

**L'éthique Du Nord Sacrifie Les Malades Du Sud**

## L'éthique du nord sacrifie les malades du sud

**M**erci beaucoup de cette invitation. Merci, Monsieur Dausset. Comme vous l'avez dit, j'ai l'honneur d'être au Collège de France, le titulaire d'une chaire d'immunologie. Il n'y a pas de succession au Collège de France, mais une des chaires précédentes fut la vôtre.

Je vais commencer par une remarque personnelle. J'ai décidé de consacrer les cours de cette année et de l'année qui vient à la vaccination. Je dois dire que j'ai beaucoup hésité à m'engager dans cette voie parce que je savais, en abordant ce thème de la vaccination, que la question scientifique en amènerait inéluctablement une autre. Cette question est simple: à quoi sert toute notre science dans le domaine de la vaccination, science que je vous décrirai très brièvement, à quoi sert-elle si des millions d'enfants meurent encore faute de vaccins alors que les vaccins existent? La vaccination est en effet doublement emblématique. Emblématique d'une forme de l'action scientifique à laquelle le nom de Louis Pasteur est étroitement associé. Mais c'est également un mode d'action sociale et même un mode d'action sociale massif, parce qu'il faut bien vacciner des millions, voire des milliards de personnes.

La vaccination est un confluent, un confluent entre la science et ses applications, un confluent entre le monde académique et

le monde industriel, un confluent entre la sphère publique et la sphère privée, un confluent entre le profitable et l'humanitaire, un confluent entre la prévention et la thérapie. C'est aussi, je dois le dire, un confluent personnel, parce qu'il s'agit d'une science où l'immunologie joue un rôle, parce qu'aujourd'hui, je suis le directeur de l'Institut Pasteur, où les problèmes de vaccination sont évidemment très présents. Et encore un confluent, parce que ma trajectoire personnelle a connu une période de trois ans pendant laquelle j'étais responsable de la recherche d'une grande entreprise de vaccins.

En choisissant, pour l'enseigner, ce thème de la vaccination, je savais bien ce qui allait arriver. Je savais bien que l'analyse scientifique ferait émerger une autre vérité, une autre analyse et éclater le cocon confortable où, nous les scientifiques pouvons nous réfugier pour ne pas voir les dures réalités du monde. C'est pourquoi mon projet ce soir est de vous décrire brièvement, l'état de cette science et de son développement, puis de discuter les problèmes contrastés de santé publique et les raisons pour lesquelles l'impact de la science est finalement trop limité, beaucoup plus limité qu'il ne devrait l'être. Ce que j'ai trouvé en me livrant à cette analyse ne m'a pas fait grand plaisir. C'est pourtant ce que je partagerai avec vous.

## VACCINOLOGIE ET IMMUNOLOGIE : REP RES

Sous l'angle scientifique, la vaccinologie est un domaine qui est historiquement assez étrange. Il est fortement connoté par la microbiologie et non par l'immunologie. Presque tous les vaccins efficaces en usage aujourd'hui sont en fait nés d'une démarche strictement empirique. Un seul, selon moi, a véritablement bénéficié d'un apport sérieux de l'immunologie, c'est le vaccin contre l'*Hemophilus influenzae* de type B. Il s'agit d'un vaccin conjugué pour lequel l'immunologie a fourni l'apport conceptuel qui permet d'obtenir une mémoire immunitaire de long terme. Les autres vaccins ont été développés de façon empirique, avec bien sûr, quelques corrélats immunologiques. On mesurait les anticorps, un certain nombre de paramètres immunologiques qui ont permis des ajustements. Mais plusieurs de ces vaccins ont été mis au point sans que l'on mesure l'ensemble des paramètres pertinents. En vérité, il n'est même pas sûr dans certains cas que les corrélats d'efficacité qui ont été dégagés sont réellement les bons.

Il y a les vaccins efficaces, et puis il y a les autres, ceux qui n'existent pas et qui devraient exister. Les vaccins efficaces, vous les connaissez, les vaccins contre la polio, le tétanos, l'hépatite B, etc. Et les vaccins qui n'existent pas, vous les connaissez également. Malheureusement, ils sont légion: les vaccins contre le sida, contre l'hépatite C, contre la malaria. De façon un peu surprenante, il existe des vaccins contre deux sérotypes de méningocoque, mais il n'existe pas encore de vaccins contre le méningocoque de type B. Il n'y a pas

non plus de vaccin contre l'herpès. Il n'y a pas de vaccin contre une bactérie qui s'appelle *Helicobacter pylori* et qui est responsable des ulcères d'estomac et d'une grande partie des cancers de l'estomac. Et donc évidemment, le scientifique doit se poser la question de savoir pourquoi ces vaccins n'existent pas encore, et si l'immunologie a réellement produit ce qu'elle devait produire.

