conflits d'intérêts des membres de la CFV, au motif notamment que ces déclarations n'étaient pas soumises à la LTrans, vu qu'elles avaient été transmises non à l'OFSP, mais au Secrétariat de la CFV (assuré par la section Vaccinations de l'OFPS), celui-ci n'étant « rattaché que de manière administrative à l'OFSP ».

C'est donc à présent au Préposé d'examiner les arguments de l'OFSP et de trancher dans le cadre d'une recommandation, qui nous sera retournée, ainsi qu'à l'OFSP. Si nous ne sommes pas d'accord avec cette recommandation, nous avons la possibilité de demander une décision de la part de l'OFSP. Dans le même temps, si l'OFSP n'est pas d'accord avec la recommandation du Préposé, il peut de lui-même rendre une décision. Décision que nous pourrions ensuite choisir d'attaquer ou non auprès du TFA. De fait, huit mois après notre première demande, nous ignorons toujours²⁶⁴ si nous aurons un jour accès à ces documents et la procédure est très loin d'être terminée.

Comme nous ne pouvions pas obtenir par la voie administrative les listes d'intérêts de toutes ces personnes, nous avons effectué nous-mêmes des recherches — pour la commission et le groupe de travail « Vaccination HPV ». Ces investigations ont mis en évidence toute une série de conflits d'intérêts, aussi bien au sein de la commission que du groupe de travail : brevets, liens avec les fabricants et honneurs. Nous les synthétisons ci-après :

Membres de la CFV au moment de l'élaboration des Recommandations de la CFV sur le vaccin anti-HPV »	Groupe de travail « Vaccin HPV »
– P^r CHRISTOPH AEBI (c) (pédiatrie et infectiologie) – D^r REBECCA ANDERAU (promotion des vaccins, vaccination et pratique de médecine interne) – D^r GAUDENZ BACHMANN, MPH (médecine préventive et prestations des caisses maladie) – D^r MARTINE GALLACCHI (médecine des voyage et épidémiologie, pratique de médecine interne) – D^r ANNALIS MARTY- NUSSBAUMER, MPH (santé publique, promotion des vaccins et vaccination, médecin cantonal du canton de Lucerne) – D^r KATHRIN MÜHLEMANN (b) (infectiologie et épidémiologie) – D^r BERNARD VAUDAUX (b) (infectiologie et épidémiologie, pratique de pédiatrie)	– D^r BARBARA BOLLIGER (d), St-Gall – D^r EVA EBNÖTHER, Bâle (Ligue suisse contre le cancer) – D^r MATHIAS FEHR (b), Clinique gynécologique de l'Uhop. Univ. de Zurich – D^r FELIX GURTNER, OFSP, section Prestations médicales – D^r SIEGFRIED HEINZL (d), Bruderholz – S. JAMBRESIC, Berne – D^r PIERRE-ANDRÉ MICHAUD (b), Lausanne – D^r DENISE NARDELLI-HAEFLIGER (b) (c), Lausanne – D^r HANS-PETER ZIMMERMANN, collaborateur scientif. OFSP, section Vaccinations
Membres à la fois de la CFV et du groupe de travail « Vaccination HPV »	
– P^r HANS BINZ (a) (santé publique, épidémiologie, infectiologie et communication, médecin cantonal du canton de Soleure) – D^r DANIEL DESGRANDCHAMPS (b) (infectiologie et service sanitaire de frontière, pratique de pédiatrie) – D^r ULRICH HEININGER (b) (c) (d) (pédiatrie et infectiologie, siège également à la STIKO, en Allemagne) – D^r LUKAS MATTER (immunologie, épidémiologie et diagnostic des maladies infectieuses) – D^r JACOB ROFFLER (promotion des vaccins et médecine des voyage, pratique de médecine générale) – P^r CLAIRE-ANNE SIEGRIST (a) (b) (pédiatrie, infectiologie et immunologie, présidente de la CFV) – P^r ROBERT STEFFEN (b) (épidémiologie, médecine des voyage, bioterrorisme et grippe, pratique de médecine interne, vice-président de la CFV)	

- Ont déposé des brevets **(a)** pour des substances susceptibles d'entrer en ligne de compte dans la fabrication de vaccins : Hans Binz, Denise Nardelli-Haeffliger et Claire-Anne Siegrist²⁶⁵.
- Ont collaboré avec les fabricants des vaccins anti-HPV à divers titres **(b)** (conférences, symposiums, recherche, consulting, expertise) : Denise Nardelli-Haeffliger, Pierre-André Michaud, Claire-Anne Siegrist, Daniel Desgrandchamps, Bernard Vaudaux, Ulrich Heininger, Robert Steffen et Mathias Fehr, Christoph Aebi, Barbara Bolliger et Siegfried Heinzl²⁶⁶.
- Ont été distingués par un fabricant **(c)** : Christoph Aebi, Kathrin Mühlemann et Ulrich Heininger²⁶⁷.
- Se sont exprimés favorablement (de manière officielle) par rapport au vaccin et par rapport à son efficacité avant les premières publications des essais de phase III **(d)** : Barbara Bolliger, Siegfried Heinzl et Ulrich Heininger²⁶⁸.

Certains membres de la CFV et de son groupe de travail avaient bel et bien des conflits d'intérêts. Il faut souligner néanmoins que notre liste est probablement incomplète. Si l'on veut se faire une idée de ce que représente une déclaration d'intérêts officielle, en bonne et due forme, on peut se référer à celle qu'Ulrich Heininger, membre de la CFV, a été contraint de remettre à la STIKO où il siège également²⁶⁹ :

« Prof Dr Ulrich Heininger

(État: mars 2009)

Propriété de brevets, licences ou autres, détention d'actions, autres participations financières dans des entreprises fabriquant ou distribuant des vaccins, exceptés des participations de petit actionnariat et dans des fonds: néant.

Activités professionnelles auprès d'entreprises fabriquant ou distribuant des vaccins (p. ex. en tant qu'employé ou membre de comités directeurs, tels que conseil d'administration ou conseil de surveillance): néant.

Membres de comités/activités pour des comités: *advisory board* vaccin contre le Pseudomonas 2004-2006 (Berna, Suisse); *advisory board* FSME + méningocoques 2002-2007 (Baxter, Suisse); *advisory board* méningocoques 2003 (à une seule occasion, Chiron-Behring international); *advisory board* pneumocoques, méningocoques 2005-2007 (Wyeth, Suisse); *advisory board* vaccin contre la varicelle 2005-2007 (SPMSD); *advisory board* vaccin contre le rotavirus 2004-2007 (GSK) et 2005-2007 (SPMSD); COPE («Consensus on Pertussis in Europe») depuis octobre 2008 (GSK, Belgique), «Independent Data Monitoring Board» sur la rage (Berna, Suisse) depuis juin 2008, *advisory board* Académie des vaccins GSK 2001-2008 (GSK, à titre gracieux).

Activité d'expert: conseil pour la planification d'études sur les vaccins contre la pandémie grippale en 2006 (à une seule occasion, GSK, Belgique) et en 2007 (à une seule occasion, Bavarian Nordic); membre du groupe d'experts Independent Data Monitoring Committee vaccin contre la pandémie grippale depuis

2006 (GSK, Belgique); membre du groupe d'experts Independent Data Monitoring Committee pour une étude internationale sur le vaccin conjugué contre les pneumocoques, depuis 2008 (GSK, Belgique); conseil pour non-professionnels sur internet depuis 2001 (USMedia, Tegernsee).

Participation à l'autorisation de mise sur le marché / au développement de vaccins: néant

Études cliniques: «A phase 4, open, randomized, multicenter study to assess the kinetics of the antibody response to meningococcal group C conjugate vaccine, Meningitec™, following polysaccharide vaccine challenge in toddlers primed with Meningitec» de 2001 à 2004; (Wyeth, Suisse).

Études épidémiologiques: recensement des cas de varicelles dans les hôpitaux pédiatriques en Suisse entre 2000 et 2003 (soutien financier de GSK Suisse); recensement des cas de varicelles dans les cabinets pédiatriques et généralistes dans le Nord-Ouest de la Suisse entre 2004 et 2007 (soutien financier de GSK Suisse).

Autres études: «Verwendung von FSME-IMMUN Erwachsene und FSME-IMMUN Junior zur Erzielung eines Impfschutzes bei irregulären Impfabständen», observation d'utilisation depuis 2005; co-directeur des essais (Entreprise: Baxter).

Manifestations de formation continue/congrès/conférences: conférences sur des thématiques vaccinales sans relation directe avec un produit (honoraires partiellement (re)financés par des fabricants de vaccin).

Activité d'auteur: publications sur la vaccination dans des revues spécialisés / des livres / la presse généraliste / les médias électroniques (CD, internet).

Autres activités menées par des fabricants ou des distributeurs de vaccins ou soutenues par eux, autres circonstances pertinentes : néant ».

On relèvera que ses nombreux conflits d'intérêts avec les fabricants n'ont pas empêché le Pr Ulrich Heininger de siéger à la STIKO, à la CFV et au sein du groupe de travail de cette dernière. Son cas montre bien les limites de la gestion « à l'interne ». Confronté à certains de ces conflits d'intérêts par la *NZZ am Sonntag*, Ulrich Heininger a affirmé qu'il ne les contestait pas, mais que ces derniers ne représentaient pas un problème, car ils ne portaient pas sur le vaccin anti-HPV comme produit²⁷⁰. Malheureusement, cette nuance n'empêche pas le rapport de réciprocité. Par ailleurs, le règlement dont la CFV s'est dotée prévoit que les membres de la Commission doivent déclarer « la réalisation d'un travail ou d'une activité de recherche rémunérée par une entreprise commerciale ayant un intérêt direct ou indirect au travail d'évaluation de l'expert »²⁷¹.

Ces conflits d'intérêts sont-ils graves ou sans importance ? Ont-ils influencé ou non le travail de la commission et du groupe de travail ? Lorsque nous avons interrogé Claire-Anne Siegrist sur ce point en mars 2008, cette dernière nous avait répondu : « Je peux affirmer en mon âme et conscience que la CFV a fait un travail objectif, en appliquant rigoureusement les règles. »²⁷² Peut-être, mais rien ne le prouve. Et étant donné le manque de transparence qui entoure les travaux de la commission et les liens d'intérêts de ses membres, les doutes subsistent.

« Les meilleurs experts ont presque forcément des liens avec l'industrie pharmaceutique »

Un argument est souvent invoqué pour expliquer le caractère « inévitable » des conflits d'intérêts : si l'on veut bénéficier de l'expertise des meilleurs, impossible d'en trouver qui ne soient pas en rapport avec l'industrie pharmaceutique. « Exclure des experts qui ont des rapports avec l'industrie pharmaceutique serait contre-productif, affirme Virginie Masserey Spicher. Ces rapports sont indispensables pour des scientifiques qui veulent s'informer sur les nouveaux produits. Leurs liens leur permettent notamment d'obtenir en avance des données que seuls les fabricants peuvent fournir. » Ce point est contestable, car en principe, des experts devraient fonder leur opinion uniquement sur des données publiées et non sur des « primeurs » des firmes, notamment parce que ces informations fournies par les fabricants ont de bonnes chances d'être biaisées. « La question des conflits d'intérêts est en effet très complexe, admet Virginie Masserey Spicher. Mais le fait d'avoir des relations avec les firmes ne signifie pas que l'on ne peut pas évaluer de manière indépendante les données scientifiques. » Malheureusement, cela ne garantit pas non plus que cette même évaluation se fera de manière indépendante.

L'exemple de l'Internal Society of Drug Bulletins (ISDB), qui regroupe uniquement des revues scientifiques indépendantes comme *Prescrire* (France), *Arznei-Telegramm* (Allemagne) ou *Minerva* (Belgique), montre également qu'une autre voie est possible : ces publications interdisent toute publicité et ceux qui y

écrivent n'ont pas de conflits d'intérêts. La qualité de leurs articles est le plus souvent de haut niveau. « Ces revues sont bien la preuve qu'il est parfaitement possible de faire une carrière et de développer une expertise hors de l'influence de l'industrie pharmaceutique, souligne Philippe Foucras, président de l'association française Formindep. Par ailleurs, les listes de chercheurs et d'experts sans conflits d'intérêts, telles que les initiatives anti-conflits d'intérêts les ont publiées, indiquent clairement qu'un réservoir existe. »

Que conclure ?

Nos recherches sur la vaccination anti-HPV montrent qu'en Suisse, en France et en Allemagne, la question des conflits d'intérêts n'est pas abordée avec la rigueur qui conviendrait — ni par les comités d'experts, ni par les médias, ni par l'administration, ni par le pouvoir politique. En France et en Allemagne, la publication des liens d'intérêts des experts est restée plus ou moins sans conséquence. En Suisse, cette publication qui n'est pas encore effective suscite un certain scepticisme : « La publication des conflits d'intérêts ne ferait que créer la confusion, estime Virginie Masserey Spicher. Ce qui compte, c'est que les recommandations formulées le soient dans l'intérêt de la population, et que la synthèse des données s'effectue de manière indépendante et correcte. »

Ce point de vue teinté de paternalisme qui prône l'idée qu'il ne faut pas en dire trop sous peine de « créer la confusion » n'est pas forcément en accord avec les attentes du public, car comme l'ont montré plusieurs sondages conduits dans différentes régions

du monde²⁷³, les citoyens souhaitent être informés. Par ailleurs, les sondés ont régulièrement indiqué qu'ils n'attendaient pas des experts qui les conseillent que ces derniers se contentent de « gérer » leurs conflits d'intérêts, mais qu'ils les éliminent. Enfin, comme l'a fait remarquer Valérie Junod dans son article sur les conflits d'intérêts dans l'administration²⁷⁴:

« Le public s'attend à ce que l'ensemble des choix de l'administration soit guidé par l'intérêt public prépondérant, les décisions devant être le fruit de la pensée attentive des différents intérêts légitimes en jeu. Pour que cette pesée soit faite de manière objective, il est indispensable de l'administration soit — et apparaisse — indépendante.

(...) Les conflits d'intérêts constituent un aspect consubstantiel de l'indépendance de l'administration. La bonne gestion desdits conflits garantit la légitimité de l'administration vis-à-vis du public (...). »

La question du financement des études pharmaco-économiques

À cet égard, il paraît préférable de faire mener les études pharmaco-économiques par des institutions indépendantes, afin d'éviter une main-mise de l'industrie pharmaceutique sur la politique de santé publique. À l'évidence, dans le cas de la Suisse, l'étude économique extrêmement favorable intégrée au rapport de la CFV a pesé lourd dans la balance pour déclarer la vaccination remboursable. Le raisonnement qui a fondé la décision de la laisser financer par Sanofi Pasteur MSD était que la firme « pouvait bien passer à la caisse » — sous-entendu : « Avec ce vaccin, elle gagnera beaucoup d'argent ». Ce principe est à

double tranchant: certes, il permet d'économiser des coûts, mais fait courir aux institutions le risque de l'influence et, à moyen terme, du discrédit. Fait encore plus problématique, il signifie que l'on s'en remet, une fois encore, à l'industrie pharmaceutique — alors que contrairement aux essais cliniques, les études pharma-économiques peuvent parfaitement être réalisées par des institutions publiques.

Interpellé sur ce point, l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) nous a répondu que l'étude financée par Sanofi Pasteur MSD avait été supervisée par un « expert indépendant », le Pr Thomas Szucs. Or nos recherches montrent que ce professeur de pharmacoéconomie à l'Université de Zurich a lui aussi des conflits d'intérêts avec les fabricants, ce dont il n'est fait mention nulle part, ni dans les communications de l'OFSP au public, ni dans le rapport de la CFV. Mais il est vrai que Thomas Szucs déclare régulièrement n'avoir aucun conflit d'intérêts dans les revues spécialisées où il publie ses articles — alors qu'il a réalisé plusieurs études qui ont été financées par des fabricants de vaccin et a été conférencier dans le cadre de congrès sponsorisés par ces mêmes fabricants²⁷⁵. Il est par ailleurs membre de l'organisation de lobbying ESWI (European Scientific Working Group on Influenza), également sponsorisée par des fabricants de vaccins²⁷⁶. Autant de critères qui en principe mériteraient de déclarer des conflits d'intérêts.

La balle est dans le camp des médias et des citoyens

En Suisse, le citoyen doit affronter un véritable marathon juridico-administratif s'il veut s'informer. Jusqu'à récemment, la situation était la même en

France et en Allemagne, où les déclarations d'intérêts sont aujourd'hui en libre accès. Relevons toutefois qu'aucune ne l'était au moment où dans ces pays, les comités en charge ont émis leurs recommandations sur le vaccin anti-HPV. En France et en Allemagne, les conflits d'intérêts du CTV²⁷⁷ et de la STIKO²⁷⁸ ont fini par être rendus publics suite à la pression exercée conjointement par l'association Formindep et l'association de consommateurs UFC Que Choisir²⁷⁹ dans le cas français, et grâce à l'action d'*Arznei-Telegramm* et de *Transparency Deutschland* en Allemagne. Ces exemples montrent que passer de la loi qui prévoit la transparence à la pratique ne va jamais de soi: en France, la loi existe depuis 2002, elle aurait dû être appliquée dès 2007 mais n'a fini par l'être qu'au début 2009. En Allemagne, le gouvernement a laissé entrevoir en octobre 2007²⁸⁰ que les conflits d'intérêts de la STIKO seraient rendus publics, il a fallu attendre août 2009 pour que cette mesure soit appliquée.

Les réformes réalisées en France et en Allemagne en matière de transparence et celles qui seront bientôt effectives en Suisse sont un pas dans la bonne direction. Mais elles ne résoudront pas les problèmes de conflits d'intérêts tant que le public et les médias ne jugeront pas nécessaire de vérifier l'application des règlements, de revendiquer les accès auxquels ils ont droit et de questionner les pratiques de leur administration. Peut-être faut-il leur rappeler qu'en définitive, lorsqu'il est question de santé, ce sont eux qui finissent tôt ou tard par payer la facture. Et non les experts qui les ont conseillés.

IV. RÉCOLTER LES LAURIERS

Chapitre 9

Le Nobel qui tombe à pic

Le 6 octobre 2008, ceux qui l'ignoraient encore ont eu largement l'occasion d'apprendre qui était Harald zur Hausen : l'homme auquel l'humanité devait la découverte du rôle oncogène de certains HPV, et donc, en quelque sorte, l'avènement du « vaccin contre le cancer du col de l'utérus ». Presque tous les médias du monde ont en effet repris le communiqué de la Fondation Nobel qui annonçait que le virologue allemand venait d'être désigné lauréat du prix Nobel 2008 de médecine²⁸¹. Pendant cinq semaines, Harald zur Hausen a connu l'état de grâce médias : tout le monde se pressait pour l'interviewer, les éloges pleuvaient et lui se montrait heureux mais modeste²⁸².

À partir du 25 novembre 2008, en revanche, le lauréat a dû se livrer à des exercices beaucoup moins agréables. D'abord en étant invité à prendre position par rapport au moratoire sur les vaccins anti-HPV exigé par un collectif de treize médecins allemands²⁸³. Harald zur Hausen n'a pas dissimulé son agacement à différentes reprises dans les médias germano-

phones²⁸⁴. Enfin, quelques jours avant la cérémonie officielle de remise du Nobel, un nouvel élément est venu jeter une ombre sur sa consécration : en Suède, l'Unité nationale anti-corruption a annoncé aux médias avoir chargé le Procureur Nils-Erik Schultz d'examiner la possibilité d'ouvrir une enquête pénale sur des allégations de corruption en rapport avec l'attribution de ce même prix Nobel de médecine²⁸⁵. Le magistrat suédois entendait notamment examiner des soupçons de collusion impliquant l'entreprise AstraZeneca et deux membres de l'Assemblée Nobel²⁸⁶.

Comment le prix Nobel de médecine est-il attribué ?

Dans son testament, Alfred Nobel a prévu que le prix Nobel de physiologie ou de médecine soit attribué par le Karolinska Institutet (KI). Deux instances interviennent au cours de la procédure²⁸⁷ :

- l'Assemblée Nobel, constituée de cinquante professeurs du Karolinska Institutet
- le Comité Nobel, constitué de cinq membres et du secrétariat de l'Assemblée Nobel

Le Comité Nobel passe en revue les candidatures qui lui ont été soumises et effectue une sélection — ce processus dure un peu plus de six mois. Le Comité Nobel soumet ensuite ses recommandations à l'Assemblée Nobel qui choisit le lauréat définitif par un vote à la majorité. Les débats de l'Assemblée sont secrets²⁸⁸. Sa décision est sans appel et rendue publique en octobre de chaque année. En d'autres termes, de la soumission d'une candidature à l'adjudication du prix, les cinquante professeurs du KI qui constituent l'Assemblée Nobel jouent un rôle-clé.

Le 7 août 2009, Nils-Erik Schultz a officiellement décidé de clore son enquête et de ne pas ouvrir de procédure²⁸⁹, arguant qu'étant donné le « nombre important d'experts impliqués dans le processus qui finit par aboutir à la désignation du lauréat du prix Nobel », il considérait « comme quasi inexistante la possibilité pour un membre individuel du comité d'influencer de manière décisive le choix final du lauréat ». Lorsque nous avons demandé au magistrat suédois s'il en avait conclu qu'il n'existait pas de collusion entre AstraZeneca et les institutions mentionnées plus haut, il nous a répondu qu'il y avait « bel et bien des conflits d'intérêts », mais que la loi suédoise n'offrait « pas de base pour ouvrir une enquête pénale, les conflits d'intérêts n'étant pas considérés comme des délits ». Sa conclusion : « Il s'agit d'un problème interne à la Fondation Nobel et au Karolinska Institutet, c'est à eux qu'il incombe de le régler. » Il n'y aura donc pas d'enquête judiciaire pour établir si AstraZeneca a fait ou non usage de son influence pour obtenir cette nomination.

Pour AstraZeneca, la consécration de Harald zur Hausen tombait à pic. Cette distinction très médiatisée offrait une nouvelle occasion de remettre le cancer du col — et donc les vaccins anti-HPV — sur le devant de la scène, en les présentant sous le jour le plus favorable qui soit. Rappelons que depuis son rachat de MedImmune en 2007, AstraZeneca est devenu propriétaire des brevets détenus par la biotech américaine et a des intérêts financiers directs au succès commercial des vaccins anti-HPV. Par ailleurs, AstraZeneca est bel et bien en rapport avec les différentes instances qui mènent à la désignation

du prix Nobel de médecine, puisque le groupe entretient des rapports étroits avec le Karolinska Institutet (KI) depuis 2002 au moins²⁹⁰ et investit régulièrement dans l'institut²⁹¹. La firme et le KI sont aussi fréquemment partenaires dans le cadre de projets de recherche ou de congrès²⁹². Enfin, AstraZeneca sponsorise deux sociétés affiliées à la Fondation Nobel, Nobel Media (responsable du contrôle et de la commercialisation des droits audiovisuels de la fondation²⁹³, et Nobel Web²⁹⁴). Le montant de ce contrat de sponsoring est tenu secret.

Les allégations de collusion sur lesquelles travaillait le Procureur suédois concernaient notamment deux professeurs au KI membres de l'Assemblée Nobel : Bertil Fredholm et Bo Angelin. Bertil Fredholm a assumé des mandats de consultant pour AstraZeneca jusqu'en 2006²⁹⁵. Quant à Bo Angelin, il siège depuis 2007 au conseil d'administration d'AstraZeneca²⁹⁶, en tant que directeur non exécutif, ainsi qu'au comité scientifique de la firme. Interrogé par la radio suédoise SR sur ce double mandat, Bo Angelin a répondu qu'« il n'était pas conscient du fait qu'AstraZeneca pourrait tirer profit de l'attribution du prix Nobel »²⁹⁷ et que de fait, il ne s'était pas retiré lors du vote de l'Assemblée.

Hans Jörnwall, à l'époque secrétaire du Comité Nobel, a également adressé au blog ScienceInsider une déclaration affirmant que « ni Bo Angelin, ni le Comité, ni l'Assemblée Nobel n'étaient au courant des brevets que détenait AstraZeneca sur les vaccins anti-HPV »²⁹⁸. Une affirmation que l'on ne peut s'empêcher d'accueillir avec un certain scepticisme, étant donné l'écho médiatique qui a entouré en son

temps le rachat de MedImmune par AstraZeneca et la nouvelle qu'AstraZeneca se retrouvait propriétaire des brevets sur les vaccins anti-HPV. Qu'un membre du conseil d'administration d'AstraZeneca ignore un élément aussi important est très invraisemblable. De plus, si le Comité Nobel a effectué ses recherches sur la découverte de Harald zur Hausen avec la diligence qu'il prétend, il semble impossible également qu'il n'ait pas eu connaissance de cet aspect.

Suite à cette affaire, le Comité Nobel a annoncé aux médias suédois²⁹⁹ vouloir à l'avenir débattre des liens entre lauréats et sponsors de la Fondation Nobel et des institutions impliquées. Mais un an plus tard, les choses n'ont pas vraiment bougé : Bo Angelin exerce toujours son double mandat et si Hans Jörnwall a fait des suggestions de modification, elles sont restées lettre morte, d'autant plus que ce dernier n'est plus membre de l'Assemblée Nobel.

Le cas du KI et de la Fondation Nobel montre les intrications extrêmement délicates que finit par générer la dépendance des institutions publiques de recherche face à l'industrie pharmaceutique³⁰⁰. Les relations qui unissent la Fondation et le jury Nobel, le Karolinska Institutet et AstraZeneca constituent un terrain éminemment propice aux conflits d'intérêts. Dans ce cas de figure, ces derniers entachent donc non seulement la recherche et l'enseignement, mais aussi la reconnaissance — en l'occurrence, l'une des distinctions les plus prestigieuses au monde. Pourtant, au sein des organes impliqués dans la désignation des lauréats, cette question n'est manifestement ni thématisée ni gérée de quelque manière que ce soit. Au vu des nombreuses intrications du KI avec

l'industrie pharmaceutique, il apparaît urgent que le débat ait lieu.

L'enquête dont AstraZeneca et le comité Nobel ont été l'objet ne change rien au fait que Harald zur Hausen méritait pleinement cette distinction. Mais d'emblée, ce que l'on a vu dans cette nomination, ce n'était pas la consécration d'un scientifique exceptionnel, mais celle d'un produit. De fait, le Nobel a surtout constitué un formidable coup de pub pour les vaccins et les firmes qui les commercialisent.

Un Nobel pour zur Hausen, c'était un Nobel pour le Gardasil® et le Cervarix®. La distinction suprême, en somme. En matière de communication, impossible de faire plus fort.

Épilogue

La remarquable unanimité qui s'est formée dans les pays riches autour de la vaccination anti-HPV est donc moins due à l'efficacité des deux vaccins qu'à un impressionnant appareil de communication et de lobbying, qui a consacré l'avènement de nouvelles méthodes de pharma-marketing. Le succès des stratégies adoptées par les fabricants montre aussi que les mécanismes censés canaliser les ambitions de l'industrie pharmaceutique n'ont pas fonctionné. Les comités d'experts que consultent les autorités de santé forment en principe l'un de ces dispositifs. Or l'exemple de la vaccination anti-HPV démontre l'insuffisance du cadre censé garantir l'indépendance et l'impartialité de celles et ceux qui y siègent, notamment en matière de gestion des conflits d'intérêts.

Ce que révèle aussi l'extraordinaire succès de cette vaccination, c'est une faillite des médias dans leur rôle de quatrième pouvoir censé débusquer la manipulation. En Europe notamment, les journalistes professionnels ont avant tout fait le jeu des firmes pharmaceutiques en mettant la pression sur leurs autorités de santé pour que le vaccin anti-HPV soit remboursé dans les meilleurs délais. La majorité d'entre eux ont relayé les propos d'experts sans poser la question de leur indépendance, ni vérifier l'exactitude des chiffres qu'ils avançaient. Ces manquements sont d'autant plus problématiques si l'on songe à quel point les médias traditionnels mettent volontiers en avant leur « professionnalisme » et leur

«qualité» pour se démarquer de la blogosphère. Or dans le cas de la vaccination anti-HPV, c'est bel et bien l'inverse qui s'est produit. La presse généraliste professionnelle n'a pas su faire preuve de vigilance, alors que certains blogueurs, à l'instar des *watchdogs* américains et de Pharmacritique en France, ont effectué un travail de relais et d'enquête d'excellent niveau avec des moyens financiers proches de zéro. Mais l'écho de leurs efforts reste limité — ce qui est regrettable, car c'est là que l'on trouve à l'heure actuelle les vraies investigations et les bonnes questions.

Résultat: aujourd'hui, les citoyens qui font vacciner leurs filles aux frais de la collectivité prennent souvent leur décision sur la base de convictions et/ou d'informations incomplètes, voire fausses. On est très loin d'un «consentement éclairé», juridiquement indispensable dans plusieurs pays.

Que l'industrie pharmaceutique ait découvert et cherché à exploiter un filon n'est pas condamnable en soi. C'était son bon droit d'essayer. Que ceux qui étaient censés la confronter et lui demander des comptes aient failli, voilà qui est en revanche beaucoup plus préoccupant.

Il est donc impératif que les citoyens apprennent à se méfier des annonces de «catastrophes méconnues» et à s'informer sans s'en remettre benoîtement aux «experts». Mais surtout, il est urgent de thématiser la question des conflits d'intérêts, aussi bien dans les rangs des médecins et des scientifiques que dans l'administration et parmi les journalistes qui traitent les sujets de santé. Dans ces cercles, le manque de vigilance, une certaine naïveté et des idées précon-

gues sur une soi-disant « capacité à gérer » font que ce problème majeur n'est pas abordée avec la rigueur nécessaire. Du coup, l'industrie pharmaceutique a les coudées franches pour imposer ses produits et s'enrichir aux frais de la collectivité, alors que les avancées médicales qu'elle propose sont souvent minimales et scandaleusement onéreuses. À cet égard, le vaccin anti-HPV est un exemple à la fois typique et extrême, qui montre aussi à quel point le jugement d'un expert peut être biaisé par ce en quoi il veut croire : la plupart des médecins qui ont recommandé la vaccination étaient favorables à son introduction et à son remboursement *avant même* que les données cliniques de phase III n'aient été publiées.

Nous aimerions enfin souligner que le regard critique que nous portons sur l'affaire du vaccin anti-HPV ne vise pas à discréditer la démarche vaccinale. Au contraire, la vaccination préventive reste un instrument remarquable de santé publique, le plus efficace avec les antibiotiques pour protéger la population de certaines maladies infectieuses. Mais ces mérites ne sont pas un permis de ne plus penser. S'interroger sur les raisons qui poussent tout à coup tel ou tel produit ou telle ou telle affection sur le devant de la scène doit rester un réflexe indispensable. Or c'est précisément par crainte de « faire le lit de la patamédecine », en plus de celle d'être accusé de misogynie, que certains acteurs de santé ont préféré se taire, laissant le champ libre aux firmes pharmaceutiques. Le cas du vaccin anti-HPV montre ce qui risque de se passer lorsqu'il devient impossible de débattre sereinement de l'utilité ou de la rationalité de telle ou telle immunisation, notamment en termes de coûts, parce que l'on refuse

d'amener « de l'eau au moulin des anti-vaccinalistes ». On ne saura pas avant quinze ans si en décidant d'inclure cette vaccination dans le calendrier vaccinal et de la rembourser, les autorités ont contribué à réduire de manière significative l'incidence et la mortalité par cancer du col — ou si elles ont juste ajouté un doublon peu efficace et coûteux à l'instrument de prévention dont elles disposaient déjà.

P.S. En ce qui concerne la matière de ce livre, nous nous sommes appuyés uniquement sur des sources en libre accès, à l'exception des archives de presse et des articles scientifiques d'accès payant, et nous n'avons pas de conflits d'intérêts.

Personne ne nous a fourni de document détourné et nous n'avons pas eu recours à des sources secrètes.

POSTFACE

*Pierre-Yves Dubuis et Bernard Kunz,
Spécialistes en gynécologie et obstétrique,
Lausanne, Suisse*

Nous connaissons le discours officiel qui est celui que les mères et les jeunes filles inquiètes ont entendu de la part de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP). Nous savons aussi que les études (*voir annexe 2 du livre*) diligentées directement par l'industrie ont montré une protection réelle de 20 % environ — CIN2 et plus, si l'on prend en compte tous les génotypes oncogènes d'HPV. Ce sont ces chiffres-là que nos patientes veulent connaître et nous avons pris le parti de les leur donner, à charge pour elles de décider de se faire vacciner ou non, de faire vacciner leurs filles ou non. Il devient difficile pour nous de discuter sereinement d'une maladie, quasiment absente de notre consultation, face à la publicité qui lui est faite par les instances officielles. D'autant qu'il existe déjà quelques exemples fort inquiétants de l'influence probable de l'industrie sur les autorités sanitaires de quelques pays. Nous sommes donc, nous praticiens, pris entre deux feux. Avec d'un côté l'État qui pèse de tout son poids pour influencer et, au final, diriger une population féminine soigneusement apeurée. Et de l'autre les questionnements

des mères des futures vaccinées. Que pouvons-nous faire ?

Peut-être réfléchir à notre responsabilité médico-légale. Pourquoi ? Il n'est pas inutile ici de rappeler les préceptes du Code civil suisse : en droit civil comme en droit pénal, tout acte médical est considéré en soi comme une atteinte illicite à la personnalité du patient. L'illégitimité de cet acte est toutefois levée par le consentement valablement exprimé du patient, à condition que ce dernier soit capable de discernement. Il s'agit du fameux « consentement éclairé », devenu le piège tendu aux médecins dans les procédures engagées contre eux. Et cet acte médical (la vaccination) prend une dimension encore plus importante lorsqu'on s'adresse à des gens a priori bien portants. La Loi sanitaire vaudoise du 29 mai 1985 (état au 01.01.2007) a pour but de contribuer à la sauvegarde de la santé de la population et d'encourager la responsabilité collective et individuelle dans le domaine de la santé. L'article 21 de la Loi sanitaire vaudoise traite du droit à l'information :

Afin de pouvoir consentir de manière libre et éclairée et faire un bon usage des soins, chaque patient a le droit d'être informé de manière claire et appropriée sur son état de santé, les différents examens et traitements envisageables, les conséquences et les risques prévisibles qu'ils impliquent, le pronostic et les aspects financiers du traitement.

(...) Dans le cadre de ses compétences, tout professionnel de la santé s'assure que les patients qu'il soigne reçoivent les informations nécessaires afin de donner valablement leur consentement.

Et l'article 23 ajoute :

Aucun soin ne peut être fourni sans le consentement libre et éclairé du patient concerné capable de discernement, qu'il soit majeur ou mineur.

Nous avons donc l'obligation de compléter les informations données par le discours officiel.

Dans notre pratique médicale, plusieurs fois par jour, des mères nous demandent notre avis concernant la vaccination anti-HPV proposée à leur fille. Le cancer du col (nous parlons bien des cancers invasifs) est devenu une pathologie rare dans les pays développés (un peu plus de 200 cas par année en Suisse et un peu moins de 100 décès): nous savons que les progrès énormes faits dans le domaine de la prévention du cancer du col de l'utérus sont directement liés à l'introduction du dépistage cytologique. Bien sûr, 100 décès par année par cancer du col sont 100 décès de trop, mais il est douteux que la vaccination nouvellement imposée, ne ciblant que quelques HPV à haut risque, puisse encore améliorer ces statistiques. Et comment ne pas redouter que cette vaccination soit de nature à donner un sentiment d'invulnérabilité aux jeunes filles qui en ont bénéficié? Comment ne pas craindre que cela les conduira à relâcher leur discipline, essentielle, vis-à-vis du frottis de dépistage périodique? Qui peut dire maintenant que les cancers invasifs du col utérin ne vont pas, de ce fait, augmenter à nouveau? Il est donc nécessaire de défendre des thèses plus nuancées sans pour autant passer pour des adversaires irréductibles des vaccins. La mise au point rigoureuse des auteurs démontre que le vaccin anti-HPV (la forme « partielle ») dont nous disposons aujourd'hui

n'est pas encore la panacée dans la prévention du cancer du col de l'utérus.

Enfin il existe une dimension morale, trop souvent oubliée. Nous ciblons avec ce vaccin une jeunesse qui n'a encore jamais eu de vie sexuelle en lui donnant une image bien malsaine de la sexualité, cause d'emblée d'un cancer auquel elle ne pourrait pas échapper si des dispositions vaccinales ne sont pas prises au plus tôt. Laisser croire à des jeunes femmes débutant leur vie sexuelle qu'elles sont exposées au cancer, c'est vraiment leur donner une vision bien triste de leur vie affective. Difficile et délicat dès lors de justifier une vaccination dès l'âge de 11 ans.

Le livre que nous avons entre les mains est d'une très grande qualité. Tout d'abord par l'objectivité du travail qui le sous-tend. Les auteurs ont réuni pour leurs lecteurs une information qui existait déjà, ils ont synthétisé de manière intelligible ce qui jusque là n'était disponible que de façon éparpillée. Il y a aussi ce nombre impressionnant de références, toutes accessibles au public, toutes vérifiables, qui nous incite à aller voir et à juger par nous-mêmes. Enfin, cet ouvrage nous montre bien, à nous professionnels, les limites des réunions scientifiques, des congrès et autres manifestations, souvent sponsorisés par l'industrie. Il nous rappelle, si besoin est, que l'information qui y est donnée est par définition partielle et même orientée, que le message véhiculé y sert aussi des objectifs commerciaux et que l'amélioration de la santé des patientes passe hélas souvent au second plan.

Merci à Catherine Riva et à Jean Pierre Spinosa pour ce livre qui, nous l'espérons, donnera un éclai-

rage plus objectif sur cette vaccination devenue, à tort pensons-nous, presque « moralement obligatoire ».

Annexe 1

Ce qu'il faut savoir sur les HPV, le cancer du col et le fonctionnement des vaccins

Les HPV, qu'est-ce que c'est ?

Le papillomavirus humain (HPV pour *Human papillomavirus*) est un virus à ADN³⁰¹ qui fait partie de la famille des *Papovaviridæ*. L'ADN de ce virus peut présenter des différences — en d'autres termes, cela signifie qu'il existe plusieurs génotypes ou souches de HPV. Au cours des vingt dernières années, on en a identifié plus d'une centaine.

Ces génotypes sont numérotés par ordre de leur découverte et classés en fonction des tissus qu'ils infectent (les muqueuses ou la peau), mais aussi de leur potentiel oncogène, c'est-à-dire de leur capacité à faire évoluer les lésions qu'ils occasionnent en cancers. Certains HPV infectent les muqueuses anogénitales (vulve, vagin, col de l'utérus, anus et pénis), ainsi que les muqueuses de la bouche et du pharynx. Parmi ces virus, on trouve les souches dites à bas risque ou à faible potentiel oncogène, comme les types 6 et 11 retrouvés dans les condylomes acuminés appelés aussi verrues génitales ou « crêtes de coq ». D'autres sont dits à haut risque, comme les HPV 16, 18, 31 ou 45 impliqués dans le développement du cancer du col de l'utérus.

HPV et cancer du col

On retrouve des HPV à haut risque dans la quasi-totalité des cancers du col: en moyenne mondiale, on estime que les HPV 16 et 18 sont responsables de 73,9 % — ce chiffre est souvent arrondi à 70 %³⁰².

— En Europe et en Amérique du Nord, le HPV 16 est retrouvé dans 69,7 % des tumeurs, le HPV 18 dans 14,6 % d'entre elles, le HPV 45 dans 9 % d'entre elles et le HPV 31 dans 4,5 % d'entre elles. Les autres HPV à haut risque se partagent les quelques 2,2 % restants. Cette répartition varie selon les régions du monde. Le HPV 45 est par exemple nettement plus répandu que le HPV 31 dans les cancers en Afrique subsaharienne, alors que c'est l'inverse en Asie du Sud-Est³⁰³.

L'infection à HPV est aujourd'hui considérée comme une raison nécessaire au développement d'un cancer du col.

— Les HPV 16 et 18 ont été officiellement classés oncogènes par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 1995. En 2005, cette liste a été étendue aux HPV 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58 et 59, classés jusque là « potentiellement ou probablement oncogènes »³⁰⁴.

Cependant, une infection à HPV à haut risque ne suffit pas pour déclencher un cancer — on dit que c'est une raison nécessaire, mais non suffisante. Il existe d'autres facteurs de risque (co-facteurs): le nombre de partenaires sexuels qui augmente le risque d'infections à HPV, mais aussi le tabagisme, l'utilisation prolongée d'une contraception hormonale orale, la co-infection avec d'autres maladies sexuellement transmissibles (chlamydia, herpès), etc³⁰⁵. Le cancer

du col touche en majorité les femmes des couches sociales défavorisées³⁰⁶.

La transmission du virus

La voie sexuelle représente la voie classique de contamination. Elle n'implique pas forcément une pénétration, mais peut se faire aussi par le contact peau à peau³⁰⁷.

— La transmission peut aussi se faire par l'eau, le linge, le matériel et les gants souillés³⁰⁸. Une transmission dite verticale de la mère à l'enfant au cours de l'accouchement a également été documentée³⁰⁹.

— Dans 20 à 30 % des contaminations³¹⁰, plusieurs types de HPV sont transmis simultanément.

Évolution de l'infection

On estime que 70 à 80 % des individus sexuellement actifs seront porteurs d'une infection à HPV à un moment ou à un autre de leur existence³¹¹. Cette infection disparaît spontanément dans 90 % des cas et ne persiste que dans les 10 % restants (voir tableau 2). Seule une infection persistante est donc susceptible d'entraîner le développement de lésions précancéreuses (ou dysplasies). Ces lésions précancéreuses sont appelées CIN (pour *cervical intraepithelial neoplasia* — néoplasie cervicale intra-épithéliale, voir tableau 1).

— Lésion précancéreuse ne signifie pas cancer. En langage médical, les lésions précancéreuses sont « des états cliniques (...) qui permettent de déterminer des populations à risque pour un cancer donné »³¹².

Les CIN ont été classées en fonction de leur sévérité³¹³ :

- CIN* 1 : anciennement appelée dysplasie légère, appelée aussi néoplasie cervicale intra-épithéliale de grade 1
- CIN 2 : dysplasie moyenne ou de grade 2
- CIN 3 : dysplasie sévère de grade 3, ou carcinome épidermoïde *in situ*.