Je ne vais pas reprendre le cours d'immunologie que j'ai fait dans cette maison, il y a quelques mois, et vous décrire l'état de la vaccination, ni entreprendre le cours que je ferai l'an prochain en discutant l'état de la recherche et les vaccins que l'on espère pouvoir mettre au point. Mais je dirai quand même quelques mots sur l'ensemble du champ. Celui-ci, comme je l'ai dit, est marqué par un divorce historique entre l'immunologie et la microbiologie. La vaccinologie s'est construite comme une science des antigènes et pas comme la science des réponses immunitaires. Aujourd'hui, c'est différent. A l'époque des génomes, on a séquencé les génomes de tous les agents infectieux importants, on a des candidats antigènes innombrables. Par conséquent, la démarche est inversée et c'est véritablement la question immunologique qui domine. En immunologie, on a découvert que les anticorps, ça n'était pas tout. Les progrès de l'immunologie ont d'ailleurs connu des effets de balancier surprenants que l'on n'attend pas toujours de la science, qui apparaissent a posteriori comme des effets de mode ou presque et dont je donnerai deux exemples:

Dès la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, le développement de l'immunologie a été marqué par

les grands débats qui ont agité deux sphères scientifiques: la sphère française et la sphère allemande. D'un côté, Louis Pasteur et ses collaborateurs. De l'autre, Koch puis Ehrlich et Von Behring et d'autres, avec des concepts et des pratiques distincts. Ainsi l'immunologie dite cellulaire, avec la phagocytose, fut découverte par Metchnikoff qui avait rejoint l'Institut Pasteur à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle. Le courant de recherche résultant s'est trouvé confronté à une autre vision fondée sur le rôle des anticorps. Celle-ci se développa dans une sphère plus moléculaire, plus chimique, qui était mieux ancrée dans la culture allemande du moment.

Pendant des décennies, s'est développée une véritable domination de la problématique des anticorps. Autour de la génération de leur diversité, s'est développé un édifice scientifique absolument superbe, magnifique, qui a éclipsé pendant des décennies le rôle très important de l'immunité cellulaire. Et il est très remarquable de voir, des années plus tard, que certaines expériences d'immunité cellulaire auraient pu être faites 25 ans plus tôt, et simplement, elles n'ont pas été faites.

De même, on assiste aujourd'hui à un renouveau d'intérêt pour un autre secteur de l'immunologie qui est, si l'on veut, le plus évident de tous. Il s'agit de ce qu'on appelle l'immunité innée, c'est-à-dire l'ensemble des défenses immunitaires immédiates, dont l'étude a été largement éclipsée encore une fois par ce monument magnifique de la génération de la diversité des anticorps. De même enfin, on a redécouvert de façon tout à fait étonnante des

cellules, que l'on baptise aujourd'hui cellules régulatrices, qui en fait, avaient été découvertes il y a une vingtaine d'années, et qu'on appelait à l'époque cellules suppressives, et qui étaient tombées en désuétude. Elles sont probablement très importantes et joueront un rôle dans la vaccination.

Au total, la trajectoire de la vaccinologie, même si elle est un peu sinueuse, fournit quelques raisons d'être optimiste. Certes on peut dire que les vaccins aujourd'hui disponibles sont les plus simples, les plus évidents. On peut craindre à l'inverse que les vaccins contre le VIH, contre l'hépatite C, avec la variabilité extrême de ces virus, posent des difficultés insurmontables.

Cependant, les progrès de l'immunologie sont considérables. Les d'instruments conceptuels et opérationnels aujourd'hui disponibles, autorisent l'espoir. Je ne dis pas qu'on réussira à faire un vaccin contre le sida, mais je suis de ceux qui pensent que nous avons de bonnes chances d'y parvenir.