*(*cervical intraepithelial neoplasia* — néoplasie cervicale intra-épithéliale)

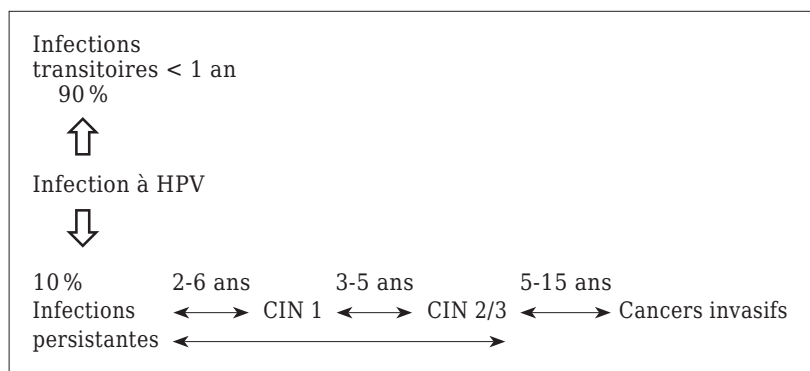
Les CIN régressent spontanément dans 32 à 57 % des cas, en fonction de leur gravité.

Tableau 1 : Probabilité de régression, de persistance et d'évolution des CIN³¹⁴.

CLASSE DE CIN	RÉGRESSION	PERSISTANCE	ÉVOLUTION VERS UNE CIN 3	ÉVOLUTION VERS UN CANCER INVASIF
CIN 1	57 %	32 %	11 %	1 %
CIN 2	43 %	35 %	22 %	1,5 %
CIN 3	32 %	56 %	-	12 %

L'évolution moyenne entre une infection persistante et un cancer invasif s'étale sur une à deux décennies.

Tableau 2 : Représentation schématique de l'histoire naturelle du développement du cancer du col³¹⁵



Chiffres sur les infections

En moyenne, 75 % des personnes sexuellement actives contracteront à un moment donné ou à un autre une infection à HPV (toutes souches confondues). Mais dès que l'on opère des « instantanés », c'est-à-dire que l'on considère le nombre de personnes porteuses d'une infection à HPV à un moment donné dans une population donnée (prévalence), on obtient des chiffres très différents.

— Aux États-Unis, une étude indépendante a montré que 26,8 % des femmes entre 14 et 59 ans étaient porteuses d'une infection à HPV, toutes souches confondues, au moment où l'étude a été conduite. Une infection à HPV 16 avait été détectée chez 1,5 % des femmes et une infection à HPV 18 chez 0,8 % des femmes³¹⁶.

— La prévalence des infections à HPV varie aussi fortement en fonction des zones géographiques. Une étude portant sur 157 879 femmes et publiée en 2007 conclut aux pourcentages suivants (prévalence de femmes avec cytologie normale porteuse d'une infec-

tion à HPV — tous types): 22,1 % en Afrique, 20,4 % en Amérique central et au Mexique, 11,3 % aux États-Unis, 8,1 % en Europe et 8 % en Asie³¹⁷.

Le dépistage et l'incidence du cancer invasif du col

La prévention du cancer invasif du col dispose d'un instrument: le frottis cervical avec examen cytologique qui permet d'identifier les lésions qui précèdent l'apparition du cancer, voire de les traiter le cas échéant. L'introduction du dépistage, même non systématique, est corrélée avec une baisse importante de l'incidence (c'est-à-dire du nombre de nouveaux cas) du cancer du col invasif.

— Un frottis effectué tous les trois ans permet chez les femmes entre 25 et 60 ans une réduction cumulée du risque de cancer invasif du col de 91,2 % et un frottis par année de 93 %³¹⁸.

— En Finlande, où le dépistage est organisé, l'incidence du cancer invasif du col est de 3,4 pour 100 000 femmes, contre 8,3 en Suisse, 9,8 en France et 10,8 en Allemagne ou en Autriche³¹⁹, où le dépistage est opportuniste.

Comme le dépistage n'est pas systématique dans la plupart des pays industrialisés et comme le taux de participation est très variable, son potentiel est encore loin d'avoir été épuisé.

On ne dispose toujours pas d'études contrôlées et randomisées permettant d'évaluer le rapport coûts/efficacité du frottis³²⁰. Mais dans les pays où le dépistage n'existe pas, l'incidence du cancer invasif du col et la mortalité qui lui est associée sont beaucoup plus importantes (*voir tableau 3 ci-après*). L'absence de dépistage

représente donc, à l'heure actuelle, le risque le plus important de développer un cancer invasif du col.

La mortalité par cancer du col

Le cancer du col est le deuxième cancer le plus meurtrier chez la femme au plan mondial. Cette affection est avant tout un problème des pays en développement : plus de 80 % des nouveaux cas concernent les pays non industrialisés.

*Tableau 3 : Comparaison de l'incidence et de la mortalité par cancer du col*³²¹

RÉGION DU MONDE	INCIDENCE (POUR 100 000 FEMMES)	MORTALITÉ (POUR 100 000 FEMMES)
Afrique de l'Est	42,7	34,6
Afrique du Sud	38,2	22,6
Asie centrale + sous- continent indien	26,2	15,0
Amérique du Sud	28,6	12,9
Amérique du Nord	7,7	2,3
Europe de l'Ouest	10,0	3,4
Suisse	8,3	1,7
Finlande	3,4	1,6

Les pays en développement présentent une incidence et une mortalité par cancer du col quatre et respectivement dix fois plus importante qu'en Europe (*voir tableau ci-dessus*). Dans les pays industrialisés, en revanche, il n'y a ni épidémie du cancer du col ni recrudescence, mais une diminution régulière du nombre de nouveaux cas³²².

— La Ligue suisse contre le cancer dans son rapport «Le cancer en Suisse: les chiffres. État novembre 2009»³²³ donne 233 nouveaux cas de cancer du col pour tout le pays par année (1,4 % des nouveaux cas de cancer chez la femme) et 88 décès (1,3 % des décès par cancer chez la femme).

Lorsque la vaccination anti-HPV était annoncée au début des années 2000, les experts de l'OMS pensaient qu'elle serait avant tout destinée aux femmes des pays en développement³²⁴ — ce qui au vu des chiffres, paraît logique. Mais près de quatre ans après l'autorisation de mise sur le marché du vaccin anti-HPV en Occident, l'Alliance GAVI³²⁵ chargée d'assurer financement de programmes de vaccination pour les pays pauvres est toujours en quête de fonds³²⁶.

Le traitement des néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN ou lésions précancéreuses)

Il existe plusieurs approches possibles pour le traitement des CIN, dépendant non seulement de la gravité de la lésion et de son potentiel évolutif, mais aussi des différentes écoles. L'une des prises en charge possibles et généralement admise est la suivante³²⁷:

- **CIN 1**: surveillance par colposcopie et cytologie pendant 12 mois. Si la lésion persiste après un an, on envisage de la traiter, en général par vaporisation au laser, parfois par électrocoagulation. Chaque fois que le traitement ne peut être qu'une conisation, la surveillance doit être privilégiée surtout chez les jeunes patientes car c'est elle qui offre le meilleur compromis risque/bénéfice.

La plupart des guérisons surviennent dans les 18 mois qui suivent le diagnostic de CIN 1, mais si la lésion ne s'aggrave pas et que la patiente donne son accord, la surveillance peut être poursuivie jusqu'à 24 ou même 36 mois.

- **CIN 2 et 3 :** il s'agit de lésions précancéreuses qui ont tendance à persister ou à s'aggraver plutôt qu'à régresser. Il est donc recommandé de les traiter, sauf cas particulier (grossesse en cours ou patiente de moins de 20 ans). Les traitements de référence sont la résection complète à l'anse diathermique (en particulier chez les femmes qui désirent une grossesse, car cela permet de préserver au maximum le col de l'utérus) ou la conisation au laser ou au bistouri. Il est indispensable de procéder à un contrôle histologique pour confirmer le stade de la lésion et s'assurer de la résection complète, surtout au niveau de l'endocol. Une surveillance ultérieure est également nécessaire.
- **Cancers invasifs :** certains cancers de stade 1a1 peuvent bénéficier d'une conisation. Les autres stades nécessitent soit une chirurgie plus importante, soit une radiothérapie soit l'association des deux, parfois une chimiothérapie.

Les lésions précancéreuses peuvent être guéries à 100 %. Alors que pour le cancer, tout dépend du stade où on le dépiste.

Comment fonctionnent les vaccins ?

Le HPV est un virus dit « nu » ou « non enveloppé ». Cela signifie que son ADN est protégé uniquement par une couche de protéines appelée capsid³²⁸.

Cette capside est composée à son tour de 72 unités appelées capsomères. Chaque capsomère est constituée de sept protéines E (pour *early* ou « expression précoce » parce qu'elles seront les premières à être produites lorsque le virus aura infecté la cellule), ainsi que de deux protéines L (pour *late* ou « expression tardive », L1 et L2). Parmi les protéines E, les plus étudiées sont l'E6 et l'E7, qui sont à l'origine du pouvoir cancérigène des HPV à haut risque.

Les protéines L1 de la capside virale ont la capacité de s'auto-assembler en pseudo-virus du HPV. Ces pseudo-virus sont dépourvus de matériel génétique. Ils ne sont donc pas pathogènes, mais très immunogènes, ce qui signifie qu'ils entraînent une forte réponse immunitaire dans l'organisme sans provoquer d'infection.

Le développement des vaccins a porté sur les *virus like particles* (VLP), ou pseudo-particules virales, des souches HPV 16 et 18, et dans le cas du vaccin quadrivalent également des souches HPV 6 et 11. L'idée étant d'amener l'organisme à développer une immunité contre la L1 de ces HPV afin de bloquer l'infection. Les VLP sont donc l'antigène des vaccins anti-HPV, c'est-à-dire ce qui déclenche une réaction immunitaire dans l'organisme. Les VLP sont produites par l'introduction du gène L1 dans des levures ou des cellules d'insectes.

Deux produits disponibles sur le marché

Gardasil® (Silgard®)

Vaccin quadrivalent produit par Merck & Co, qui cible quatre HPV : deux HPV à haut risque (HPV 16

et 18) et deux HPV à bas risque (HPV 6 et 11 responsables des condylomes). Le vaccin est produit par génie génétique à partir de levures. L'adjuvant³²⁹ utilisé est du sulfate d'hydrophosphate d'aluminium, le même que celui que Merck utilise déjà dans son vaccin contre l'hépatite B, Hexavac®. La vaccination se fait en trois injections à 0, 2 et 6 mois.

En Allemagne et France, le Gardasil® a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en septembre 2006, en Suisse en novembre 2006. Prix pour les trois doses: 399 dollars aux États-Unis, 477 francs en Suisse dans le cadre du programme cantonal de vaccination (711 francs en consultation privée), 477 euros en Allemagne, 437 euros en France.

Cervarix®

Vaccin bivalent produit par GlaxoSmithKline Biologicals, qui cible deux HPV à haut risque (HPV 16 et 18). Le vaccin est produit par génie génétique à partir de cellules d'insectes. L'adjuvant qu'on y trouve est nouveau et n'a jamais été utilisé avant dans un autre vaccin: il s'agit de l'adjuvant ASO4 mis au point par GSK, composé d'hydroxyde d'aluminium et de lipide monophosphoryle A 3-désacylé. La vaccination se fait en trois injections à 0, 2 et 6 mois.

En Allemagne et en France, le Cervarix® a obtenu son AMM en septembre 2007. En Suisse, il n'est pas encore autorisé. Prix pour les trois doses: 386 dollars aux États-Unis, 477 euros en Allemagne, 335 euros en France.

Annexe 2

Les lecteurs désireux d'en apprendre davantage sur les essais cliniques menés pour le Gardasil® et le Cervarix® trouveront ici quelques compléments plus détaillés.

Essais cliniques menés sur le vaccin de Merck & Co (Gardasil®) — d'après *Arznei-Telegramm* (a-t 2007;38: 57-9) et *New England Journal of Medicine* (*N Engl J Med* 2007; 356;19 1991-1993)

On dispose de quatre études, deux de phase II et deux de phase III:

Phase II: protocole 005³³⁰ / protocole 007³³¹

Phase III: protocole 013 appelé aussi FUTURE (Female United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease) I³³² / protocole 015 appelé aussi FUTURE II³³³

Placebo: le placebo utilisé était l'adjuvant contenu dans le vaccin, c'est-à-dire du sulfate d'hydrophosphate d'aluminium.

Publication: les résultats de FUTURE I et II, ainsi qu'une méta-analyse de l'ensemble des données de phase II et de phase III, ont été officiellement publiés au printemps 2007³³⁴. À cette date, le Gardasil® avait déjà reçu son AMM depuis près d'un an aux États-Unis comme en Europe et avait déjà été inclus dans le calendrier vaccinal de certains pays.

Tableau 1

SUJETS	PROTOCOLE 005	PROTOCOLE 007	PROTOCOLE 013 FUTURE I	PROTOCOLE 015 FUTURE II
N	2391	551	5442	12 157
# VACCIN	1193	276	2417	6082
# PLACEBO	1198	275	2725	6075
AGE MOYEN	20 ans (16-25)	20 ans (13-24)	20 ans (16-24)	20 ans (15-26)
SUIVI MOYEN	3,1 ans	2,4 ans	1,7 ans	1,4 ans
AGE	16-23 ans femmes	16-23 ans femmes	16-23 ans femmes	16-26 ans femmes
LIFETIME PARTNERS	0-5	0-4	0-4	0-4
SITES	US	US, International	US, International	US, International
VACCIN	HPV 16	Gardasil®	Gardasil®	Gardasil®

FUTURE II distingue trois populations :

1. la population *per protocole* (femmes négatives pour les HPV 16 et 18 avant et un mois après avoir reçu toutes les doses de vaccin ou de placebo)
2. une première population en intention de traiter, appelée « population susceptible sans restriction » (femmes négatives pour tous les HPV ciblés par le vaccin avant la vaccination et qui ont reçu au moins une dose de vaccin ou de placebo)
3. une deuxième population en intention de traiter appelée « population en intention de traiter » (toutes les femmes recrutées, y compris celles qui avaient déjà eu une infection à HPV ou étaient positives pour une souche de HPV au moment de recevoir la vaccination et qui ont reçu au moins une injection).

Effet thérapeutique :

Le vaccin n'a pas d'effet thérapeutique³³⁵ : il ne permet pas d'éliminer une infection à HPV 6, 11, 16 ou 18 déjà présente.

Effet prophylactique :
Tableau 2

LÉSIONS	GROUPE VACCINÉ		GROUPE PLACEBO		EFFICACITÉ DU VACCIN (EN %)
	NBRE TOTAL DE PARTICIPANTES	NBRE DE CAS	NBRE TOTAL DE PARTICIPANTES	NBRE DE CAS	
CIN 2+ associées au HPV 16 ou 18					
Population <i>per protocole</i>	5305	1	5260	42	98 %
Population en intention de traiter	6087	83	6080	148	44 %

Tableau 3

LÉSIONS	GROUPE VACCINÉ		GROUPE PLACEBO		EFFICACITÉ DU VACCIN (EN %)
	NBRE TOTAL DE PARTICIPANTES	NBRE DE CAS	NBRE TOTAL DE PARTICIPANTES	NBRE DE CAS	
CIN 2+ associées à n'importe quel HPV					
Population <i>per protocole</i>	5305	inconnu	inconnu	inconnu	inconnu
Population en intention de traiter	6087	219	6080	266	17%

L'efficacité du vaccin est statistiquement significative uniquement pour les CIN 2, mais elle ne l'est plus pour les CIN 3 ou l'adénocarcinome *in situ* (voir *tableau 4*).

Tableau 4

LÉSIONS	GROUPE VACCINÉ		GROUPE PLACEBO		EFFICACITÉ DU VACCIN (EN %)
	NBRE TOTAL DE PARTICIPANTES	NBRE DE CAS	NBRE TOTAL DE PARTICIPANTES	NBRE DE CAS	
CIN 2 associée à n'importe quel HPV					
Population <i>per protocole</i>	5305	inconnu	inconnu	inconnu	inconnu
Population en intention de traiter	6087	149	6080	192	17 %
CIN 3 associée à n'importe quel HPV					
Population <i>per protocole</i>	5305	inconnu	inconnu	inconnu	inconnu
Population en intention de traiter	6087	127	6080	151	21 %*
Adénocarcinome <i>in situ</i> associé à n'importe quel HPV					
Population <i>per protocole</i>	5305	inconnu	inconnu	inconnu	inconnu
Population en intention de traiter	6087	5	6080	8	37 %*

*statistiquement non significatif

Les auteurs de l'étude n'ont pas fourni non plus les chiffres concernant le nombre de CIN 2, 3 et adénocarcinome *in situ* dus à l'ensemble des HPV pour tous les groupes de participantes (per protocole et «susceptible sans restriction»). L'article mentionne seulement que :

« Parmi les femmes qui avaient été testées négatives pour les deux HPV 16 et HPV 18 au moment du recrutement (4693 dans le groupe vacciné et 4703 dans le groupe placebo), les CIN3 se sont développées chez 95 sujets du groupe vacciné et chez 130 sujets dans le groupe placebo, ce qui équivaut à une réduction de 27 % dans le groupe vacciné. »³³⁶

Mais les investigateurs n'ont pas précisé d'où sort ce groupe : il ne correspond ni à la population *per protocole* (5305 vaccinées et 5260 placebo), ni à la population «susceptible sans restriction» (5865 vaccinées et 5863 placebo).

Merck a également fourni des données à la FDA. Ces dernières portaient sur un sous-groupe de 7602 femmes qui ressemble à la population *per protocole* (voir tableau 5). Là, l'efficacité du vaccin contre les CIN 2+ tous HPV était de 14,4 %³³⁷.

Tableau 5 : endpoint = CIN2+ tous HPV confondus

GARDASIL® N=6082		PLACEBO N=6075		RÉDUCTION OBSERVÉE
N (SOUS- GROUPE)	NOMBRE DE CAS	N (SOUS- GROUPE)	NOMBRE DE CAS	
3899	44	3703	49	14,4 %

Essais cliniques menés sur le vaccin de GlaxoSmithKline Biologicals (Cervarix®) — d'après Arznei-Telegramm (a-t 2009;40 : 71-3).

Phase II : protocole HPV 001³³⁸/protocole HPV 007³³⁹

Phase III : protocole HPV 008 PATRICIA (Papilloma Trial against Cancer In young Adults)³⁴⁰.

Placebo : le placebo est le vaccin contre l'hépatite A (Havrix®).

Adjuvant : l'adjuvant utilisé pour le vaccin bivalent est le nouvel adjuvant ASO4 mis au point par GlaxoSmithKline Biologicals (composé d'hydroxyde d'aluminium et de lipide monophosphoryle A 3-désacylé).

Publication : les résultats de PATRICIA ont été publiés en juillet 2009³⁴¹, c'est-à-dire presque deux ans après que le Cervarix® ait reçu son AMM pour l'Union européenne en septembre 2007 et que les autorités de santé de certains pays l'aient inclus dans leur calendrier vaccinal. Aux États-Unis, le vaccin bivalent n'a obtenu son AMM de la FDA qu'en septembre 2009. En Suisse, il n'a toujours pas reçu d'autorisation de mise sur le marché.

Tableau 1

SUJETS	PROTOCOLE HPV 001	PROTOCOLE HPV 007 — SOUS-GPE DE HPV 001	PROTOCOLE HPV 008 PATRICIA
N	1113	776	18 644
# VACCIN	560	393	9319
# PLACEBO	553	383	9325
SUIVI MOYEN	27 mois	24 mois (plus 27) 61 mois ans	2,9 ans
AGE	15-25 ans femmes	15-25 ans femmes	15-25 ans femmes
LIFETIME PARTNERS	Pas d'indic.	Pas d'indic.	Moins de 6
SITES	US, Canada, Brésil	Canada, Brésil	14 pays (Asia Pacific, Europe, Latin America, North America)
VACCIN	Cervarix®	Cervarix®	Cervarix®

PATRICIA distingue trois populations :

1. la population *per protocole* ou « according-to-protocol for efficacy » (ATPE- E — toutes les femmes recrutées séronégatives pour les HPV 16 et 18 et ayant reçu toutes les doses de vaccin ou de placebo)
2. la population « TVC-naïve » (femmes négatives pour les HPV 16 et 18 mais aussi pour 12 autres souches de HPV à haut risque, et ayant reçu au moins une dose de vaccin ou de placebo, censée représenter les jeunes filles encore sexuellement non actives)
3. la population en intention de traiter (TVC — toutes les femmes recrutées, indépendamment de leur statut HPV au moment de recevoir la vaccination ou le placebo et qui ont reçu au moins une injection).

Effet thérapeutique :

Aucun élément des résultats disponibles ne permet de conclure que le Cervarix® a un effet thérapeutique sur les infections à HPV déjà présentes au moment de la vaccination.

Effet prophylactique :

Tableau 2

LÉSIONS	GROUPE VACCINÉ		GROUPE PLACEBO		EFFICACITÉ DU VACCIN (EN %)
	NBRE TOTAL DE PARTICIPANTES	NBRE DE CAS	NBRE TOTAL DE PARTICIPANTES	NBRE DE CAS	
CIN 2+ associées au HPV 16 ou 18					
Population per protocole (ATP-E)	7344	1	7312	53	92.89 %
Population TVC-naïve	5449	1	5436	63	98.4 %
Population en intention de traiter	8867	82	8682	174	52.8 %

Tableau 3

LÉSIONS	GROUPE VACCINÉ		GROUPE PLACEBO		EFFICACITÉ DU VACCIN (EN %)
	NBRE TOTAL DE PARTICIPANTES	NBRE DE CAS	NBRE TOTAL DE PARTICIPANTES	NBRE DE CAS	
CIN 2+ associées à n'importe quel HPV					
Population per protocole (ATP-E)	7863	54	7853	142	61.9 %
Population TVC-naïve	5449	33	5436	110	70,2 %
Population en intention de traiter	8867	224	8682	322	30,4 %

Pour les CIN 3+, seuls sont fournis les résultats pour la population TVC-naïve et pour la population en intention de traiter (voir tableau 4).