## VACCINER : UN IMMENSE BESOIN

Je voulais vous faire part de cet optimisme raisonnable: le mouvement des sciences biologiques est profond, rapide. Même si vous n'êtes pas spécialiste, la presse en rend compte finalement avec assez d'exactitude. Et ceci me sert d'introduction pour souligner le contraste avec l'état de la situation sur le terrain. Celui-ci est en fait bien connu. La presse ici aussi en fait rapport régulièrement et fort correcte-

ment. Les chiffres épouvantables dont je vais faire état sont en fait connus de vous tous. Ce qui est remarquable, c'est que nous ne voulons ni voir, ni entendre, ni surtout tirer les conséquences qui devraient en être tirées. Les voici, ces chiffres: les maladies infectieuses provoquent 17 millions de morts par an, dont 16 millions dans les pays pauvres, les pays en développement, les pays du sud.

12

L'éthique  
du nord  
sacrifie  
les  
malades  
du sud

Sur ces 16 millions de morts par an, 5 millions d'enfants meurent de maladies diverses, que l'on connaît bien, diarrhées et autres. (Comme si une vingtaine d'avions chargés d'enfants s'écrasaient chaque jour). La moitié environ serait sauvée par la vaccination, soit 8 000 enfant par jour. Les faits sont véritablement choquants. Aujourd'hui encore, 600 à 700 000 enfants meurent de la rougeole chaque année alors qu'il existe un vaccin facile à produire qui ne coûte que quelques centimes. Comme nous le savons tous, la situation est profondément scandaleuse. Bien sûr, le scandale ne suffit pas, il faut analyser plus avant la situation et d'essayer de la comprendre. Nous savons bien que l'accessibilité aux produits existants dans les pays en développement et dans les pays pauvres est un problème. Nous savons que même les quelques centimes que coûte la dose de vaccin contre la rougeole, multipliés par des millions, cela finit par faire des millions et des millions d'euros ou de dollars. Mais ce n'est pas, et de loin, la seule raison. Le phénomène est beaucoup plus profond.

Il existe toute une série de maladies que l'on appelle justement maladies «négligées» pour l'excellente raison que individuellement

et collectivement les malades ne sont pas solvables. Ces maladies négligées définissent donc une sphère dans laquelle il n'y a pas de marché. Pas de marché, et par conséquent, pas de médicament ou de vaccin. Pourquoi? Parce qu'il n'y a ni production, ni distribution pour des acheteurs insolubles. C'est la question de l'accessibilité, qui est généralement posée en termes de distribution de produits existants. Mais les chercheurs que nous sommes doivent se rendre compte qu'il y a un impact sur la recherche elle-même. En effet, pour ces maladies négligées, même s'il y a une certaine recherche, pas assez, mais un peu quand même, il n'y a quasiment pas de développement clinique. In fine, les produits appropriés sont inexistantes.

Je vais prendre ce gradient à l'envers pour en calibrer les étapes en quelques chiffres. Lorsque la recherche coûte un euro, le développement clinique en coûte dix. La production requiert des usines spécialisées. Et la distribution a son coût. Donc si, dans les laboratoires de recherche et je pense que l'Institut Pasteur peut s'honorer de faire beaucoup de recherches sur les maladies dites négligées, si dans les laboratoires de recherche, on développe effectivement les connaissances qui permettent d'imaginer des solutions vaccinales ou thérapeutiques, on est ensuite confronté à un problème de développement clinique et pharmaceutique de ces concepts et les coûts sont là, dix fois plus élevés en moyenne, sinon encore plus. Bien entendu, la machine s'arrête, s'enlise, et rien ne se passe. Donc il ne s'agit pas seulement d'un problème de production et

de distribution, mais également d'un problème qui irradie plus en amont la recherche et surtout son développement.