Tableau 4

LÉSIONS	GROUPE VACCINÉ		GROUPE PLACEBO		EFFICACITÉ DU VACCIN (EN %)
	NBRE TOTAL DE PARTICIPANTES	NBRE DE CAS	NBRE TOTAL DE PARTICIPANTES	NBRE DE CAS	
CIN 3+ associées à n'importe quel HPV					
Population <i>per protocole</i> (ATP-E)	7863	inconnu	7853	inconnu	inconnu
Population TVC-naïve	5449	33	5436	23	87 %
Population en intention de traiter	8867	77	8682	116	33,4 %

La lecture de l'étude est fortement compliquée par les variations qu'affichent les compositions des groupes de population d'un critère d'analyse à l'autre, selon que les lésions analysées étaient liées seulement aux HPV 16 et 18 ou à n'importe quel HPV³⁴².

Le nombre de sujets de la population *per protocole* (ATP-E) varie d'un tableau à l'autre. De plus, la population ATP-E est d'abord annoncée comme comportant 8093 sujets vaccinés et 8069 sujets placebo. Où sont les quelque 1400 manquants dans le tableau 2 et les quelque 400 manquants dans le tableau 4? Le groupe «TVC-naïve» devrait comporter 5822 vaccinées et 5819 sujets sous placebo, or là aussi, il manque quelque 800 sujets. Quant au groupe en intention de traiter, il est également incomplet: le nombre initial de sujets était de 9319 pour les vaccinés et 9325 pour les placebo. Les auteurs ne précisent pas si ces différences ont été liées aux stratifications que les investigateurs ont opérés au sein des groupes de contrôle. Cette multiplication des sous-groupes induit un moins bon niveau des preuves.

D'après ses auteurs, l'étude montrerait que le vaccin bivalent offre une protection croisée contre certaines souches de HPV autres que celles contenues dans le vaccin. Il s'agit des HPV 31 et 45. Or au plan génétique, le HPV 31 est fort apparenté avec le HPV 16 et le HPV 45 avec le HPV 18. Ce point a fait l'objet d'un intense débat au sein du comité de la FDA chargé d'évaluer le vaccin en vue d'une autorisation de mise sur le marché, mais la question n'a pas été tranchée³⁴³.

Tableau comparatif résumant les résultats pour les deux vaccins (d’après Arznei-Telegramm, a-t 2009; 40: 71-3)

POPULATIONS	CERVARIX® (BIVALENT GSK)		GARDASIL® (QUADRIVALENT MERCK)			
	NB LÉSION/ GPE VACCINÉ	NB LÉSION/ GPE DE CONTRÔLE	EFFICACITÉ (EN%)	NB LÉSION/ GPE DE CONTRÔLE	EFFICACITÉ (EN%)	
CIN2+ associée au HPV 16 ou au HPV 18						
Population <i>per protocole</i>	4/7344	56/7312	92,9%	2/8493	112/8464	98,2%*
Population en intention de traiter	82/8667	174/8682	52,8%	146/9836	303/9904	51,8%*
CIN2+ indépendamment du HPV						
Population <i>per protocole</i>	54/7863	142/7853	61,9%	Pas de données (14,4% ³⁴⁴ à 27% ³⁴⁵ selon sources annexes)		
Sous-groupe de femmes HPV négatives	33/5449	110/5436	70,2%	77/4616	136/4680	42,7%**
Population en intention de traiter	224/8667	322/8682	30,%	421/8559	516//8592	18,4%**

* évaluation combinée des 2 études de Phase II et des 2 études de Phase III/ ** évaluation combinée des 2 études de Phase III

De prime abord, le Cervarix® semble offrir une meilleure protection que le Gardasil® contre les CIN2+ tous HPV confondus. Mais la comparaison entre les deux vaccins reste très difficile, voire impossible pour l'instant.

Les sujets recrutés pour ces études ont été suivis sur une moyenne de trois ans et demi. Ce recul ne permet pas de dire combien de temps la réponse immunitaire du vaccin persistera et si un rappel sera nécessaire.

Il existe des différences importantes entre les populations placebo des deux études. Les femmes qui ont reçu le placebo dans le cadre des deux études FUTURE ont été beaucoup plus nombreuses à développer des lésions précancéreuses. Les modalités de recrutement des deux essais ne permettent pas d'expliquer ces différences, ce qui pose la question de l'influence éventuelle des placebos utilisés sur l'évolution de la maladie.

Les sujets des groupes placebo recrutés pour FUTURE ont été vaccinés dans l'intervalle³⁴⁶. Pour ces sujets-là, une comparaison des deux groupes à long terme est désormais impossible.

En avril 2009, la revue indépendante *Prescrire* a résumé les données dont on disposait en 2008 de par le monde sur les effets secondaires liés à la vaccination :

« — Les bilans de notifications d'effets indésirables des vaccins papillomavirus rendus publics en 2008 par diverses équipes ont montré surtout des effets indésirables locaux, des syncopes, quelques réactions de type allergique.

— La fréquence de ces effets indésirables paraît faible et similaire à celle observée avec des vaccins classiques et bien connus. Il n'est pas apparu en 2008 d'effet indésirable grave imprévu. »³⁴⁷

Annexe 3

Gardasil® et Cervarix® en Suisse, en France et en Allemagne

GARDASIL®	ALLEMAGNE	FRANCE	SUISSE
AMM	Septembre 2006	Septembre 2006	Novembre 2006
RECOMMANDATION	Mars 2007	Mars 2007	Avril 2007
REMBOURSEMENT	Mars 2007 (remboursée à 100 % pour les jeunes filles de 12 à 17 ans)	Juillet 07 (remboursée à hauteur de 65 % pour les jeunes filles de 14 ans et les femmes vierges de moins de 23 ans)	Janvier 08 (pris en charge à 100 % pour les jeunes filles de 11 à 14 ans (vaccination de base) et de 15 à 19 ans (vaccination de rattrapage), mais seulement dans le cadre d'un programme cantonal de vaccination

CERVARIX®	ALLEMAGNE	FRANCE	SUISSE
AMM	Septembre 2007	Septembre 2007	x
RECOMMANDATION	Septembre 2007 (inclus dès l'AMM dans les recommandations de la STIKO)	Seul le Gardasil® est recommandé par la Haute autorité de santé	x
REMBOURSEMENT	Septembre 2007 (automatiquement inclus dans le catalogue des prestations)	Juillet 2008 (remboursée à hauteur de 65 % pour les jeunes filles de 14 ans et les femmes vierges de moins de 23 ans)	x

Exemples d'informations erronées

Incidence et mortalité du cancer du col :

REPÉRÉ DANS LA PRESSE	REMARQUE
« (...) cette affection (l'infection à HPV) constitue la maladie sexuellement transmissible la plus répandue sur la planète. Et deux femmes sur trois sont concernées lors du début de leur vie sexuelle. », <i>Le Temps</i> , 10.06.2006	-> Deux femmes sur trois contractent une infection à HPV non au début de leur vie sexuelle mais au cours de l'ensemble de leur vie sexuelle.
« Le vaccin, disponible en Suisse (Gardasil), coûte près de 710 francs. Il n'est pas pris en charge par l'assurance maladie de base. Résultat : une médecine à deux vitesses. D'un côté des jeunes filles informées, aisées et très bien protégées. De l'autre, celles dont les parents n'ont pas les moyens. Pour elles, le risque d'être infectées par un virus HPV est de 70 %. Une femme infectée sur 4 ou 5 développera un cancer ou un précancer. », <i>24 Heures</i> , 25.08.2007	-> Le risque d'être infecté par un HPV est effectivement d'environ 70 % sur l'ensemble de la vie sexuelle d'une femme, mais pas forcément par un HPV à haut risque. Une étude sur la prévalence des différents HPV aux États-Unis a fourni les résultats suivants : une infection à HPV 16 a été détectée chez 1,5 % des femmes et une infection à HPV 18 chez 0,8 % des femmes ³⁴⁸ . Ajoutons aussi que seule une femme sur 4 ou 5 infectée par un HPV 16 ou 18 à haut risque développera une CIN 2+ ou un cancer.

Études cliniques :

REPÉRÉ DANS LA PRESSE	REMARQUE
« Cette substance produite par génie génétique a démontré une efficacité de 100% dans le cadre d'une étude portant sur 10 000 femmes dans 13 pays », <i>NZZ am Sonntag</i> , 9.07.2006	-> En réalité, les études de phase II et de phase III menées sur le Gardasil® ont impliqué en tout 20 541 participantes, auxquelles on peut ajouter les 1529 participants du protocole 016. Si l'on additionne le nombre de participantes aux essais menés par GSK pour Cervarix®, on obtient effectivement un total de plus de 30 000 participantes. Toutefois, cette argumentation est contestable. En effet, on ne peut pas comparer les deux produits : ils n'utilisent pas le même adjuvant et les protocoles des études divergeaient considérablement. Enfin, le Cervarix® n'est pas homologué en Suisse, de fait, les experts sont censés considérer uniquement les données obtenues pour le Gardasil®.
« Dans le cadre d'études cliniques menées dans le monde entier sur plus de 30 000 participantes âgées entre 15 et 55 ans, le vaccin a montré une efficacité de 100% et presque aucun effet secondaire. », Mathias Fehr, chef du Département de gynécologie et d'oncologie gynécologique à l'Hôpital universitaire de Zurich et membre du groupe de travail Vaccin HPV de la CFV, dans <i>Neue Zürcher Zeitung</i> , 7.12.2006	
« Le vaccin a été testé dans le cadre d'études qui ont impliqué plus de 30 000 participantes et comparé à un placebo », Michael Mueller, médecin-chef du Service de gynécologie à l'Hôpital de l'île de Berne, dans <i>Berner Zeitung</i> , 18.02.2007	
« Selon une étude effectuée sur quelque 60 000 patients, le Gardasil® aurait une efficacité de 100% à six ans. », <i>L'Express-L'Impartial</i> , 8.11.2007	

Spéculations d'experts :

REPÉRÉ DANS LA PRESSE	REMARQUE
« Avec un programme de vaccination à large échelle, semblable à celui de la variole, nous devrions pouvoir éradiquer les papillomavirus et par la même, le cancer du col. », Andreas M. Kaufmann, <i>Tages-Anzeiger</i> , 15.03.2006	-> Spéculation : aucun des deux vaccins ne permet d'éradiquer le papillomavirus.
« Les spécialistes s'attendent au moins à une réduction de 50% des frottis anormaux. », <i>Le Temps</i> , 10.06.2006	-> On ignore qui sont ces « spécialistes » – le journaliste ne cite pas de source. Enfin, aucun élément des études disponibles ne laisse entrevoir une telle diminution.
« Les dernières études indiquent clairement que la protection offerte par le vaccin perdure probablement durant toute la vie » Robert Steffen, Vice-président de la CFV, dans <i>Aargauer Zeitung</i> , 8.12.2006	-> Rien dans les études disponibles n'indique que « la protection offerte par le vaccin perdure probablement durant toute la vie ».
« Le Gardasil pourrait, à terme et dans le cadre d'une campagne de vaccination, permettre d'éradiquer le cancer du col de l'utérus en Suisse », Claire-Anne Siegrist, Présidente de la CFV, dans <i>Tribune de Genève</i> , 5.05.2007	-> La vaccination ne cible que deux souches à haut risque. Si Claire-Anne Siegrist fait référence à une éventuelle protection croisée (le vaccin aurait aussi un effet protecteur contre d'autres souches à haut risque), rappelons qu'il s'agit d'une hypothèse qui n'a pas pu être confirmée pour l'instant ³⁴⁹ . La nouvelle notice d'emballage du Gardasil aux États-Unis spécifie ³⁵⁰ : « GARDASIL® n'a pas démontré qu'il protégeait contre les affections dues aux HPV non contenus dans le vaccin. »
« À noter que le vaccin est efficace chez les adolescentes plus âgées aussi, du moins tant qu'elles n'ont pas eu plus de sept partenaires différents. », <i>Le Nouvelliste</i> , 25.09.2007	-> Cette affirmation n'a aucun fondement. Une infection par HPV ne se contracte pas au bout d'un nombre donné de partenaires sexuels. Par ailleurs, on ignore d'où le journaliste sort ce chiffre.

Exemples de l'argument « La Suisse est en retard alors que chez nos voisins, tout est déjà réglé »

« En Australie, le progrès médical se joue à l'école : dès cette année, les écolières de 12 et 13 ans reçoivent le premier vaccin contre le cancer. », *Der Bund*, 02.02.2007

« Les vaccins qui protègent du cancer du col figurent déjà aux États-Unis sur la liste des vaccins officiellement recommandés. », *Neue Zürcher Zeitung*, 28.02.2007

« Nous nous inscrivons dans la même réflexion que les autres pays européens, puisque la France, l'Allemagne et l'Italie ont décidé de recommander ce vaccin et de le rembourser », Claire-Anne Siegrist, dans *Le Temps*, 30.03.2007 (à noter que le vaccin n'était pas encore remboursé en France à ce moment-là)

« Les vaccins contre le HPV sont déjà remboursés en Allemagne, en France, en Italie, aux États-Unis, au Canada et en Australie. Et en Suisse? », *24 Heures*, 25.08.2007

« Les pays voisins, de même que les USA et le Canada l'ont bien compris : les programmes de vaccination scolaire ont déjà été étoffés. », *Le Nouvelliste*, 25.09.2007

Liste des abréviations

ACHA	American College Health Association (USA)
ACIP	Advisory Committee on Immunizations Practices (USA)
ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASCCP	American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (USA)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit (D)
CDC	Centers for Diseases Control and Prevention (USA)
CDS	Conférence suisse des directrices et directeurs cantonaux de la santé (CH)
CFSHP	Conseil supérieur d'hygiène public de France (F)
CFV	Commission fédérale pour les vaccinations (CH)
ChCVS	Centre hospitalier du centre du Valais (CH)
CHUV	Centre hospitalier universitaire vaudois (CH)
CIN	cervical intraepithelial neoplasia — néoplasie cervicale intra-épithéliale
CIRC-IARC	Centre international de recherche sur le cancer
CREUM	Centre de recherche en éthique (CND)
CRO	contract research organization — société de recherche sous contrat
CTV	Comité technique des vaccinations (F)
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum (D)
EMEA	European Medicines Agency
ESWI	European Scientific Working Group on Influenza
EUROGIN	European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia
FDA	Federal Food and Drug Agency (USA)
FUTURE	Female United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease — essais cliniques de phase III menés par Merck® avec le Gardasil
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss (D) — Comité fédéral commun des organisations centrales d'autogestion du corps médical, des caisses d'assurance maladie et des hôpitaux.

GSK	GlaxoSmithKline
HAS	Haute autorité de santé (F)
HPV	<i>human papillomavirus</i> — papillomavirus humain
HSIL	<i>high-grade squamous intraepithelial lesion</i> — lésion intra-épithéliale de haut grade
ISDB	Internal Society of Drug Bulletins
KI	Karolinska Institutet (S)
LOGA	Loi sur l'organisation du gouvernement et de l'administration (CH)
LSIL	<i>low-grade squamous intraepithelial lesion</i> — lésion intra-épithéliale de bas grade
LTrans	Loi sur la transparence (CH)
NCI	National Cancer Institute (USA)
NIH	National Center of Health (USA)
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OFSP	Office fédéral de la santé publique (CH)
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONG	Organisation non gouvernementale
PATRICIA	Papilloma Trial against Cancer In young Adults — essais de phase III menés par GSK avec le Cervarix®
SGO	Society of Gynecologic Oncology (USA)
STIKO	Ständige Impfkommision (D)
SUWN	Step Up Women's Network (USA)
TFA	Tribunal administratif fédéral (CH)
VAERS	Vaccine Adverse Reporting System (USA)
VLP	<i>virus-like particle</i> — pseudo-particule virale
VRBPAC	Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (USA)
WIG	Women in Government (USA)

Notes et références

1. Voir par exemple le communiqué du gouvernement australien pour le 2008 Prime Ministers Prize for Science, qui dit que « Ian Frazer a créé quatre vaccins qui combattent le cancer du col » (C'est nous qui soulignons).
https://grants.innovation.gov.au/SciencePrize/Pages/Doc.aspx?name=previous_winners/PM2008Frazer.htm
2. <http://www.australianoftheyear.org.au/pages/page58.asp>
3. « Aussie vaccine wins medical Nobel price », *The Sydney Morning Herald*, 17.11.2008
(<http://www.smh.com.au/lifestyle/wellbeing/aussie-vaccine-wins-medical-nobel-prize-20090403-9mte.html>).
4. Rapport annuel 2005 de l'OTT (Office of Technology Transfer) des NIH auquel le NCI est rattaché (http://www.ott.nih.gov/about_nih/Annual-Report-fy2005-final.pdf) / Communiqué de presse des NIH, Office of Technology Transfer du 18.09.2006 : « NIH Technology Licensed to Merck for HPV Vaccine » : http://ott.od.nih.gov/current_issues/issues_ended_09_18_2006.aspx). Communiqué de presse de l'Université de Georgetown du 9.06.2006 : « Georgetown Research Leads To First Cancer Vaccine » (<http://www.sciencedaily.com/releases/2006/06/060608225351.htm>). « A Cancer Vaccine Is Born », *Rochester Review Spring* 2006, vol. 68, n°3 (<http://www.rochester.edu/pr/Review/V68N3/feature1.html>).
5. Inglis S, Shaw A, Koenig S, Chapter 1 : HPV vaccines : Commercial Research & Development, *Vaccine* 24S3 (2006) S3/99–S3/105.
6. Détails de propriété intellectuelle pour le Cervarix® (http://208.69.231.70/biopharma/185_none.html) et le Gardasil® (http://208.69.231.70/biopharma/184_none.html).

7. Interview de Harald zur Hausen sur le site Science Connections : <http://www.science-connections.com/profiles/hausen/hausen.html>.
8. Newsletter du Service de transfert de technologie du DKFZ, juillet 2006 (http://www.dkfz.de/de/techtrans/download/Newsletter/NewsletterTT_2006.pdf).
9. D'après Caroline McNeil, Who Invented the VLP Cervical Cancer Vaccines? *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2006 98(7): 433. (<http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/content/full/98/7/433>).
10. Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, Frazer IH, Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles, *Virology* 1991 Nov;185(1): 251-7.
11. Ghim SJ, Jenson AB, Schlegel R, HPV-1 L1 protein expressed in cos cells displays conformational epitopes found on intact virions, *Virology* 1992 Sep;190(1):548-52.
12. Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, Lowy DR, Schiller JT, Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic, *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 Dec 15;89(24): 12180-4.
13. Rose RC, Bonne W, Reichman RC, Garcea RL, Expression of human papillomavirus type 11 L1 protein in insect cells: in vivo and in vitro assembly of viruslike particles, *J Virol* 1993 Apr;67(4): 1936-44.
14. Kirnbauer R, Taub J, Greenstone H, Roden R, Dürst M, Gissmann L, Lowy D R, and Schiller J T, Efficient self-assembly of human papillomavirus type 16 L1 and L1-L2 into virus-like particles, *J Virol* 1993 December; 67(12): 6929-6936.
15. Communiqué de presse de MedImmune du 2.02.2005 : « MedImmune Amends Agreement for Cervical Cancer Vaccine with GlaxoSmithKline » (<http://pressroom.medimmune.com/press-releases/2005/02/02/medimmune-amends-agreement-for-cervical-cancer-vaccine-with-glaxosmithkline/>).
16. « Both Gardasil and Cervarix are based on technology developed in part by National Cancer Institute (NCI) scien-

tists. NCI, a component of the National Institutes of Health, licensed the technology to two pharmaceutical companies — Merck and GSK— to develop HPV vaccines for widespread distribution.» (<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Prevention/HPV-vaccine>); voir aussi Douglas R. Lowy, « HPV Vaccines: Past, Present, and Future », présentation fait le 8.11.2008 au Congrès de l'American Society of Cytopathology (<http://www.cytology.org/website/staticdownload.asp?id=1946>).

17. Site internet de l'Université du Queensland, « Profile on Professor Ian Frazer. A hero of women and science » (<http://www.di.uq.edu.au/profile-frazer>).

18. Renate Krelle, « CSL, Merck strengthen to be first to market with HPV vaccine », *The Australian Life Scientist*, 3.02.2005 (http://www.lifescientist.com.au/article/2931/csl_merck_strengthen_bid_first_market_hpv_vaccine).

19. « MedImmune in-licenses key human papillomavirus vaccine intellectual property from German Cancer Research Center », *PR Newswire*, 26.06.1996 (<http://www.accessmylibrary.com/article-1G1-18428864/medimmune-licenses-key-human.html>).

20. Mario Cervantes, « Les brevets dans le monde universitaire: comment les universités et les instituts de recherche publique utilisent leurs actifs de propriété intellectuelle pour stimuler la recherche et encourager la création de nouvelles entreprises de haute technologie innovantes », site internet de l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle (http://www.wipo.int/sme/fr/documents/academic_patenting.htm).

21. Communiqué de presse de CSL Ltd du 6.12.2005: « CSL Announces Application for Licensure of Gardasil® by Merck & Co., Inc. » (<http://www.csl.com.au/s1/cs/auhq/1196562649899/news/1196562810117/prdetail.htm>).

22. Communiqué de presse du 26.09.2006: « European Commission Approves GARDASIL®, Merck's Cervical Cancer Vaccine » (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/52571.php>).

23. « MedImmune files IND to begin human clinical trials for first preventive human papillomavirus vaccine candidate », *PR Newswire*, 11.12.1996.
24. Michael Finney, « What does it all mean? Case study — Gardasil® », QUTBluebox, 24.04.2008 (<http://www.qutbluebox.com.au/docs/WorkshopSlides-QUTstaff-casestudy-MichaelFinney-240408.pdf>).
25. « GlaxoSmithKline and Merck & Co., Inc. Enter Cross-License and Settlement Agreement for HPV Vaccine Patents », *Business Wire*, 2.02.2005.
www.chartsbank.com: « Despite Merck's Leg Up, Glaxo Sees Cancer Vaccine Success September, 2006 » (<http://www.chartsbank.com/DrugPipelineNewDetail.aspx?NewsID=13>).
26. « Ian Frazer's patent problem », *Australian Life Scientist*, 21.07.2006.
27. *Ibid.*
28. *Ibid.*
29. MarketWatch, 23.04. 2007, Steve Goldstein et Val Brickates Kennedy, « AstraZeneca to buy MedImmune for \$15.6 billion » (<http://www.marketwatch.com/story/astrazeneca-to-buy-medimmune-for-156-billion>). Communiqué de presse de MedImmune du 12.07.2007: « AstraZeneca Presents its Global Biologics Organisation, MedImmune, at 2007 Analyst and Investor R&D Day » (<http://pressroom.medimmune.com/press-releases/2007/12/07/astrazeneca-presents-its-global-biologics-organisation-medimmune-at-2007-analyst-and-investor-r-d-day/>).
30. Voir à ce propos le règlement prévu par l'OTT des NIH pour les inventeurs: « Les inventeurs touchent les 2000 premiers dollars d'une licence. Ils touchent ensuite 15% des royalties reversés compris entre 2000 et 50 000 dollars. Enfin, ils touchent 25% des royalties excédentaires des premiers 50 000 dollars perçus chaque année. Un inventeur ne peut pas toucher plus de 150 000 dollars par année de paiement en royalties. » (http://ott.od.nih.gov/faqs/royalty_distrib_inventors_faq.aspx).

31. Voir le blog du Dr Andrew Gunn (<http://www.andrew-gunn.com/sunlight.html>) qui retrace les différents événements et le commentaire de Melissa Sweet dans le *British Medical Journal* sur cette affaire: *BMJ* 2008;336: 741.
32. Mario Cervantes, *op. cit.*
33. Voir à ce propos l'interview de l'économiste Peter Bossaerts réalisée en 2009 par le magazine *Horizons* du Fonds national suisse de la recherche scientifique (http://www.snf.ch/SiteCollectionDocuments/horizonte/81/81_14_05_f.pdf) et l'interview de l'économiste François-Xavier Verschave réalisée en 2005 par *L'Humanité* (<http://survie.org/bpem/dossiers-thematiques/sante/contributions-303/article/le-systeme-des-brevets-est-d-une>).
34. «Le système des brevets est d'une immoralité totale» Interview de François-Xavier Verschave, *L'Humanité*, 24.03.2005 (<http://survie.org/bpem/dossiers-thematiques/sante/contributions-303/article/le-systeme-des-brevets-est-d-une>).
35. Voir p.ex. à ce propos: Jean-Yves Nau, La formidable fraude du Dr Scott Reuben, *Revue médicale suisse*, 25.03.2009 (<http://revue.medhyg.ch/infos/article.php3?sid=3325>).
36. Valérie Junod, «Les conflits d'intérêts dans l'administration, en particulier à l'OFSP et chez Swissmedic», *Conflits d'intérêts dans le système de santé — 15^e Journée de droits de la santé*, sous la dir. du Prof Olivier Guillod, IDS (Ed.), Université de Neuchâtel, 2009.
37. Jean-Pierre Boissel, «Conflits d'intérêts (première partie): pas seulement financiers», *Médecine*, déc. 2006.
38. Valérie Junod, *op. cit.*
39. Bernard Lo and Marilyn J. Field, Editors; Committee on Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice; Institute of Medicine, *Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice*, 2009 (<http://www.nap.edu/catalog/12598.html>); «The Scientific Basis of Influence and Reciprocity: A Symposium», actes du colloque du 12.06.2007.

40. Voir « The Scientific Basis of Influence and Reciprocity: A Symposium », actes du colloque du 12.06.2007.
41. *Ibid.*
42. Jean-Pierre Boissel, *op. cit.*
43. Jagsi R, Sheets N, Jankovic A, Motomura AR, Amarnath S, Ubel PA, Frequency, nature, effects, and correlates of conflicts of interest in published clinical cancer research. *Cancer* 2009 Jun 15;115(12): 2783-91.
- Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL, Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events?, *JAMA* 2003 Aug 20;290(7): 921-8.
44. Bernard Lo and Marilyn J. Field, Editors; Committee on Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice; Institute of Medicine, Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice, 2009 (<http://www.nap.edu/catalog/12598.html>).
45. Voir à cet égard les notes consacrées par Pharmacritique à différentes initiatives internationales visant à limiter et à éliminer les conflits d'intérêts: <http://pharmacritique.20minutes-blogs.fr/initiatives-pour-limiter-les-conflits-d-interets/>
46. Center of Science in the Public Interest, « A Common Standard for Conflict of Interest Disclosure » (http://www.cspinet.org/new/pdf/20080711_a_common_standard_for_conflict_of_interest_disclosure_final_for_conference.pdf).
47. À l'instar p. ex. du Prof Jerome P. Kassirer. Voir à cet égard le billet de Pharmacritique du 22.07.2008 « Miser sur la déclaration de conflits d'intérêts relève de la pensée magique, selon Jerome Kassirer » (<http://pharmacritique.20minutes-blogs.fr/archive/2008/07/22/miser-sur-la-declaration-des-conflits-d-interets-des-medecin.html#more>).
48. Eliav Barr, Barry Buckland, Kathrin Jansen « The Story of Gardasil », innovation.org (http://www.innovation.org/index.cfm/StoriesofInnovation/InnovatorStories/The_Story_of_Gardasil).

49. Voir le détail des procédures sur le site de la FDA à la rubrique « Development & Aproval Process (CBER) » (<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/DevelopmentApprovalProcess/default.htm>). Voir aussi la chronologie détaillée des essais et discussions pour les essais menés par Merck dans « VRBPAC Background Document Gardasil™ HPV Quadrivalent Vaccine May 18, 2006 VRBPAC Meeting ». (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4222B3.pdf>).
50. Philippe Pignarre, *Le grand secret de l'industrie pharmaceutique*, La Découverte, Paris, 2003, 2004.
51. Pour les décrire, nous paraphrasons Wikipédia qui en donne une bonne définition.
52. Voir « VRBPAC Background Document Gardasil™ HPV Quadrivalent Vaccine May 18, 2006 VRBPAC Meeting ». (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4222B3.pdf>).
53. Voir notamment « HPV-Impfung Gardasil: Nutzen zu hoch eingeschätzt? », *a-t* 2007 et la discussion dans le *New England Journal of Medicine* du 13.09.2007 (*N Engl J Med* 357;11: 1154-1156).
54. Lehtinen M, Apter D, Dubin G, Kosunen E, Isaksson R, Korpivaara EL, et al. Enrolment of 22,000 adolescent women to cancer registry follow-up for long-term human papillomavirus vaccine efficacy: guarding against guessing. *Int J STD AIDS* 2006;17:517-21.
55. The FUTURE II Study Group, Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med* 2007; 356; 19: 1915-1927. The FUTURE II Study Group, Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma *in situ*: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1861-68.
56. Paavonen J et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRI-

CIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 374: 301-14.

57. Apparemment, cet argument a également convaincu la revue indépendante *Prescrire*, qui écrivait dans son numéro de avril 2009 par rapport à la sécurité et à l'efficacité du vaccin: « La balance bénéfices-risques des vaccins papillomavirus reste positive en prévention des dysplasies de haut grade chez les femmes non infectées. Ils diminuent l'incidence des infections des génotypes concernés et l'incidence de ces dysplasies. » *Rev Prescrire* 2009 , 29 (tO6) | 269.

58. Sawaya GF, Smith-McCune K, HPV Vaccine – More Answer, More Questions. *N Engl J Med* 2007; 356;19 1991-1993. Smith-McCune K, Human papillomavirus vaccine efficacy: Aligning expectations with reality, *Gynecologic Oncology* 111 (2008) 1-2. « HPV-Impfstoff Gardasil », *a-t* 2006; 37: 117-9. « Zweiter Impfstoff Cervarix », *a-t* 2007; 38: 101-3. « HPV-Impfung Gardasil : Nutzen zu hoch eingeschätzt? », *a-t* 2007; 38: 57-9. « Neue Daten zu HPV-Impfstoffen », *a-t* 2009; 40: 71-3.

59. Prétet J-L, et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade squamous intraepithelial lesions in France and comparison with CIN 2/3 and invasive cancer. *Gynecol Oncol* 2008 Aug;110(2):179-84. Clifford G et al, Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/26-34.

60. Voir « VRBPAC Background Document Gardasil™ HPV Quadrivalent Vaccine May 18, 2006 VRBPAC Meeting ». (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4222B3.pdf>), p.13: « There were two important concerns that were identified during the course of the efficacy review of this BLA. One was the potential for Gardasil™ to enhance disease among a subgroup of subjects who had evidence of persistent infection with vaccine-relevant HPV types at baseline. The other concern was the observations of CIN 2/3 or worse cases due to HPV types not contained in the vaccine. These cases of disease due to other HPV types have

the potential to counter the efficacy results of Gardasil™ for the HPV types contained in the vaccine. »

61. Voir p.1922 in The FUTURE II Study Group, Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med* 2007; 356; 19: 1915–1927. Pour les détails, se référer à l'annexe 2.

62. Voir Table 23, in «VRBPAC Background Document Gardasil™ HPV Quadrivalent Vaccine May 18, 2006 VRBPAC Meeting » (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4222B3.pdf>).

63. Voir González-Bosquet E, Identification of vaccine human papillomavirus genotypes in squamous intraepithelial lesions (CIN2-3). *Gynecol Oncol*, 2008 Oct;111(1):9-12.

64. Garnett GP, Waddell HC, Public health paradoxes and the epidemiological impact of an HPV vaccine. *Journal of Clinical Virology* 19 (2000) 101–111.

65. Smith-McCune K, Human papillomavirus vaccine efficacy: Aligning expectations with reality, *Gynecologic Oncology* 111 (2008) 1–2

66. Voir le procès-verbal de cette discussion du 19 mai 2006 sur <http://www.fda.gov/ohrms/DOCKETS/ac/06/transcripts/2006-4223t1.pdf>

67. Slodan K, Dillner J, Comparable strategies needed to evaluate human papilloma virus vaccine efficiency across Europe, *Euro Surveill.* 2006;11(47): pii=3085. (<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3085>).

68. Voir le site internet mis en place par les médecins français de l'Union régionale des médecins libéraux (UMRL) de l'île de la Réunion: <http://www.urml-reunion.net/ddi/controverses-hpv.html>

69. Voir Table 17, in «VRBPAC Background Document Gardasil™ HPV Quadrivalent Vaccine May 18, 2006 VRBPAC Meeting » (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4222B3.pdf>)

70. Garnett GP, Waddell HC, Public health paradoxes and the epidemiological impact of an HPV vaccine. *Journal of Clinical Virology* 19 (2000) 101–111.
71. Sawaya GF, Smith-McCune K, HPV Vaccine — More Answer, More Questions. *N Engl J Med* 2007; 356;19 1991-1993.
72. World Health Organization, *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 90 Papillomaviruses*, 15-22 février 2005. Voir notamment le tableau 11 qui détaille la prévalence des infections à HPV dans les différentes populations pour lesquelles on dispose d'études.
73. Voir à ce propos l'éditorial paru dans *Eurosurveillance*, qui récapitule ces problèmes et décrit le projet VENICE. Ce projet sera chargé de monitorer ces différents aspects au niveau européen: Pfleiderer M, Introducing human papillomavirus (HPV) vaccination: a challenge for european advisory committees and public health services, *Euro Surveill.* 2008;13(33):pii=18951 (<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18951>)
74. Nous nous référons aux prix français. Voir par exemple les tarifs indiqués par le CHU de Rouen (<http://www.chu-rouen.fr/cap/tarifs.html>) et un généraliste qui les fournit sur son site internet (http://bezanson.fr/vaccinations_specifiques.htm).
75. Thomas D. Szucs, Nathalie Largeron, Konstantin J. Dedes, Rachid Rafia and Stève Bénard, Cost-effectiveness analysis of adding a quadrivalent HPV vaccine to the cervical cancer screening programme in Switzerland, *Current Medical Research and Opinion*® Vol. 24, n° 5, 2008, 1473–1483.
76. Zechmeister, I., Freiesleben de Blasio, B., Radlberger, P., Wild, C., Kvas, E., Garnett, G. und Neilson, A. R. (2007): Ökonomische Evaluation der Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV-Impfung) in Österreich. HTA-Projektbericht 09 (http://eprints.hta.lbg.ac.at/760/2/HTA-Projektbericht_009.pdf).

77. L'étude conclut aussi à une réduction de 19% des CIN 1, de 43% des CIN 2, de 45% des CIN 3 et de 66% des verrues génitales.

78. Allemagne: Büsch K, Largeron N, McAllister R, Cost-Effectiveness Analysis of a Quadrivalent HPV-(6,11,16&18) Vaccine: Adaptation and Calibration of a Markov Model to Germany. iHEA 2007 6th World Congress: Explorations in Health Economics Paper.

Belgique: Annemans L, Rémy V, Oyee J, Largeron N, Cost-Effectiveness Evaluation of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Belgium, *Pharmacoeconomics* 2009, vol.27, issue 3, 231-245.

Grande-Bretagne: Kulasingam S, Bénard S, Barnabas R, Largeron N, Myers E. Adding a quadrivalent human papillomavirus vaccine to the UK cervical cancer screening programme: a cost-effectiveness analysis. *Cost Eff Resour Alloc* 2008;6:4.

Italie: Mennini FS, Giorgi Rossi P, Palazzo F, Largeron N. Article rédigé par st[ève] consultants. Health and Economic Impact associated with a quadrivalent HPV vaccine in Italy. *Gynecol Oncol* 2009;112(2):370-6.

79. Voir la présentation de l'entreprise sur son site internet: <http://www.steve-consultants.com/francais.htm>

80. FDA: Federal Food and Drug Agency – agence américaine du médicament Communiqué de presse de la FDA du 8.06.2006: «FDA Licenses New Vaccine for Prevention of Cervical Cancer and Other Diseases in Females Caused by Human Papillomavirus – Rapid Approval Marks Major Advancement in Public Health» (<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108666.htm>)

81. Shushumul Maheshwari, «Vaccine market to drive future pharmaceutical growth», Free-Press-Release.com, 6.07.2009. (<http://www.free-press-release.com/news/200907/1246857224.html>).

82. Communiqué de presse de la FDA du 16.10.2009: «FDA Approves New Indication for Gardasil to Prevent Genital Warts in Men and Boys». (<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm187003.htm>).

83. Notamment plusieurs Prix Galien dans différents pays (États-Unis, Suisse, Belgique, Pays-Bas, Grande-Bretagne) et le Prix Galien international 2008, Beth Herskovits, « Brand of the Year », PharmExec.com, 1.02.2007 (<http://pharmexec.findpharma.com/pharmexec/Articles/Brand-of-the-Year/ArticleStandard/Article/detail/401664>).
84. Beth Herskovits, « Brand of the Year », PharmExec.com, 1.02.2007 (<http://pharmexec.findpharma.com/pharmexec/Articles/Brand-of-the-Year/ArticleStandard/Article/detail/401664>).
85. Les PhAME Awards sont des prix qui distinguent chaque année depuis 1999 les meilleures performances marketing et communication dans le secteur de l'industrie pharmaceutique. Voir la liste complète des PhAME Awards 2007 (<http://www.rxawards.com/pastawardsub10.html>) et 2008 (<http://www.rxawards.com/pastawardsub13.html>).
86. Beth Herskovits, « Brand of the Year », PharmExec.com, 1.02.2007 (<http://pharmexec.findpharma.com/pharmexec/Articles/Brand-of-the-Year/ArticleStandard/Article/detail/401664>).
87. « Un marché appelé à devenir très concurrentiel », *La Tribune*, 5.07.2005 ; « Le marché du siècle », *L'Express*, 23.02.2006. (http://www.lexpress.fr/actualite/sciences/le-marche-du-siecle_482905.html).
88. Emma Hitt, « A Boost for Vaccine Research », *Science Careers*, 28.03.2008. (http://sciencecareers.sciencemag.org/career_development/previous_issues/articles/2008_03_28/science_opms_r0800051).
89. « Merck/Sanofi-Aventis' Gardasil Led The Global Vaccines Market With Sales Of \$1.6bn In 2008 », *Press Office*, 15.09.2009. (http://www.officialwire.com/main.php?action=posted_news&rid=24404&catid=1076).
90. « Le marché du vaccin va doubler dans les 5 ans à venir — Interview de Didier Hoche, président de Sanofi Pasteur MSD », *Easybourse.com*, 20.04.2007. (<http://www.easybourse.com/bourse/interview/didier-hoch-sanofi-pasteur-msd-511>)

et Nelly Weinman, « R&D des compagnies pharmaceutiques : ruptures et mutations », étude menée sur mandat du Ministère de l'économie, de l'industrie et de l'emploi, janvier 2008. (http://www.industrie.gouv.fr/biblioth/docu/dossiers/sect/etude_pharma.pdf).

91. Jonathan D. Rockoff et Peter Loftus, « U.S. Drug Companies Chase Vaccines », *Wall Street Journal*, 29.09.2009 (<http://online.wsj.com/article/SB125417905531847679.html>).

92. « Merck/Sanofi-Aventis' Gardasil Led The Global Vaccines Market With Sales Of \$1.6 bn in 2008 », *Press Office*, 15.09.2009 (http://www.officialwire.com/main.php?action=posted_news&rid=24404&catid=1076)

93. Voir par exemple l'enquête réalisée en France par le comité Vaccins du LEEM (Les Entreprises du médicament) en 2004, « Image et perception du vaccin : résultats de l'étude européenne grand public et professionnels de santé ».

94. Eliav Barr, Barry Buckland, Kathrin Jansen « The Story of Gardasil », innovation.org (http://www.innovation.org/index.cfm/StoriesofInnovation/InnovatorStories/The_Story_of_Gardasil).

95. Eliav Barr était présent, par exemple, lors de l'audition du 19 mai 2006 qui a précédé le vote de la FDA pour l'homologation du Gardasil® (<http://www.fda.gov/ohrms/DOCKETS/ac/06/transcripts/2006-4223t1.pdf>).

96. *Ibid.*

97. *Ibid.*

98. *Ibid.*

99. Sheila M. Rothman; David J. Rothman: Marketing HPV Vaccine: Implications for Adolescent Health and Medical Professionalism, *JAMA*. 2009;302(7):781-786 (<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/302/7/781>).

100. *Ibid.*

101. « Review Summary NTP Executive Committee Working Group for the Report on Carcinogens (RG2) », 22.07.2003

(http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/newhomeroc/roc11/HPV_Rg2Summ.pdf).

102. Susanne Rust et Cary Spivak, « Research triggers conflict concern », *Milwaukee Journal Sentinel*, 29.04.2007 (<http://www.jsonline.com/features/29345499.html>).

103. Nelly Weinman, *op. cit.* (http://www.industrie.gouv.fr/biblioth/docu/dossiers/sect/etude_pharma.pdf).

104. Miriam Schuchman, Commercializing Clinical Trials — Risks and Benefits of the CRO Boom, *N Engl J Med* 357;14, 1365-1368, 4.10.2007 et Daniel S. Greenberg, Conference deplores corporate influence on academic science, *The Lancet*, vol. 362, 26.07.2003 (feature).

105. *Ibid.*

106. Thomas Bodenheimer, Uneasy Alliance – Clinical Investigators and the Pharmaceutical Industry, *N Engl J Med* 342; 20, 1539-1544, 18.05.2000.

107. Voir p.ex. la correspondance entre Thomas J. Newman (PharmaNet) et Thomas Bodenheimer: Clinical Investigators and the Pharmaceutical Industry, *N Engl J Med* 343: 510-511. 17.08.2000.

108. « Constella Group Being Sold to SRA International », *localtechwire*, 20.06.2007.

(http://localtechwire.com/business/local_tech_wire/news/story/1516088/).

109. Communiqué de presse de SRA International : « Constella Health Sciences Re-wins CDC and FDA's \$ 21 Million Vaccine Adverse Event Reporting System Contract », 4.01.2004.

(<http://www.sra.com/news/press-releases/phoenix.zhtml?c=131092&p=irol-newsArticle&ID=1149532&highlight=>).

110. The FUTURE II Study Group, Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma *in situ*: a combined analysis of four randomised clinical trials, *Lancet* 2007; 369: 1861-68.

111. Voir :

— Mays Rose M., Zimet Gregory D., Recommending STI vac-

cination to parents of adolescents: The attitudes of Nurse practitioners, *Sexually Transmitted Diseases*, 2004, vol. 31, n° 7, 428-432.