Je voudrais mentionner, incidemment, parce que ce chiffre est relativement peu connu, que le domaine du vaccin est en soi un secteur que l'on peut qualifier de négligé par l'industrie pharmaceutique. Pourquoi? C'est extrêmement simple. Aujourd'hui, le marché mondial du vaccin représente 2 à 3 % du marché total de l'industrie pharmaceutique. En France, il est inférieur au marché de l'homéopathie! Le marché du vaccin est 2,5 %, le marché de l'homéopathie est 3 %. Le marché du diagnostic représente quelques pour-cent. Le médicament représente environ 90%. Et si vous prenez l'hypothèse raisonnable que l'argent industriel investi dans la recherche et le développement est proportionnel au marché, cela veut dire qu'en matière de sida, pour prendre cet exemple, l'argent qui a été investi dans le secteur industriel pour le développement du vaccin contre le VIH, doit être, bon an mal an, à peu près 3 à 5 % de ce qui a été investi dans les médicaments destinés à lutter contre cette terrible maladie. La découverte du virus remonte à 1983. C'est une découverte française largement faite à l'Institut Pasteur. Mais il faut bien constater que 21 ans après, il n'y pas de vaccin et pas réellement de pistes satisfaisantes ou plus exactement pas d'essais vaccinaux de phase III qui renseignent sur l'efficacité possible de plusieurs candidats vaccins qui sont effectivement «dans les tuyaux». A l'inverse des antiviraux ont été développés très rapidement - c'est d'ailleurs un exploit de la recherche et du développement, y compris

au sein de l'industrie pharmaceutique - et sont heureusement devenus disponibles vers 1996. Cela a radicalement changé le profil de cette maladie, au moins dans les pays développés, puisque vous le savez bien, les problèmes d'accessibilité dans les pays en développement sont encore gigantesques. Néanmoins, quand on voit ces chiffres, on peut se demander si suffisamment d'argent a été investi dans le vaccin et notamment dans les développements cliniques qui sont de loin les plus onéreux. Personnellement, je suis convaincu que non.

En résumé, les besoins sont gigantesques, insatisfaits, à différents niveaux. Il ne s'agit pas uniquement de la distribution de produits existants — il faudrait discuter la question des génériques, etc... — il s'agit également de médicaments, de vaccins qui n'existent pas et qui ne sont pas développés parce que simplement, il n'y a pas les ressources pour le faire. De plus, beaucoup de ces maladies dites négligées, sont à peine connues, puisque évidemment, ce sont des maladies dites tropicales, des maladies des pays du sud: des filarioses, des leishmanioses, toutes sortes de maladies dont on n'entend à peu près pas parler dans nos pays. La malaria incidemment était une maladie négligée. Elle est devenue aujourd'hui un peu plus populaire si j'ose dire, mais enfin elle n'est pas considérée par la grande industrie pharmaceutique comme un marché suffisant qui justifierait des investissements extrêmement importants en matière de développement. Donc il existe des trous énormes dans une pharmacopée qui permettrait de combattre un certain nombre de maladies qui font des millions et des mil-

lions de morts ou d'handicapés dans les pays en développement.

## DES INSUFFISANCES MAJEURES

Alors, la question est: pourquoi les besoins sont-ils insatisfaits? **Le premier réflexe, c'est de l'expliquer par le manque d'argent.** Oui, c'est clair, l'argent manque. Il y a une certaine mobilisation d'argent généreux, qui provient bien sûr d'instituts internationaux, de gouvernements, et de la générosité du public. Mais enfin, il n'y en a pas assez. C'est absolument clair, et là encore, je voudrais vous citer un exemple et quelques chiffres. Je reviens à la vaccination qui me sert de base de discussion et que je connais mieux que le domaine du médicament.

En matière de vaccination, il s'est produit un événement très important: Monsieur Bill Gates a décidé, il y a une dizaine d'années, de limiter son héritage familial et d'investir le reste de sa fortune dans une fondation qui aurait pour but de soigner un certain nombre de maladies, et notamment, de vacciner dans les pays en développement. C'est une initiative remarquable et remarquablement gérée. Je pense que l'histoire de cette fondation restera dans l'histoire tout court, parce que c'est l'une des plus grosses fondations, en termes financiers, qui ait été créée à destination des pays en développement et des maladies infectieuses dans les pays en développement. Mais je voudrais aussi citer la création d'une institution qui s'appelle GAVI pour «*Global Alliance for Vaccination*

*and Immunization*». GAVI est une structure extrêmement intéressante parce que c'est un partenariat public/privé entre des institutions de l'ONU, notamment l'Organisation Mondiale de la Santé, l'UNICEF, la Banque Mondiale et de l'autre côté, la fondation Gates ainsi qu'un certain nombre d'organisations, de partenaires industriels et d'institutions de recherche et, au titre de l'Institut Pasteur, j'ai siégé dans le conseil de GAVI pendant deux ans.