— Mays Rose M., Sturm Lynne A., Zimet Gregory D., Parental perspectives on vaccinating children against sexually transmitted infections, *Social Science & Medicine*, 2004, vol. 58, n° 7, 1405-1413.

— Zimet Gregory D., Mays Rose M., Sturm Lynne A., Ravert April A., Perkins Susan M., Juliar Beth E., Parental attitudes about sexually transmitted infection vaccination for their adolescent children, *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2005, vol. 159, n° 2, 132-137.

— Kahn Jessica A., Zimet Gregory D., Bernstein David I., Riedesel Jeremy M., Dongmei Lan, Buin Huang, Rosenthal Susan L., Pediatricians' intention to administer human papillomavirus vaccine: the role of practice characteristics, knowledge, and attitudes, *Journal of Adolescent Health*, 2005, vol. 37, n° 6, 502-510.

— Sturm Lynne A., Mays Rose M., Zimet Gregory D., parental beliefs and decision making about child and adolescent immunization: From polio to sexually transmitted infections, *Journal of Developmental and Behavioral pediatrics*, 2005, vol. 26, n° 6, 441-452.

— Zimet Gregory D., Perkins Susan M., Sturm Lynne A., Bair Rita M., Juliar Beth E., Mays Rose M., Predictors of STI vaccine acceptability among parents and their adolescent children, *Journal of Adolescent Health*, 2005, vol. 37, n° 3, 179-186.

— Zimet Gregory D., Improving adolescent health: Focus on HPV vaccine acceptance, *Journal of Adolescent Health*, 2005, vol. 37, n° 6S, SUP.

— Dempsey Amanda F., Zimet Gregory D., Davis Robert L., Koutsky Laura, Factors that are associated with parental acceptance of human papillomavirus vaccines: A randomized intervention study of written information about HPV, *Pediatrics*, 2006, vol. 117, n° 5, 1486-1493.

— Zimet Gregory D., Liddon Nicole, Rosenthal Susan L., Lazcano-Ponce Eduardo, Allen Betania, Psychosocial aspects of vaccine acceptability, *Vaccine. Supplement*, 2006, vol. 24, n° 3.

112. Voir dans Friedman LS, Kahn J, Middleman AB, Rosenthal SL, Zimet GD, Society for adolescence Medicine, Human papillomavirus (HPV) vaccine: a position statement of the Society for Adolescent Medicine, *J Adolesc Health*, 2006 Oct;39(4):620: «Author Disclosures: Lawrence S. Friedman, M.D., Speaker's Bureau for Merck and Speaker at a GlaxoSmithKline sponsored course; Jessica Kahn, M.D., Speaker at a Merck sponsored symposium; Amy B. Middleman, M.D., Speaker's Bureau for Merck, Sanofi-Pasteur, and GlaxoSmithKline; Susan L. Rosenthal, Ph.D., Grant recipient and member advisory board for GlaxoSmithKline, grant recipient (pending), member advisory board, and Speaker's Bureau for Merck, and consulting fees recipient from Sanofi Pasteur; and Gregory D. Zimet, Ph.D. has been a consultant and speaker for SciMed (a medical education company recipient of a grant from Merck) and a consultant and speaker for M2Communications (a medical education company recipient of a grant from GlaxoSmithKline). »

113. Friedman LS, Kahn J, Middleman AB, Rosenthal SL, Zimet GD, Society for adolescence Medicine, Human papillomavirus (HPV) vaccine: a position statement of the Society for Adolescent Medicine, *J Adolesc Health*, 2006 March;38(3):321-327.

114. Friedman LS, Kahn J, Middleman AB, Rosenthal SL, Zimet GD, Society for adolescence Medicine, Human papillomavirus (HPV) vaccine: a position statement of the Society for Adolescent Medicine, *J Adolesc Health*, 2006 Oct;39(4):620. (<http://www.adolescenthealth.org/PositionStatements/613/1491.htm>)

115. Sheila M. Rothman; David J. Rothman, *op. cit.*

116. Site du Speaker Support Center le l'ASCCP: <http://www.asccp.org/hpv.shtml>

117. Sheila M. Rothman; David J. Rothman, *op. cit.*

118. *Ibid.*

119. *Ibid.*

120. Arlene Weintraub, «Is Merck Overselling a Cancer Vaccine», *Business Week*, 27.08.2009 (<http://www.busi->

nessweek.com/magazine/content/09_36/b4145059707884.htm?campaign_id=rss_null).

121. Judith Siers-Poisson, « Setting the Stage: Part One in a Series on the Politics and PR of Cervical Cancer », PRWatch, 26.06.2007 (<http://prwatch.org/node/6186>).

122. Les comités de vigilance (*watchdogs*) sont des associations ou des particuliers qui dénoncent les manquements à l'éthique, les pressions et la collusion.

123. Elisabeth Rosenthal, « The Evidence Gap – The Drug Makers' Push Leads to Cancer Vaccines' Rise », *New York Times*, 20.08.2008 (http://www.nytimes.com/2008/08/20/health/policy/20vaccine.html?_r=1).

124. <http://www.hpvresource.org/expertsPerspective/experts.php>

125. Eliav Barr, Barry Buckland, Kathrin Jansen, *op. cit.*

126. Judith Siers-Poisson, *op. cit.*

127. Communiqué de presse d'AllPoints du 9.06.2006: « Study released today: Most women unaware of HPV causes but support newly approved vaccine » (http://www.allpoints.biz/headline_detail.php?id=17).

128. Citée par Beth Herskovits, « Brand of the Year », PharmExec.com, 1.02.2007 (<http://pharmexec.findpharma.com/pharmexec/Articles/Brand-of-the-Year/ArticleStandard/Article/detail/401664>).

129. Voir le spot: (http://www.youtube.com/watch?v=OMbv_hug7CGU)

130. Le site internet n'existe plus. Cité par Judith Siers-Poisson, « Research, Develop, and Sell, Sell, Sell: Part Two in a Series on the Politics and PR of Cervical Cancer », PRWatch, 30.06.2007 (<http://www.prwatch.org/node/6208>).

131. *Ibid.*

132. Cité par Angela Zimm et Justin Blum, « Merck Promotes Cervical Cancer Shot by Publicizing Viral Cause », *Bloomberg News*, 26.05.2006. (<http://www.bloomberg.com/apps/news?pid=10000103&sid=amVj.y3Eynz8&refer=us>).

133. Daniel Bouhafs, « Pillenschlacht im internet », *Wochenzeitung*, 5.12.2002 (<http://www.woz.ch/archiv/old/02/49/6901.html>).
134. Angela Zimm et Justin Blum, *op. cit.* (<http://www.bloomberg.com/apps/news?pid=10000103&sid=amVj.y3Eynz8&refer=us>).
135. « Study Shows Merck's Gardasil Could Benefit From Different Marketing Tactics », DTC Perspectives, 23.09.2009. (<http://www.dtcperspectives.com/article/Study-Shows-Merck+em2+s-Gardasil-Could-Benefit-From-Different-Marketing-Tactics/182.html>).
136. Terry J. Allen, « Merck's Murky Dealings: HPV Vaccine Lobby Backfires », CorpWatch, 7.03.2007. (<http://www.corpwatch.org/article.php?id=14401>).
137. Alan Shaw a également co-signé l'article suivant : Inglis S, Shaw A, Koenig S, Chapter 11: HPV vaccines: Commercial Research & Development, *Vaccine* 24S3 (2006) S3/99-S3/105, où l'on peut lire « Disclosed potential conflicts of interest: AS: Former Employee/Stockholder (Merck and Co., Inc.) ».
138. Voir le document: « Nature and Basis Statements of Conflict(s) of Interest for Voting Members of FDA Advisory Committee Members » du 19 mai 2006 sur le site de la FDA (<http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/ac/06/waivers/2006-4223w-index.htm>)
139. Voir le protocole de l'audition du 19 mai 2006 qui a précédé le vote de la FDA pour l'homologation du Gardasil® (<http://www.fda.gov/ohrms/DOCKETS/ac/06/transcripts/2006-4223t1.pdf>).
140. Judith Siers-Poisson, « Research, Develop, and Sell, Sell, Sell: Part Two in a Series on the Politics and PR of Cervical Cancer », *op. cit.*
141. Deux clips sont encore visibles sur Youtube: http://www.youtube.com/watch?v=hJ8x3KR75fA&feature=Playlist&p=69FAD03F210FD734&index=1&playnext=2&playnext_from=PL et <http://www.youtube.com/watch?v=Yj7aSivwgvM&feature=Playlist&p=69FAD03F210FD734&index=0&playnext=1>

142. Ellen Goodman, «A dose of reality on HPV Vaccine», *Boston Globe*, 2.03.2007 (http://www.boston.com/news/globe/editorial_opinion/oped/articles/2007/03/02/a_dose_of_reality_on_hpv_vaccine/).
143. Ed Silverman, «Texas Mandate HPV Vaccine», *Pharmalot*, 2.02.2007 (http://www.pharmalot.com/2007/02/texas_mandates_hpv_vaccine/).
144. Judith Siers-Poisson, «Research, Develop, and Sell, Sell, Sell: Part Two in a Series on the Politics and PR of Cervical Cancer», *op. cit.* (<http://www.prwatch.org/node/6208>).
145. «Big Pharma and Women in Government – Partnering for HPV Legislation», *The Blog that Ate Manhattan*, 21.12.2006 (<http://theblogthatatemanhattan.blogspot.com/2006/12/big-pharma-and-women-in-government.html>).
146. Cité par Judith Siers-Poisson, «Research, Develop, and Sell, Sell, Sell: Part Two in a Series on the Politics and PR of Cervical Cancer», *op. cit.*
147. *Ibid.*
148. Andrew Pollack et Stephanie Saul, «Merck to Halt Lobbying for Vaccines for Girls», *New York Times*, 21.02.2007 (http://www.nytimes.com/2007/02/21/business/21merck.html?_r=2).
149. Cité par Judith Siers-Poisson, «Research, Develop, and Sell, Sell, Sell: Part Two in a Series on the Politics and PR of Cervical Cancer», *op. cit.*
150. Voir par exemple :
- Partnership to End Cervical Cancer (<http://www.nocervicalcancer.org/newsroom.html>).
 - National Cervical Cancer Coalition (<http://www.nccc-online.org/>)
 - Coalition Against Cervical Cancer (Cacc) dont la 1^{re} Journée mondiale en mars 2007 a été annoncée par d'innombrables communiqués dans toute l'Europe — exemples en France (http://www.santea.com/gp/santea/gp/specialites/cancerologie/actualites/une_coalition_internationale), en Autriche (http://www.ots.at/presseaussendung/OTS_20070326_OTS0239), en Allemagne ([*La piqure de trop?*](http://www.jour-</div><div data-bbox=)

[nalonko.de/newsview.php?id=1866](http://www.nalonko.de/newsview.php?id=1866)). Lire à ce propos l'article de SourceWatch (http://www.sourcwatch.org/index.php?title=Coalition_Against_Cervical_Cancer) qui précise que l'initiative est intégralement financée par Merck et Sanofi Pasteur MSD

— Cervical Cancer Action (http://www.womendeliver.org/pdf/Cervical_Cancer_Action.pdf) — Oesterreichische Initiative gegen Gebärmutterhalskrebs (<http://www.gebaermutterhalskrebs.at/impressum.php>).

151. <http://twitter.com/#search?q=hpv%20vaccine>,
<http://twitter.com/#search?q=gardasil> ou
<http://twitter.com/#search?q=cervarix>

152. Parexemple : Tell Someone (<http://www.facebook.com/#/group.php?gid=2242573085&ref=search&sid=1251859174.968175249..1>), HPV Vaccine Northants (<http://www.facebook.com/#/group.php?gid=69498970848&ref=search&sid=1251859174.933745871..1>)

153. Communiqué de presse de GSK du 18.06.2008 : « Cervarix™, GSK's cervical cancer vaccine, wins tender for UK national immunisation programme ». (http://www.gsk.com/media/pressreleases/2008/2008_pressrelease_10071.htm).

154. Communiqué de presse de GSK du 30.11.2008 : « Cervarix, GSK's cervical cancer vaccine, wins tender for Dutch national immunisation programme ». (http://www.gsk.com/media/pressreleases/2008/2008_pressrelease_10123.htm).

155. Kanoko Matsuyama, « Glaxo's Cervarix Wins Japan Approval Before Gardasil », *Bloomberg News*, 16.10.2009. (<http://www.bloomberg.com/apps/news?pid=20601101&sid=aAk346QCgPvM>).

156. Notamment depuis la parution de Cindy Bevington, « Researcher Blasts HPV Marketing », *KPCNews*, 14.03.2007 (reproduit sur <http://curezone.com/forums/fm.asp?i=1352842>). Repris ensuite par Judith Siers-Poisson, « Setting the Stage: Part One in a Series on the Politics and PR of Cervical Cancer », *op. cit.* et Elisabeth Rosenthal, *op. cit.*

157. Cindy Bevington, *op. cit.*

158. Comme le montrent notamment ses déclarations de conflits d'intérêts dans les revues spécialisées et dans le cadre de conférences. Voir p.ex. EUROGIN 2007 : « *Conflict of interest statement*: Both D.M. Harper and J. Paavonen have received research grants from Merck and GSK through their respective institutions. Both D.M. Harper and J. Paavonen have participated as Principal Investigators in Phase III clinical trials on HPV vaccines from Merck & Co. and GSK. Both D.M. Harper and J. Paavonen have received consulting fees, lecture fees, and travel grants from Merck and GSK. » (<http://www.eurogin.com/2007roadmap>)

159. Cité par Judith Siers-Poisson, « Setting the Stage: Part One in a Series on the Politics and PR of Cervical Cancer », *op. cit.*

160. Voir p.ex. Harper DM, Prevention of human papillomavirus infections and associated diseases by vaccination: a new hope for global public health. *Public Health Genomics* 2009;12(5-6):319-30. Epub 2009 Aug 11: « Both vaccines have been shown to be generally safe in the phase II and phase III randomized controlled trials over 3-6.4 years. Post-marketing surveillance of Cervarix and Gardasil continues to show that they are safe for most women despite rarely occurring serious events. »

161. Eliav Barr, Barry Buckland, Kathrin Jansen, *op. cit.*

162. Abholz H-H. Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs – kritische Würdigung einer ungewöhnlichen Impfstoff-Zulassung, *Z Allg Med* 2007; 83; 57-60.

163. Voir <http://www.eurogin.com/2007/advancedprogram> et <http://www.eurogin.com/2008/>

164. Paragraphe « Was kostet die Impfung? » dans DKFZ, « HPV-Impfung – Schutz vor Infektionen mit Humanen Papillomaviren (HPV) » (<http://www.krebsinformationsdienst.de/themen/vorbeugung/hpv-impfung.php>).

165. Haute autorité de santé, « Recommandation du Collège de la Haute autorité de santé », 17.04.2008 (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandation_college_has_cervarix_170408.pdf).

166. « Tous les médicaments à usage humain et vétérinaire dérivés de la biotechnologie et d'autres hautes technologies doivent être approuvés par l'intermédiaire de la procédure centralisée. » (http://europa.eu/agencies/community_agencies/emea/index_fr.htm)

167. « Die ständige Impfkommision », article sur le site internet de l'assureur AOK (http://213.131.251.36/www.aok.de/bundesverband/presse/pressexpressservice/psgpolitik/index_10985.html).

168. Comité fédéral commun des organisations centrales d'autogestion du corps médical, des caisses d'assurance maladie et des hôpitaux – Allemagne.

169. La Commission fédérale pour les vaccinations, la Commission fédérale des médicaments et la Commission fédérale des prestations générales et des principes.

170. « Publicité grand public pour les médicaments de prescription : abus et confusion », *Prescrire* 2006 ; 26 (277) : 777-778 (<http://www.prescrire.org/aLaUne/dossierDTCA.php>). Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques LPTh), Section 5 « Publicité et comparaison de prix » (<http://www.admin.ch/ch/f/rs/8/812.21.fr.pdf>).

171. Selon un cadre défini par l'Article L512-6. Voir le texte complet sur http://legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=44F28F984967A518A90001325EB588BA.tpdjo09v_3?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689939&dateTexte=20090125&categorieLien=cid.

172. Sur Youtube : http://www.youtube.com/watch?gl=FR&hl=fr&v=Zjlbcj_YcRc.

173. « Cancer du col de l'utérus : seul le dépistage par le frottis est indispensable », *mutualité.fr* (Site internet de la Mutualité française), 28.02.2008 (<http://www.mutualite.fr/L-actualite/Sante/Prevention/Cancer-du-col-de-l-uterus-seul-le-depistage-par-le-frottis-est-indispensable>).

174. « Proposition de loi visant à la suppression de la publicité pour les vaccinations auprès du public », Annexe du procès-

verbal de la séance du 15 janvier 2009, Session ordinaire de 2008-2009 du Sénat (<http://www.senat.fr/leg/ppl08-171.html>).

175. Pour Zervita, voir sur le site de l'association http://zervita.org/fileadmin/user_upload/zervita/PDF_Dateien/Seitenfuss/Zervita_Finanzierung_Spenden.pdf; pour la Croix-Verte, voir l'enquête d'*Arznei-Telegramm*, « Deutsches Grüne Kreuz... grünes Feigenblatt für Pharmamarketing », a-t 2009;40:53 (http://www.arznei-telegramm.de/zeit/0906_a.php3?knr=).

176. Sur Youtube :

<http://www.youtube.com/watch?v=6u23POFWXc8>.

177. Sur Youtube :

<http://www.youtube.com/watch?v=8OfR01eO8WM>.

178. En 2008, par exemple, le groupe Herpes Help (financé par GSK) a lancé en collaboration avec l'OFSP une campagne de pub TV sur la prévention de l'herpès génital. Voir « Le sexe s'est libéré, l'herpès aussi ! », *Le Matin dimanche*, 20.09.2008, où il est dit que la campagne n'avait « aucune connotation publicitaire, puisqu'elle ne mentionnait aucun nom de médicament » (<http://www.lematin.ch/tendances/bien/sexe-sest-libere-lherpes-40377>).

179. « Die Schweiz, Entwicklungsland in Sachen TV-Werbung », *Impact*, 09.2002 (http://www.publiswiss.ch/media/pdf/information/impact/de/Impact_Septembber_2002_D_Archiv.pdf).

180. Même si l'incidence du cancer du col est légèrement supérieure en Suisse (8,3 pour 100 000 femmes).

181. « Karina Berger ist Botschafterin gegen Gebärmutterhalskrebs », *PharmaBlog*, 27.08.2007 (<http://www.pharmablog.ch/default/karina-berger-ist-botschafterin-gegen-gebaermutterhalskrebs.html>).

182. *Schweizer Illustrierte*, 4.02.2008.

183. *Gesundheit-Sprechstunde*, 31.10.2008.

184. Eidgenössische Kommission für Impffragen et Arbeitsgruppe HPV Impfung, « Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) », avril 2007.

185. Voir l'Ordonnance du DFI sur les prestations dans l'assurance obligatoire des soins en cas de maladie, État le 1^{er} janvier 2010 (<http://www.admin.ch/ch/f/rs/8/832.112.31.fr.pdf>).

186. Recherche sur le service de documentation SMD, période 2005-2009, mots-clé: « Cancer du col », « Vaccin anti-HPV », « Gebärmutterhalskrebs » et « HPV-Impfung ». Ce corpus représente en tout quelque quatre-vingt contributions — les brèves qui émanaient des agences de presse n'ont pas été retenues, les articles plus longs étant censés résulter d'un travail de recherche plus important de la part du journaliste.

187. Eidgenössische Kommission für Impffragen et Arbeitsgruppe HPV Impfung, « Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) », avril 2007, Tableau 8.

188. Une moyenne de 317 nouveaux cas de cancer du col chaque année était donnée à l'époque par la Ligue suisse contre le cancer et c'est aussi ce chiffre qui figure dans le rapport de la CFV « Directives et recommandations n°21. Recommandations de vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) ».

189. Commission fédérale pour les vaccinations, Groupe de travail Vaccination HPV et OFSP, « Directives et recommandations n°21. Recommandations de vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) », juillet 2007. Voir notamment p.13, où ne figure qu'une extrapolation quant au nombre de conisations effectuées chaque année en Suisse (« Une extrapolation de ces chiffres permet de supposer qu'environ 3000 conisations/exérèses sont pratiquées chaque année en Suisse. »). Quant à l'estimation de 5000 CIN2/3 diagnostiquées chaque année en Suisse, elle est le résultat d'une extrapolation à partir de « de différentes sources de données (Association suisse des registres des tumeurs, Association des cliniques en gynécologie/obstétrique suisses AGOS, Statistique médicale des hôpitaux publiée par l'Office fédéral de la statistique, rapport coûts/bénéfices » (*Bulletin de l'OFSP* n° 38, 15.09.208). Il n'existe pas de registres officiels permettant de confirmer ou d'infirmier ce chiffre, qui, soulignons-le, n'est mentionné que dans

l'introduction des « Directives et recommandations n° 21 » — or c'est celui qui a été le plus cité dans les communiqués de presse de la CFV et de l'OFSP, par les médias et dans les brochures et sites d'informations à l'attention des parents et des adolescentes. Ces éléments contredisent par ailleurs la réponse que le Conseil fédéral a donnée à l'interpellation du 27.10.2007 de la conseillère nationale socialiste Jacqueline Fehr (voir notamment le point 2 « L'appréciation de l'incidence des maladies provoquées par les VPH ne repose pas sur des estimations, mais sur l'analyse approfondie de différentes sources d'information »).