Ce partenariat complexe gère une somme d'argent dont je vais vous donner le montant. 1500 millions de dollars, dont 750 millions de dollars donnés par la fondation Gates pour autant que les autres partenaires s'engagent à dégager l'équivalent. Et, à l'heure actuelle — cela est valable pour 5 ans — je crois que la somme est à peu près trouvée, mais pas tout à fait. Alors avec 1 500 millions de dollars, à mon sens remarquablement gérés, GAVI a entrepris des opérations de vaccination dans un certain nombre de pays en développement, avec des critères mesurables, précis. Ainsi GAVI est en mesure de dire, en gros, combien de vies ont été sauvées avec tant et tant d'argent. GAVI est intervenu dans une cinquantaine de pays, a aidé à vacciner des dizaines de millions d'enfants et sauvé — en probabilité — 500 000 vies.

Je reviens sur ce chiffre de 1,5 milliard de dollars, parce qu'il est intéressant. C'est à la fois beaucoup d'argent, et peu d'argent. C'est beaucoup d'argent parce qu'il est difficile à réunir, c'est peu d'argent par rapport aux besoins, et ce n'est pas beaucoup d'argent si vous considérez que ça représente 1 à 2 % de la guerre

d'Irak. Quand on extrapole à partir de GAVI, on voit qu'avec environ 20 ou 30 milliards de dollars, on pourrait probablement vacciner tous les enfants du monde, on se dit: «Quand même, oui, ce n'est pas tellement d'argent et la générosité des pays riches pourrait aller au-delà de ce qu'elle fait à l'heure actuelle». De plus GAVI a démarré il y a maintenant 2 ou 3 ans, avec un financement assuré pour un total de cinq ans, dont la suite n'est pas encore, à ma connaissance, acquise.

Mais, l'insuffisance des fonds internationaux n'est pas la seule raison. Il est vrai, et il faut le dire et l'affirmer, que **souvent la santé n'est pas traitée comme une affaire prioritaire dans les pays qui sont touchés par la pauvreté et par les problèmes de maladies infectieuses**. Cela peut paraître surprenant, un peu interpellant d'ailleurs, mais dans beaucoup de ces pays, il n'y a pas de véritable programme de santé publique, il y a plutôt une sorte de mentalité d'assisté, et notamment l'idée est répandue que les vaccins seront donnés plutôt que d'être achetés même à bas prix. Il y a un véritable problème de structuration des systèmes de santé. L'une des actions très intéressantes menées par GAVI, est une action catalytique si je puis dire, c'est-à-dire que l'argent est donné pour acheter les vaccins etc., mais sous condition que les systèmes de santé publique fassent la preuve qu'ils ont évolué d'une façon positive. Il ne s'agit pas seulement de vérifier que l'argent est bien utilisé - chacun sait qu'il y a de la corruption dans un certain nombre de ces pays, et qu'il est normal de s'assurer que les fonds parviennent à la bonne destination.

Mais GAVI agit aussi de façon que les dispositifs et les paramètres qui permettent de mesurer l'évolution de la vaccination soient effectivement mis en place et suivis.

**Bien sûr, il y a les industriels. J'estime pour ma part que sans tomber dans l'angélisme, on diabolise trop les industriels.**

On peut certainement prétendre qu'en moyenne ils pourraient ou auraient pu être plus souples, plus arrangeants et plus généreux, notamment en matière de brevets. Il était anormal que certains brevets soient bloqués alors que leur exploitation permettait de développer des médicaments pour les pays en développement. Il faut reconnaître que la politique des brevets s'est assouplie et que l'on commence à arriver à un certain nombre de compromis plutôt satisfaisants. Mais on oublie trop vite qu'un certain nombre d'industriels mènent pas mal d'actions philanthropiques. Et enfin, il est vrai aussi que ce n'est pas le rôle des industriels de soigner le monde entier. Ils ne sont pas là pour ça, ils opèrent dans une économie de marché et donc dans une logique libérale. On ne peut pas leur demander de se substituer aux organisations mondiales comme l'UNICEF par exemple! Et je crois que les associer dans des partenariats comme GAVI et d'autres, est une manière intéressante de procéder, mais une fois encore, je ne pense pas qu'il soit juste de les diaboliser et d'utiliser l'argument fallacieux qui voudrait qu'ils soient responsables des problèmes de santé dans les pays en développement. Je crois que si l'on dit cela, en réalité, on se dissimule une partie de la vérité.

Et puis il y a un autre facteur qui est moins connu parce plus difficile à identifier. Il s'agit d'un autre pouvoir qui n'est ni le pouvoir de l'argent, ni le pouvoir des industriels mais le pouvoir réglementaire: ce pouvoir réglementaire est très important. Dans les pays occidentaux, il est détenu par les grandes agences de santé que sont par exemple la FDA, la Food and Drugs Administration aux Etats-Unis et l'agence européenne qui lui fait pendant, l'EMA. Ces agences réglementaires ont pour charge d'élaborer des standards, standard de production, standard d'essais cliniques, standards de recherche parfois et de les faire respecter. Elles sont évidemment dotées de pouvoirs importants. Par exemple, si les standards ne sont pas suivis, elles ont le pouvoir de fermer une usine. Chez un industriel, une intervention négative de la FDA ou de l'EMA peut tourner à la catastrophe économique. C'est une épée de Damoclès qui peut coûter des fortunes à l'industriel en question.

**Ces agences fixent les standards.** Standards de recherche, mais surtout de développement pharmaceutique, d'essais cliniques, de production, dont je vais vous donner quelques exemples. Mais je vais illustrer ce que chacun peut soupçonner: ces standards augmentent sans cesse, ils montent, ils montent et montent encore! Dans tous les secteurs, au niveau des installations, des procédures, des contrôles. Voyez par exemple aujourd'hui, les standards architecturaux des nouvelles salles de production. Aujourd'hui, on n'entre plus dans la salle pour changer une ampoule électrique, il y a une double coque

dans laquelle on pénètre pour changer l'ampoule sans entrer dans la salle de production puisque l'homme, enfin l'intervenant, est une source potentielle d'erreurs, de fautes et de contamination microbologique. En général, les bonnes pratiques évoluent vers une automatisation quasiment complète de toute la filière, de façon à éviter toute intervention humaine ; celle-ci étant considérée comme potentiellement plus risquée que les systèmes automatiques.

**Une autre évolution concerne la dimension des essais cliniques.** C'est une tendance extrêmement intéressante, que je vais vous détailler et que l'on voit s'affirmer en matière d'essais cliniques de vaccination. En gros, le processus de développement d'un vaccin était le suivant: on fait de la recherche bien sûr, il y a un candidat vaccin, on produit un lot clinique aux normes dites GMP, donc dans des conditions qui permettent de produire quelque chose qui est administrable à l'homme et dès ce moment là, on entre évidemment dans des procédures qui sont extrêmement contrôlées et surveillées. Et puis ensuite, on fait l'essai clinique. Vous savez tous qu'on fait l'essai clinique de phase I, puis de phase II puis de phase III.

*Phase I:* une quinzaine de volontaires, on vérifie que ça ne fait pas de mal.

*Phase II:* on augmente, 40, 50 volontaires et là, on vérifie que, ça ne fait toujours pas de mal, et deuxièmement, on mesure un certain nombre de paramètres qui laissent penser qu'il y a des chances d'avoir une efficacité.

Et puis en *phase III*, on recrute quelques

milliers de volontaires, la plupart du temps évidemment dans une zone où sévit la maladie contre laquelle on veut protéger, à partir de quoi on vaccine. Une cohorte est vaccinée, une autre reçoit un placebo et puis on regarde si dans la cohorte de 1 000 personnes vaccinées, vous n'avez que trois, quatre personnes qui développent la maladie alors que dans la cohorte de ceux qui ont été vaccinés par le placebo, vous en avez une cinquantaine. Vous savez alors que vous avez un vaccin qui est efficace à 95 %.

C'est exactement ce qui se passe. Dans un très petit nombre de cas, malheureusement trop petit, il existe des corrélats immunologiques de protection qui permettent d'opérer différemment, mais sinon c'est vraiment la méthode standard de mesure de l'efficacité d'un vaccin.

Ensuite, si le vaccin est efficace, il est mis sur le marché, il est vendu et évidemment, on entre dans une nouvelle phase baptisée phase IV, qui est une phase de surveillance après la mise sur le marché. Pendant cette phase-là, on surveille, sur des nombres beaucoup plus grands bien entendu, qu'il n'y a pas d'effet adverse pendant des années et des années. Tous les effets potentiellement adverses sont enregistrés, répertoriés et bien entendu, si jamais quelque chose apparaît, on arrête la production et la diffusion du vaccin, ce qui heureusement se produit très rarement, bien que cela se produise et je vous en donnerai un exemple dans quelques instants.