190. Rappels: incidence du cancer du col en Suisse: 8,3 pour 100 000 femmes; mortalité liée au cancer du col en Suisse: 1,7 pour 100 000 femmes.

191. *NZZ am Sonntag*, 9.07.2006 et *L'Express-L'Impartial*, 8.11.2007. Pour plus de détails, voir l'annexe 3.

192. George F. Sawaya et Karen Smith-McCune, *op. cit.*

193. Stan L. Block et al. for the Protocol 016 Study Group, Comparison of the Immunogenicity and Reactogenicity of a Prophylactic Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particle Vaccine in Male and Female Adolescents and Young Adult Women, *Pediatrics* 2006;118;2135-2145. À noter qu'entre-temps, Merck a conduit un essai clinique qui comportait uniquement des sujets mâles (Protocole 020) afin de pouvoir élargir l'indication du vaccin aux garçons et aux jeunes hommes (<http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/min-feb09.pdf>, p. 20).

194. *Tages-Anzeiger*, 15.03.2006 et *Aargauer Zeitung*, 8.12.2006. Pour d'autres exemples et plus de détails, voir l'annexe 2.

195. *Tribune de Genève*, 05.05.2007.

196. *24 Heures*, 25.08.2007.

197. *24 Heures*, 30.01.2008.

198. *Tages-Anzeiger*, 27.09.2007 et *24 Heures*, 30.01.2008.

199. Exemples dans l'annexe 2.

200. Abby Lippman et al., Human papillomavirus, vaccines and women's health: questions and cautions, *CMAJ* 28.08.2007;177 (5) (http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/177/5/484?ijkey=b389501db268754247f237253d047b9bd1542f80&keytype=tf_ipsecsha).
201. George F. Sawaya et Karen Smith-McCune, *op. cit.*
202. Martin Winckler, «Cancer du col de l'utérus: dois-je faire vacciner ma fille contre le papillomavirus (HPV)?», Winckler's Webzine (http://www.martinwinckler.com/article.php3?id_article=908).
203. Claude Béraud, «Faut-il vacciner les jeunes filles contre le papillomavirus humain?», *L'actualité médicale vue par Claude Béraud*, 23.05.2008 (<http://www.claudeberaud.fr/?19-faut-il-vacciner-les-jeunes-filles-contre-les-papillomavirus-humains>).
204. «Forcierter Siegeszug der Krebsimpfung», *NZZ am Sonntag*, 10.06.2007; «Weshlab diese Eile?», *Wochenzeitung*, 24.01.2008; «Vaccin contre le cancer du col de l'utérus: nous a-t-on tout dit?», *Le Matin Dimanche*, 30.03.2008; «Ich würde meine Tochter nicht mehr impfen», *Tages-Anzeiger*, 18.09.2008.
205. «Article 26: la loi est-elle vraiment respectée?», *Formindep*, 27.04.09 (<http://www.formindep.org/L-enquete-du-Formindep>).
206. http://cervixcentrum.charite.de/3_hr/3_3_forschgruppe.html; Andreas M. Kaufmann a également été conférencier à un congrès sponsorisé par GSK (Tagung der Norddeutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe): «Jetzt können Sie vergleichen — neue Daten zur Impfung gegen das Zervixkarzinom» (<http://www.nggg2009.de/symposien.phtml>).
207. Gerd Gross, «HPV-Vakzine: Wer sollte wann wo und wie geimpft werden?», *Dtsch Arztebl* 2006; 103(50): A-3384 / B-2945 / C-2825 (<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=53861>).
208. «Presseerklärung des HPV-Management Forum zu neuen Ergebnissen zur HPV-Impfung vom Internationalen

Papillomvirkungskongress 8.-14.5. Malmö, Schweden » (<http://cervixcentrum.charite.de/texte/HPV-MF-PressseerklaeungHPVKongress2009.pdf>).

209. Stefan Gerber, Prophylactic HPV vaccine: « a giant leap for mankind and... » questions for our society!, *Rev Med Suisse* 2006 oct 25, ;2(84):2401-2, 2404-6.

210. Swiss Herpes Management Forum, Recommandations suisses pour le traitement de l'herpès génital et de l'herpès du nouveau-né. *Bulletin des médecins suisses* 2005;86: n° 13 (http://www.neonet.ch/assets/pdf/2005_Herpes_f.pdf).

211. Herpes Help – Le portail de l'information sur l'herpès génital, « Groupe de spécialistes herpes help » (<http://www.herpes-help.ch/fr/Desktopdefault.aspx/tabid-54/>).

212. Brochure de présentation de TMR AG (http://www.tmr.ch/pdf/info/profile_dt.pdf).

213. « Invitation à la formation continue. Une quadrivalence qui a des conséquences : les virus du papillome dans le collimateur de la prévention » (<http://www.med-congress.ch/cmt/upload/86A676FA1F56EDC4C030B8A6D7AFC413.pdf>) et présentation *.ppt de Stefan Gerber à cet occasion « Prophylactic HPV vaccine : why or why not ? ! ? » (http://www.congress-info.ch/wonca2009/pages/handouts/pdf/HOTTOPIG_GerberS.pdf).

214. WONCA Europe 2009, conférence, programme (http://www.congress-info.ch/wonca2009/upload/File/Wonca_HP.pdf).

215. « Schutz für junge Frauen », *Der Bund*, 2.02.2007.

216. Michael D. Mueller, « Was spricht gegen eine HPV-Impfung ? », *Tellmed.ch*, 24.07.2007 (http://www.tellmed.ch/tellmed/Kolumne/Was_spricht_gegen_die_Einfuehrung_einer_HPV_Impfung.php).

217. Voir le site internet de l'entreprise :

http://www.univadis.ch/medical_and_more/de_CH_Login.

218. « 27. Symposium für Allgemeinmediziner und Gynäkologen. Einladung und Programm » (http://www.allg-gyn.ch/userfiles/file/H_Programm_2009.pdf).

219. « Advertorial : Cancer de l'utérus et sur (sic !) les verrues génitales », 10.07.2009 (<http://www.sggg.ch/fr/content/advertorial-cancer-du-col-de-lut%C3%A9rus-et-sur-les-verrues-g%C3%A9nitales>).
220. « 17^e Congrès FSAAM – La peau. Programme » (<http://www.atam.ch/CONGRES%20FSAAM%2007francese.pdf>).
221. p.ex. Anne-Thérèse Vlastos, *Le Matin*, 30.11.2007.
222. p.ex. Andreas Kaufmann, *Tages-Anzeiger*, 15.03.2006, Stefan Gerber, *Le Temps*, 10.06.2006.
223. p.ex. Stefan Gerber dans *Le Matin*, 10.06.2006, Michael D. Mueller, *Der Bund*, 2.02.2007.
224. Voir p.ex. « Dr J Monsonego has served as a member of the Steering Committee of Merck, Sharp & Dome, and served as a consultant to, and received research grants from: GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD, Gen-Probe and Roche. » dans Monsonégo J, The need for actions to effectively prevent cervical cancer: priorities and future directions of EUROGIN, *Future Medicine*, May 2008, vol. 5, n° 3, 269-272.
225. Voir p.ex. « L.A.Koutsky, and D.G.Ferris are or have been funded site-specific Principal Investigators for one or more projects funded by Merck & Co., Inc. in its randomized clinical trials of HPV virus-like particle vaccines », dans Wiley et al, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(5). May 2006
226. Voir p.ex.: « Drs. Bosch, Thoresen, Skjeldestad, Kjaer, Brown, Villa, Majewski, Kurman, Dillner, Sigurdsson, Olsson, Ault, Myers, García, Perez, Paavonen, Hernandez-Avila, and Muñoz report receiving consulting fees from or serving on paid advisory boards for Merck. (...) Dr. Bosch also reports receiving consulting fees from or serving on advisory boards for GlaxoSmithKline and Digene, receiving lecture fees from Merck and GlaxoSmithKline, and receiving research grants from Merck and GlaxoSmithKline through his institution for both vaccine clinical trials and epidemiologic studies. » The FUTURE II Study Group, Quadrivalent Vaccine against

Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med* 2007 ; 356 ; 19 : 1915-1927.

227. « Virus », Radio Suisse romande, 14.03.2008 (<http://virus.rsr.ch/vaccin-contre-le-papillomavirus-le-difficile-dialogue/> et <http://podcast.rsr.ch/media/virus/20080314-virus.mp3>).

228. « Arrêté du 5 juillet 2007 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux NOR: SJSS0755684A » (<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000826296>).

229. « Les vaccins prévenant le cancer du col de l'utérus mis en cause », Rue89, 26.04.2009.

230. « Cancer de l'utérus (sic !) : le frottis plus efficace que le vaccin », *Le Monde*, 9.07.2008.

231. Voir notamment sur Pharmacritique la catégorie « Cervarix » et les différentes catégories « Gardasil » (<http://pharmacritique.20minutes-blogs.fr/>).

232. 18 articles entre 2005 et 2009 dans *Les Echos* (8.06.2005, 1.07.2005, 6.12.2005, 9.06.2006, 25.09.2006, 2.10.2006, 23.11.2006, 21.12.2006, 12.07.2007, 24.07.2007, 25.09.2007, 3.10.2007, 18.12.2007, 15.01.2008, 28.01.2008, 24.04.2008, 26.06.2008, 12.10.2009). 12 articles entre 2005 et 2009 dans *La Tribune* (5.07.2005, 6.12.2005, 9.02.2006, 28.04.2006, 12.06.2006, 25.07.2006, 25.09.2006, 29.09.2006, 23.04.2007, 17.07.2007, 28.01.2008, 9.07.2008).

233. p. ex « Impfkommision im Interessenkonflikt », *TAZ*, 16.11.2007. « Voreilige Vorsorge », *Sueddeutsche Zeitung*, 5.10.2007. « Marketing um jeden Preis », *Sueddeutsche Zeitung*, 26.11.2008. « Wir hätten Tausende Tote auf dem Gewissen gehabt », *Der Spiegel*, 27.11.2008. « Studien zur umstrittener Impfung haben Mängel », *Die Welt*, 15.03.2009. « HPV-Impfung in der Kritik », *Stern*, 10.06.2009.

234. « HPV-Impfstoff Gardasil », *a-t* 2006 ; 37 : 117-9. « Zweiter Impfstoff Cervarix », *a-t* 2007 ; 38 : 101-3. « Ständige Impfkommision (STIKO): Transparenz tut Not », *a-t* 2007 ; 38 : 33-4, « HPV-Impfung Gardasil: Nutzen zu hoch eingeschätzt? », *a-t* 2007 ; 38 : 57-9. « Todesfälle in Verbin-

dung mit HPV-Impfstoff: Kritik 'entkräftet?' », *a-t* 2008; 39: 17-8. « HPV-Impfstoff (Gardasil u.a.): Nutzen weiter unklar », *a-t* 2008; 39: 92-4. « Neue Daten zu HPV-Impfstoffen », *a-t* 2009; 40: 71-3.

235. « Impfen gegen Krebs? », *GPSP* 5/2007 (<http://www.gutepillen-schlechtepillen.de/Impfen-gegen-Krebs.59.0.html?&0=>).

236. Communiqué de presse du 25.11.2008: « Wissenschaftler/innen fordern Neubewertung der HPV-Impfung und ein Ende der irreführenden Informationen » (http://www.uni-bielefeld.de/gesundhw/ag3/downloads/Stellungnahme_Wirksamkeit_HPVImpfung.pdf).

237. Conférence suisse des directrices et directeurs cantonaux de la santé.

238. Organisation faîtière des assureurs maladie.

239. Virginie Masserey Spicher, cheffe de la section Vaccinations de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) nous a également précisé que « ces négociations ne pouvaient pas commencer avant l'entrée en vigueur de la modification de l'ordonnance sur les prestations au 1^{er} janvier 2008; et l'accord tarifaire devait encore être soumis à la Confédération ».

240. *24 Heures* précisait: « Vaud et Genève protestent. »

241. Podcast: <http://podcast.rsr.ch/media/virus/20080314-virus.mp3>.

242. Copie de la lettre sur: <http://www.swiss-paediatrics.org/society/cc/hpv-lettre%20ouverte-president-couchepin-4.2.08.pdf>.

243. Aucune étude n'a prouvé que le vaccin permettait de réduire de 70% le nombre de cancers du col.

244. « Impfen und schimpfen », *Die Zeit*, 14.05.2009 (<http://www.zeit.de/2009/21/M-HPV-Impfung>).

245. « Unjustified scare or reasonable scepticism? Vaccine safety: evaluation, information and perception », workshop organisé par la Fondation Mérieux (20-21.04.2009), programme: <http://www.fondation-merieux.org/documents/>

[conferences/2009/conference-20-21-april-2009-programme.pdf](#)

246. Fondation Mérieux, « Rapport annuel 2008 » (<http://www.fondation-merieux.org/documents/annual-reports/rapport-annuel-2008.pdf>).

247. « 07-3473 — Motion Remboursement du vaccin contre le col de l'utérus », Assemblée fédérale — Parlement suisse (http://www.parlament.ch/f/suche/pages/geschaefte.aspx?gesch_id=20073473).

248. « Virus HPV: 400 jeunes filles infectées par mois. Et on attend toujours ! », 15.10.2007 (<http://www.mariannehuguenin.ch/content/view/76/50/>).

249. « Commission fédérale pour les vaccinations »: présentation sur le site internet de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP)
<http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00685/04392/index.html?lang=fr>

250. *Ibid.*

251. Commission fédérale pour les vaccinations, Groupe de travail Vaccination HPV et OFSP, « Directives et recommandations n°21. Recommandations de vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) », juillet 2007.

252. Eidgenössische Kommission für Impffragen et Arbeitsgruppe HPV Impfung, « Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) », avril 2007.

253. Commission fédérale pour les vaccinations, Groupe de travail Vaccination HPV et OFSP, « Directives et recommandations n°21. Recommandations de vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) », juillet 2007. p.3.

254. *Ibid.*

255. Cité dans *Le Temps*, 22.11.2007.

256. On n'attend par exemple pas avant 2020 les résultats d'une étude de cohorte menée en Finlande, dont l'objectif sera de déterminer l'efficacité du vaccin sur le cancer du col *in situ* et le cancer du col invasif. Lehtinen M et al., Enrolment of 22 000 adolescent women to cancer registry

follow-up for long-term human papillomavirus vaccine efficacy: guarding against guessing. *Int J STD AIDS* 2006 Aug; 17(8):517.21. Le rapport de la CFV ne spécifie pas non plus dans quelle mesure l'introduction du vaccin permettra d'espacer les frottis.

257. Bernard Vaudaux, membre de la CFV, dans *24 Heures*, 02.04.2008 et Annalis Marty, médecin cantonal lucernoise et membre de la CFV, *Zentralschweiz am Sonntag*, 21.09.2008.

258. Nous avons souhaité obtenir une copie de cet Acte et déposée une demande LTrans le 27 novembre 2009. L'OFSP nous a finalement transmis cet Acte, tout en spécifiant dans la lettre du 28 décembre 2009 qui accompagnait son envoi: « Ce document n'est pas soumis à la loi sur la transparence, car il est antérieur à l'entrée en vigueur de la loi (...) et d'autre part les commissions consultatives ne sont pas soumises à la loi. La Commission fédérale pour les vaccinations livre donc ce document de manière totalement volontaire, sans créer de précédent et sous réserve de tout droit. En d'autres termes, il est strictement confidentiel, et vous n'avez pas le droit de le transmettre à des tiers ni d'en publier des passages. »

259. *Paediatrica*, vol. 16, n°1, 2005

<http://www.swiss-paediatrics.org/paediatrica/vol16/n1/pdf/40-57.pdf>

260. Le pdf de ce document peut être téléchargé sur le site de l'OFSP: <http://www.bag.admin.ch/ekif/04419/04422/index.html?lang=fr>

261. Valérie Junod, *op. cit.*

262. *Paediatrica*, vol. 16, n° 1, 2005

<http://www.swiss-paediatrics.org/paediatrica/vol16/n1/pdf/40-57.pdf>

263. « Les membres des commissions extra-parlementaires nommés après 2009 devront déclarer immédiatement leurs intérêts, tandis que les anciens membres auront jusqu'en 2011 (...) pour se soumettre à cette nouvelles obligation », in Valérie Junod, *op. cit.*

264. Le manuscrit du présent ouvrage a été remis le 1^{er} février 2010 à l'éditeur.

265. Hans Binz a déposé en 1997 (agent Pierre Fabre) un brevet pour un complexe immunogène (utilisation, procédé de préparation et vaccin le contenant) (<http://www.wipo.int/pctdb/fr/wo.jsp?wo=1997041888&IA=WO1997041888&DISPLAY=STATUS>).

Denise Nardelli-Haefliger a déposé deux brevets : en 1998 (agent BTG International) un brevet sur des lignées de microorganismes procaryotes atténués exprimant des protéines de HPV (<http://www.wipo.int/pctdb/en/wo.jsp?WO=1998%2F15631&IA=WO1998%2F15631&DISPLAY=STATUS>) et en 2005 (agent Lakshmi Kumaran) un brevet sur une protéine L1 optimisée de HPV 16 pour un vaccin à base de salmonelles contre le papillomavirus humain de type 16 (<http://www.wipo.int/pctdb/en/wo.jsp?IA=WO2005123762&DISPLAY=STATUS>). Claire-Anne Siegrist a déposé en 2006 (agent : Sanofi Pasteur) un brevet pour un adjuvant (DCChol pour la préparation de compositions vaccinales destinées à être administrés à des nouveaux-nés) (http://www.wipo.int/patentscopedb/en/fetch.jsp?LANG=ENG&DBSELECT=PCT&SERVER_TYPE=19-10&SORT=1213286-KEY&TYPE_FIEL Le *.pdf de ce document peut être téléchargé sur le site de l'OFSP : http://www.bag.admin.ch/ekif/04419/04422/index.html?lang=fr D=256&IDB=0&IDOC=1417859&C=10&ELEMENT_SET=B&RESULT=1&TOTAL=1&START=1&DISP=25&FORM=SEP-0/HITNUM,B-ENG,DP,MC,AN,PA,ABSUM-ENG&SEARCH_IA=FR2006000100&QUERY=%28IN%2fsiegrist+AND+IN%2fclaire%2dan ne%29).

266. GlaxoSmithKline a financé l'« Etude modeling » que Pierre-André Michaud et Denise Nardelli-Haefliger ont menée sur mandat de la CFV. Il n'est fait mention nulle part dans le rapport de la CFV de ce financement. Pierre-André Michaud a tenu à préciser les éléments suivants dans un e-mail qu'il nous a adressé le 1^{er} mars 2008 : « Je tiens à vous préciser que l'étude que nous avons entreprise à la demande de l'EKIF [la CFV] (et qui a en effet été financée par GlaxoSmithKline) ne visait PAS à effectuer un calcul de

type coût bénéfice mais uniquement à déterminer les âges auxquels la vaccination doit être recommandée. Je vous prie d'en tenir compte dans ce que vous serez amenée à déclarer. Dois-je ajouter que ni mon collègue Suris ni moi-même n'avons jamais participé à un congrès en étant financé par l'une des deux firmes produisant le vaccin? Je m'y refuse par principe, en l'espèce et d'une façon générale.» Denise Nardelli-Haeffliger a été conférencière au Congrès EUROGIN 2006, 2007 et 2008 (financé par Sanofi-Pasteur et GlaxoSmithKline) et membre du comité de *peer review* d'EUROGIN (<http://www.multiwebcast.com/eurogin/2008/nice/speakers/67153/denise.nardelli-haeffliger.biography.html>). En novembre 2005, Claire-Anne Siegrist, Ulrich Heininger, Bernard Vaudaux et Daniel Desgrandschamps ont cosigné avec d'autres auteurs un article dans *Pediatrics* où l'on peut lire la déclaration d'intérêts suivante: « Conflits d'intérêts: des financements pour conduire des études ont été reçus de la part de Wyeth (Suisse) (U.H., D.D., B.V. et C.-A.S.), GlaxoSmithKline (Suisse) (U.H., C.A. et C.-A.S.) et Sanofi Pasteur MSD (Suisse) (C.-A.S.); des honoraires pour un mandat d'expert au sein d'un advisory board et/ou des honoraires pour conférences ont été reçus de Baxter (Allemagne) (U.H.), Baxter (Suisse) (U.H., C.A., D.D. et B.V.), Berna Biotech (Suisse) (U.H.), Chiron Vaccines (Allemagne) (U.H.), GlaxoSmithKline (Allemagne) (U.H.), GlaxoSmithKline (Suisse) (U.H., C.A., D.D., B.V. et C.-A.S.), Sanofi Pasteur MSD (Allemagne) (U.H.), Sanofi Pasteur MSD (Suisse) (D.D. et C.-A.S.) et Wyeth (Suisse) (D.D. et C.-A.S.); des financements pour participer à des réunions scientifiques ont été reçus par Baxter (Suisse) (D.D. et B.V.), GlaxoSmithKline (Allemagne) (U.H.), Glaxo-SmithKline (Suisse) (K.P.B., C.A., D.D., B.V. et C.-A.S.), Sanofi Pasteur MSD (Suisse) (D.D. et C.-A.S.) et Wyeth (Suisse) (C.-A.S.). » Robert Steffen, Daniel Desgrandschamps et Kathrin Mühlemann ont participé au titre de conférenciers à l'IMPfART 2006, qui s'est tenue début novembre 06 (http://www.stylish.ch/kunden/download/stylish_Referenzen.pdf). Or l'IMPfART est intégralement organisée et financée par Sanofi Pasteur

MSD. Le document n'est malheureusement plus disponible, mais la société Stylish continue de faire du PR pour Sanofi pasteur MSD et on peut voir dans leurs références 2009 un carton d'invitation pour une «soirée Gardasil®» en 2006. Mathias Fehr a été conférencier dans le cadre d'un congrès sponsorisé par les fabricants (<http://www.swissago.ch/downloads/Programm%20Gyn%20Update%202007.pdf>).