La tendance qu'on observe aujourd'hui,

c'est de remettre de la phase IV dans la phase III, au motif que bien entendu, il est préférable d'avoir une meilleure visibilité sur les effets adverses. Vous voyez bien qu'avec quelques milliers de volontaires, vous pouvez repérer des effets adverses - donc des accidents de vaccination -, à une fréquence d'environ 10-3, 1 sur mille, mais si vous voulez faire mieux, il faut plus de volontaires. Et on observe la tendance aujourd'hui d'aller mesurer plutôt à 10-4 qu'à 10-3, et du coup, les cohortes utilisées pour mesurer l'efficacité des vaccins atteignent 50 000, 60 000, 70 000 volontaires.

Vous vous en doutez, les coûts augmentent en proportion, et cela est justifié par une recherche de sécurité maximale, qui évidemment a son coût. Mais le résultat global est qu'en gros, à ma connaissance — ce n'est pas tellement facile d'avoir des chiffres précis — le coût de développement des vaccins a été multiplié par trois en 15 ans. De telle sorte qu'il est, aujourd'hui, de l'ordre de plusieurs centaines de millions d'euros. Ce coût dépend de la complexité du vaccin, mais il est devenu équivalent à celui du développement des médicaments.

## UNE EFFICACITÉ RAREMENT MESURÉE DES NORMES DE SÉCURITÉ

Je vais être un peu plus provoquant: il y a quelque chose qui m'apparaît anormal, c'est que l'efficacité de ces mesures de sécurité est rarement mesurée. Et pour être plus provoquant encore, je dirai que les agences de sécurité sanitaire n'ont guère de contre-

pouvoirs, ce qui est normal, puisqu'elles ont été conçues de la sorte, pour disposer d'un pouvoir quasi absolu qui garantit l'indépendance et l'efficacité des contrôles. Mais l'absence de contre-pouvoirs a pour résultat que si l'efficacité d'un certain nombre de procédures est théoriquement bonne, elle n'est pas mesurée. Et l'accroissement des coûts, finalement, n'est pas toujours totalement justifié, et j'en dirai un mot plus tard. Et puis finalement, on en arrive à se demander, pour être vraiment provoquant, qui tout cela finit par protéger: les malades et les vaccinés, ou les autorités réglementaires elles-mêmes, les politiques, voir les industriels qui sont évidemment de mieux en mieux protégés par des procédures de plus en plus strictes dans un mouvement dont on voit bien qu'il n'a pas de fin.

Là est le problème: ces normes, ces procédures, sont de plus en plus contraignantes et onéreuses. Indubitablement, il y a des progrès, mais encore une fois, on ne sait pas exactement où se trouve le progrès, et cela a des conséquences que je voudrais vous énumérer maintenant par rapport aux pays pauvres.

Parce qu'à l'évidence, les pays pauvres ne peuvent pas suivre. Ils ne peuvent certainement pas se mettre aux standards qu'utilise l'industrie pharmaceutique occidentale, parce qu'ils sont trop chers et qu'éventuellement d'ailleurs, ils n'ont pas la technologie qui permet de pousser les standards à ce point. En tout cas, un résultat qui est parfaitement clair, c'est que cela introduit des barrières protectionnistes tout à fait efficaces,

qui font qu'il n'y a pas de médicaments produits dans les pays en développement et effectivement importés dans les pays occidentaux, qui sont, eux, protégés par ces standards.

Ce qui est plus grave, c'est certains pays en développement se mettent dans l'incapacité de produire pour eux-mêmes. Parfois en raison des recommandations des autorités internationales comme l'Organisation Mondiale de la Santé, au motif que mieux c'est mieux et donc qu'avoir les meilleurs standards possibles, c'est mieux et par conséquent, tout le monde devrait s'y conformer. De là, on arrive à des problèmes qui sont bien réels.