267. Christoph Aebi, Kathrin Mühlemann et Ulrich Heininger se sont vu remettre le prix Sanofi Aventis en 2005. Montant: 10 000 francs (<http://www.saez.ch/pdf/2005/2005-27/2005-27-Personalien.pdf>). Le fabricant Sanofi Pasteur MSD est une joint venture de Merck & Co et de Sanofi Aventis.

268. Ce critère est contenu dans le nouveau standard de déclarations de conflits d'intérêts du Center of Science in the Public Interest, «A Common Standard for Conflict of Interest Disclosure» (http://www.cspinet.org/new/pdf/20080711_a_common_standard_for_conflict_of_interest_disclosure_final_for_conference.pdf) Barbara Bolliger, Siegfried Heinzl et Ulrich Heininger ont participé à Vienne à une «Konsus-konferenz» (Suisse-Allemagne-Autriche) (meeting du 9 au 11 sept. 2005) où ils ont signé une déclaration dans laquelle le vaccin est déclaré efficace alors qu'aucun essai de phase III n'était terminé. (http://vienna-doctor.com/DE/Articles_DE/HPV_Sonderdruck.pdf). Ni le Gardasil®, ni le Cervarix® n'étaient homologués en Suisse. Cette conférence était organisée par le Dr Ingomar Mutz, membre du comité autrichien des vaccinations et président de la Croix-Verte autrichienne, elle-même sponsorisée par les fabricants, comme l'a montré une enquête du *Standard* — «Mehr Licht in Verflechtungen der Pharmaindustrie», *Der Standard*, 15.11.2009 (<http://derstandard.at/1256744788300/Transparenz-Mehr-Licht-in-Verflechtungen-der-Pharmaindustrie>).

269. Sur le site internet du Robert Koch Institut: http://www.rki.de/cln_100/nn_1007552/DE/Content/Infekt/Impfen/STIKO/Selbstauskuenfte/stiko_selbstauskuenfte_Ulrich-Heininger_lv3=1007672.html. Les critiques affirment que de telles listes sont rarement complètes du fait qu'on y trouve uniquement ce que la personne en question déclare spon-

tanément. Une étude a également démontré que les scientifiques tendent à ne pas déclarer l'intégralité de leurs conflits d'intérêts – étude parue dans le *New England Journal of Medicine*, commentée dans John Gever, « Conflict-of-Interest Disclosure Remains Thorny Issue », MedPage Today, 9.10.2009 (<http://www.medpagetoday.com/PracticeManagement/Medicolegal/16376>).

270. « Forcierter Siegeszug der Krebsimpfung », *NZZ am Sonntag*, 10.06.2007.

271. Le pdf de ce document peut être téléchargé sur le site de l'OFSP : <http://www.bag.admin.ch/ekif/04419/04422/index.html?lang=fr>

272. *Le Matin Dimanche*, 30.3.2008.

273. Voir à ce sujet sur Pharmacritique : <http://pharmacritique.20minutes-blogs.fr/archive/2009/01/21/les-patients-veulent-plus-de-transparence-sur-les-conflits-d.html#more>.

274. Valérie Junod, *op. cit.*

275. Études, par exemple : Holm, M V ; Blank, P R ; Szucs, T D, Trends in influenza vaccination coverage rates in Germany over five seasons from 2001 to 2006, Univ de Zurich, 2007 : « Acknowledgements: This study was made possible by an unrestricted research grant from Sanofi Pasteur MSD, Lyon, France » (https://www.zora.uzh.ch/4378/2/Holm_Blank_SzucsV.pdf). Thomas Szucs a coordonné aussi un survey annuel sponsorisée par les fabricants européens de vaccins : « The results of the survey, which was conducted in 11 European countries by the research organisation TNS Healthcare and supported by an educational grant from the European Vaccine Manufacturers group » (http://www.evm-vaccines.org/pdfs/ep_071003_press_release.pdf). Congrès : par exemple Symposium Intégré Sanofi Pasteur MSD (<http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/JNI08/Sympo/grippe-SPMSD-vaccin-couv-TSZUCS2008.pdf>).

276. ESWI (European Scientific Working Group on Influenza — European Scientists Fighting Influenza) (<http://www.eswi.org/>). Le rapport annuel 2008 de l'organisation spécifie :

« In 2008, ESWI warmly welcomed Sanofi Pasteur as a new sponsor. Sanofi Pasteur's support is a new step towards the realization of our aim to unite all European manufacturers of influenza vaccines and antivirals in the combat against the disease. In 2008, ESWI's sponsors were: GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD, F. Hoffmann-La Roche, Novartis, Crucell, Solvay Biologicals, Baxter Vaccines, Nobilon, Sanofi Pasteur and MedImmune. » Voir l' enquête du magazine allemand *Der Spiegel*, sur cette organisation: « Ein Verband, finanziert von der Pharmaindustrie, wirbt für Impfstoffe. Als Berater dient ein Grippe-Experte der Bundesregierung. » (<http://www.spiegel.de/spiegel/print/d-67510082.html>).

277. Haut Conseil de la santé publique: « Les déclarations d'intérêts des membres de collèges et des comités techniques », période 2009 (<http://www.hcsp.fr/docspdf/docext/dadpi2009.pdf>).

278. Robert Koch Institut, « Mitglieder der Ständigen Impfkommision (STIKO) Selbstauskünfte » (http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/STIKO/Selbstauskuenfte/selbstauskuenfte__node.html?__nnn=true).

279. Actions du Formindep:
<http://www.formindep.org/-Actions->

280. Bundestag, « Antwort der Regierung », Drucksache 16/6887, 30.10.2007 (<http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/16/068/1606887.pdf>)

281. Communiqué de presse du 6.10.2008 de la Fondation Nobel: « The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008 » (http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2008/press.html).

282. « Der Krebs wird die Menschen noch lange begleiten », *Die Welt*, 6.10.2008 (<http://www.welt.de/wissenschaft/krebs/article2536077/Der-Krebs-wird-die-Menschen-noch-lange-begleiten.html>); « Viele junge Forscher geben früh auf », *Tagesspiegel*, 10.10.2008 (<http://www.tagesspiegel.de/magazin/wissen/Harald-zur-Hausen-Nobel-preis;art304,2632657>).

283. Communiqué de presse du 25.11.2008: «Wissenschaftler/innen fordern Neubewertung der HPV-Impfung und ein Ende der irreführenden Informationen» (http://www.uni-bielefeld.de/gesundhw/ag3/downloads/Stellungnahme_Wirksamkeit_HPVImpfung.pdf).

284. «Unsichere Krebsimpfung? Exklusiv: Die Antwort des Nobelpreisträgers», in *Frankfurter Allgemeine Zeitung*, 1.12.2008.

<http://faz-community.faz.net/blogs/planckton/archive/2008/12/01/unsichere-hpv-krebsimpfung-die-antwort-des-nobelpreistr-228-gers.aspx>

«“Ich bin froh, dass die HPV-Impfung existiert”», in *Sueddeutsche Zeitung*, 5.12.2008.

<http://www.sueddeutsche.de/wissen/653/450375/text/>)

«Sie wirkt, aber nützt sie auch?», in *Frankfurter Allgemeine Zeitung*, 5.12.2008.

<http://www.faz.net/s/Rub7F74ED2FDF2B439794CC2D664921E7FF/Doc~E67AA4B7642824A559315AB277326C2DD~ATpl~Ecommon~Sspezial.html>).

285. Swedish Prosecution Authority, communiqué de presse du 18.12.2008: «Investigation concerning bribery in connection with the Nobel Committee» (<http://www.aklagare.se/upload/Media/Nyheter/pm%20Nobel%20Prize.doc>).

286. «AstraZeneca row as corruption claims engulf Nobel prize», *TimeOnline*, 19.12.2008 (<http://www.timesonline.co.uk/tol/news/world/europe/article5367941.ece>).

287. <http://www.mednobel.ki.se/mednobel/>

288. «Nobel Foundation – Directoy 2008» (http://nobelprize.org/nobel/foundation/directory_org_080618.pdf)

289. Swedish Prosecution Authority, communiqué de presse du 7.08.2009: «Decision to close the investigation regarding the “Nobel case”» (<http://www.aklagare.se/upload/2681/Nobel%20case.pdf>).

290. AstraZeneca, communiqué de presse du 26.06.2002: «120 000 Swedish Twins Could Help Unlock the Secrets of the World’s Diseases» (<http://www.astrazeneca.com/media/latest-press-releases/2002/439?itemId=3891450>).

291. Voir l'ensemble des communiqués sur le site du Karolinska Institutet: [http://ki-se.siteseeker.se/?q=astrazeneca&t=simple&ls=2&d=0&d1=01&d2=1&d3=1970&d4=25&d5=11&d6=2009&s=0&so=1&h=0&hn=10&hd=1&i=en&sc=clic&kp=&b=1&c=0&cc\[\]=126&t=s&l=0&ll=-2&f=0&ff=0&oenc=&ua=7fa56f207526d447877c29e817b67dc3](http://ki-se.siteseeker.se/?q=astrazeneca&t=simple&ls=2&d=0&d1=01&d2=1&d3=1970&d4=25&d5=11&d6=2009&s=0&so=1&h=0&hn=10&hd=1&i=en&sc=clic&kp=&b=1&c=0&cc[]=126&t=s&l=0&ll=-2&f=0&ff=0&oenc=&ua=7fa56f207526d447877c29e817b67dc3)
292. *Ibid.*
293. <http://nobelprize.org/nobelmedia/index.html>
294. *Ibid.*
295. Cité dans « Nobelpreis in schiefem Licht », *Neue Zürcher Zeitung*, 10.12.2008.
296. AstraZeneca, communiqué de presse du 25.07.2007: « AstraZeneca PLC appoints new Non-Executive Director » (<http://www.astrazeneca.com/media/latest-press-releases/2007/5340?itemId=3891592>).
297. Cité dans « Nobelpreis in schiefem Licht », *Neue Zürcher Zeitung*, 10.12.2008.
298. Cité par ScienceInsider, 15.12.2008: « A Nobel Prize for Overblown Controversy? » (<http://blogs.sciencemag.org/scienceinsider/2008/12/a-nobel-prize-f.html>).
299. *Ibid.*
300. Voir à ce égard l'enquête de Pharmacritique sur le fonds d'investissement géré par le KI: « Gardasil et Cervarix: AstraZeneca et la Fondation Nobel soupçonnées de corruption et conflits d'intérêts dans l'attribution du prix Nobel à Harald zur Hausen », 18.12.2008 (<http://pharmacritique.20minutes-blogs.fr/archive/2008/12/18/gardasil-et-cervarix-astrazeneca-et-la-fondation-nobel-soup.html>).
301. « L'acide désoxyribonucléique ou ADN est une molécule, retrouvée dans toutes les cellules vivantes, qui renferme l'ensemble des informations nécessaires au développement et au fonctionnement d'un organisme. C'est aussi le support de l'hérédité car il est transmis lors de la reproduction, de manière intégrale ou non. Il porte donc l'information génétique, il constitue le génome des êtres vivants. », *Wikipédia*.

302. Munoz N, Bosch FX et al., Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27. Munoz N, Bosch FX et al., Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111: 278-285.
303. *Ibid.*
304. World Health Organization, *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 90 Papillomaviruses*, 15-22 février 2005. Dans Introduction: « Previous evaluations of HPVs have classified types 16 and 18 as *carcinogenic to humans (Group 1)*, types 31 and 33 as *probably carcinogenic to humans (Group 2A)* and some types other than 16, 18, 31 and 33 as *possibly carcinogenic to humans (Group 2B)*. At that time, the evaluation of types 16 and 18 was based on the strong association between infection with these HPVs and cervical cancer. For types 31 and 33, the association was less strong. »
305. Munoz N, Castellaque X, Berrington de Gonzales A, Gissman L. Chapter 1. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006; 24 (S3):1-10.
306. World Health Organization, *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 90 Papillomaviruses*, 15-22 février 2007.
307. Une étude a montré la possibilité de transmission par un contact avec les doigts sur les parties génitales. Sonnex C, Strauss S, Gray JJ, Detection of human papillomavirus DNA on the fingers of patients with genital warts, *Sex Transm Infect.* 1999 Oct;75(5):317-9.
308. Riethmuller D et al, Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain, *Gynécol Obstét Fertil* 2002; 30: 139-46.
309. Rice PS, Cason J, Best JM, Banatvala JE, High risk genital papillomavirus infections are spread vertically, *Rev Med Virol.* 1999 Jan-Mar;9 (1):15-21.
310. Schiffman, M. et al.: *Lancet* 2007; 370: 890-907, cité dans *a-t*, Sonderbeilage, 3/2008.

311. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of Clinical Virology* 2005;32:16-24.
312. <http://medidacte.timone.univ-mrs.fr/webcours/umvf/anapath/disciplines/niveaudiscipline/niveaumodule/Chapitre9/Chapitre9.htm#>
313. Classification utilisée dans les études cliniques menées sur les deux vaccins anti-HPV, mais qui est aujourd'hui remplacée par la terminologie de Bethesda qui distingue uniquement entre LSIL (*low-grade squamous intraepithelial lesion* – CIN 1) et HSIL (*high-grade squamous intraepithelial lesion* – CIN 2, CIN 3 et adénocarcinome *in situ*).
314. <http://screening.iarc.fr/doc/colpochapterfr02.pdf>
315. D'après Coursaget et Touzé, in *Virologie*, 2006, cité dans http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/seminaires_desc/2009-janvier/Papillomavirus-descjanv09-Segondy.pdf et Commission fédérale pour les vaccinations, Groupe de travail Vaccination HPV et OFSP, « Directives et recommandations n°21. Recommandations de vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) », juillet 2007.
316. Dunne EF et al, Prevalence of HPV infection among female in the United States, *JAMA*, 2007;297(8):813-819.
317. Sanjosé S. et al., Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007 Jul;7(7):453-9.
318. Hakama et al. Screening for cancer of the uterine cervix, *Lyon IARC* 1986: 199-212. Cité dans la documentation disponible sur le site de Cervical Check, le Programme national irlandais de dépistage du cancer du col (http://www.cervicalcheck.ie/fileupload/File/Guide%20for%20SmearTakers_Jan_09/Section%203%20Cervical%20Cancer%20&%20Screening.pdf).
319. GLOBOCAN 2002, <http://www-dep.iarc.fr/>
320. *a-t*, Sonderbeilage, 3/2008.
321. GLOBOCAN 2002 et NORDCAN, <http://www-dep.iarc.fr/>

322. En France, l'Institut national du cancer indique dans son rapport 2009 une diminution annuelle moyenne du taux d'incidence de 2,9% entre 1980 et 2005 et de 1,8% entre 2000 et 2005. Pour la mortalité, la baisse observée est de 4% entre 1980 et 2005 et de 2,2% entre 2000 et 2005. (<http://www.e-cancer.fr/presse/dossierspresse20082007/589-non-categorise-presse/3562-communique-de-presse-du-20-octobre-2009>)

323. http://assets.krebsliga.ch/downloads/krebszahlen_11_2009_f.pdf

324. Adrienne Kols et Jacqueline Sherris, « HPV Vaccines: Promise and Challenges », PATH, juillet 2000.

325. GAVI Alliance: partenariat mis sur pied en 2000 pour une utilisation plus large des vaccins entre pays en développement, fabricants de vaccins, l'OMS, la Banque Mondiale, l'Unicef, la Fondation Bill & Melinda Gates, des organisations non gouvernementales et des instituts de recherche et de santé publique.

326. GAVI Alliance, communiqué de presse du 4.02.2009, « All girls deserve protection from cervical cancer. Nobel Prize winner and GAVI call for equal access to HPV vaccine » (http://www.gavialliance.org/media_centre/press_releases/HPV_World_Cancer_Day.php).

327. Cartier I, Prise en charge des néoplasies cervicales intra-épithéliales (CIN 1, 2 et 3), *Réalités en Gynécologie-Obstétrique*, N° 131, Juin 2008. (<http://www.performances-medicales.com/gyneco/Encours/131/07.pdf>)

328. Les virus enveloppés, comme le virus de la grippe ou du SIDA, sont entourés d'une enveloppe lipidique.

329. Produit ajouté au vaccin qui renforce la réponse immunitaire et qui permet de limiter la quantité d'antigène nécessaire pour obtenir la réaction immunitaire nécessaire.

330. Référence d'enregistrement sur le site Cliniclatrials.gov NCT00365378, avec un vaccin contenant uniquement le HPV 16. À noter qu'en 2007 encore, cet essai avait été classé Phase I.

331. Référence d'enregistrement sur le site Cliniclatrials.gov NCT00365716, avec le vaccin quadrivalent.
332. Référence d'enregistrement sur le site Cliniclatrials.gov NCT00092521, avec le vaccin quadrivalent.
333. Référence d'enregistrement sur le site Cliniclatrials.gov NCT00092534 , portant sur 12 167 sujets de 16 à 26 ans, mené entre 2002 et 2007 avec le vaccin quadrivalent.
334. The FUTURE II Study Group, Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med* 2007; 356; 19: 1915–1927. The FUTURE II Study Group, Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma *in situ*: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1861–68.
335. Hildesheim A et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA*. 2007 Aug 15;298(7):743-53.
336. Voir p.1922, in The FUTURE II Study Group, Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med* 2007; 356; 19: 1915–1927.
337. Voir Table 23, in «VRBPAC Background Document Gardasil™ HPV Quadrivalent Vaccine May 18, 2006 VRBPAC Meeting ». <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4222B3.pdf>
338. Référence d'enregistrement sur Cliniclatrials.gov NCT00120848.
339. Référence d'enregistrement sur Cliniclatrials.gov NCT00120848.
340. Référence d'enregistrement sur Cliniclatrials.gov NCT00122681, portant sur 18 729 sujets de 15 à 25 ans, mené entre 2004 et 2009avec le vaccin bivalent.
341. Paavonen J et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection

and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 374: 301-14.

342. *Ibid.*

343. « Cervarix may provide cross-protection to some nonvaccine types. However, there is insufficient data to demonstrate this at the current time. », in FDA, BLA Pharmacovigilance Plan Review - Cervarix, October 15, 2009 (<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm190173.htm>). Voir le détail de la discussion que cette question a suscitée au sein du comité compétente de la FDA sur <http://www.biopharmatoday.com/2009/09/cervarix-passes-safety-hurdles-fda.html>.

344. « VRBPAC Background Document Gardasil™ HPV Quadrivalent Vaccine May 18, 2006 VRBPAC Meeting » (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4222B3.pdf>).

345. Voir p.1922, in The FUTURE II Study Group, Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med* 2007; 356; 19: 1915-1927.

346. Advisory Committee on Immunization practices (ACIP), Summary Report, February 22-27 2008 (<http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/min-archive/min-feb08.pdf>).

347. *Rev Prescrire* 2009, 29 (tO6) | 269.

348. Dunne EF et al, Prevalence of HPV infection among female in the United States, *JAMA*, 2007;297(8):813-819.

349. Même si le rapport de la CFV mentionne en p.7 « On peut donc supposer que la vaccination contre les types 16 ou 18 est susceptible de réduire le risque d'une infection par un autre type de HPV. », in Commission fédérale pour les vaccinations, Groupe de travail Vaccination HPV et OFSP, « Directives et recommandations n°21. Recommandations de vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) », juillet 2007.

350. http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil/gardasil_pi.pdf

Table des matières

Préfaces	7
<i>Un vaccin contre la naïveté</i>	7
<i>Ni éclairées, ni consentantes</i>	13
Introduction	17
<i>Le premier vaccin contre le cancer !</i>	17
I. Mettre en place	19
Chapitre premier	
<i>Comment est né le vaccin</i>	23
Chapitre 2	
<i>Brevets et conflits d'intérêts</i>	33
Chapitre 3	
<i>À l'épreuve des études cliniques</i>	43
Chapitre 4	
<i>Faire parler les chiffres : tout dépend qui paye ?</i>	59
II. Créer la demande	65
Chapitre 5	
<i>Une nouvelle ère du pharma-marketing</i>	65
Chapitre 6	
<i>Le temps des campagnes</i>	81
III. Mesurer l'impact réel — aux frais de la collectivité	95
Chapitre 7	
<i>Une presse qui se couche ?</i>	97

Chapitre 8	
<i>Experts et décideurs : vraiment fiables ?</i>	125
IV. Récolter les lauriers	151
Chapitre 9	
<i>Le Nobel qui tombe à pic</i>	151
Épilogue	157
Postface	161
<i>Pierre-Yves Dubuis et Bernard Kunz, Spécialistes en gynécologie et obstétrique, Lausanne, Suisse</i>	161
Annexe 1	
<i>Ce qu'il faut savoir sur les HPV, le cancer du col et le fonctionnement des vaccins</i>	167
Annexe 2	179
Annexe 3	193
Notes et références	201