Je vais vous donner un exemple modeste. Il y a beaucoup de rage des rues au Cambodge. Les chiens ne sont pas vaccinés, et beaucoup ont la rage. Il y a un institut Pasteur au Cambodge qui a pour tradition de vacciner gratuitement ceux qui ont été mordus par des chiens. Il y a jusqu'à 50 000 consultations par an, et des milliers de vaccinations sont pratiquées. Le vaccin contre la rage qui était utilisé était produit au Vietnam, selon la vieille méthode pasteurienne. Celle-ci aujourd'hui dépassée, consiste à produire le virus à partir de cerveaux de souriceaux nouveau-nés. Pourquoi? Parce que le virus pousse bien là-dedans et qu'il suffit de faire de faire un broyat, de purifier, d'inactiver le virus, et c'est ça qui fait le vaccin. Ce vaccin n'est pas parfait, indubitablement. De temps à autre, à une fréquence trop élevée, tout le monde en est parfaitement conscient, il déclenche des encéphalites. Ces accidents sont évidemment inacceptables.

Il existe un autre vaccin qui est fabriqué aujourd'hui, à partir de virus produits sur des cellules cultivées in-vitro. Ce vaccin est beaucoup plus sûr. Il est malheureusement beaucoup plus cher. Récemment, la production du vaccin sur cellules de souriceaux a été interrompue au Viêt-Nam pour les raisons que l'on connaît. Mais aujourd'hui, à ma connaissance, il n'y a pas au Cambodge l'argent pour payer le vaccin le meilleur. Donc, il y a un problème. Alors, où est le bien, où est le mal ?

Bien sûr, c'est mieux d'avoir un bon vaccin, mais est-ce qu'il vaut mieux avoir un vaccin un peu moyen que rien du tout ? La question est posée. Et l'on comprend bien la démarche des autorités de santé internationales qui cherchent à pousser raisonnablement les pays pauvres vers le haut, mais cela peut poser problème. Evidemment, ce que je viens de vous dire sur les coûts de développement qui n'arrêtent pas d'augmenter, alourdit le problème des maladies négligées. Lorsque des recherches doivent déboucher sur le développement d'un médicament pour les pays pauvres, dès lors que le développement sera probablement mené dans les pays pauvres eux-mêmes, il est certain que si on adopte les standards occidentaux, on va payer extrêmement cher un certain nombre de développements cliniques, et le problème est de savoir jusqu'où il faut aller et jusqu'où ne pas aller trop loin.

## LA CONFUSION ENTRE RÉGLEMENTATION ET ÉTHIQUE

A ce stade, je vais faire un rapprochement qui peut surprendre entre la réglementation et l'éthique. En fait, les deux ont partie liée, même si c'est implicite, au nom de la sécurité, parce qu'améliorer la sécurité est considéré comme une position éthique. Mais j'estime qu'en accompagnement de la tendance générale à la mondialisation, il y a confusion entre réglementation et éthique et je vais m'en expliquer. Il y a indubitablement une tendance à la mondialisation au niveau réglementaire, pour de nombreuses raisons, commerciales et autres. Les grandes organisations internationales tendent à promouvoir une homogénéisation des standards, des normes, des règles. Dans un monde de libre échange, c'est la condition sine qua non mise par les pays développés pour permettre les échanges et le rapatriement de produits vers leur propre sol, ce qui comme je l'ai dit, dans certains cas, constitue des barrières protectionnistes parfaitement efficaces.

Mais il y a un parallèle à la mondialisation réglementaire qui est une forme de mondialisation de l'éthique. Et quelque part, les éthiques dites universalistes s'opposent aux éthiques que l'on dit contextuelles, qui sont adaptées ou cherchent une adaptation par rapport aux situations locales. Finalement, dans ce mélange entre réglementation et éthique, on observe souvent dans les discussions, dans les forums internationaux, que l'éthique universaliste est le promoteur d'un système dans lequel il serait contraire à l'éthique de ne pas avoir les mêmes

standards pour tous. Et bien entendu cela se répercute au niveau des des essais cliniques, des développements pharmaceutiques, de la production, etc.

Que se passe t-il? Dans les pays développés, ça va très bien, les coûts augmentent, la sécurité sociale paye, finalement c'est le consommateur qui paye, c'est vous et moi, nous sommes assez riches pour payer. Mais ce n'est pas la même chose dans les pays en développement, et la question d'avoir les mêmes standards pour tous, qui revient à ce problème sulfureux de la « médecine à deux vitesses », est un véritable problème sur le terrain. Je vais vous donner deux exemples.

### UNE M DÈCINE DEUX VITESSES ?

Le premier: il y a quelques temps, l'Institut Pasteur, Médecins sans Frontières et des organisations situées en Inde, au Brésil et Malaisie et un département de l'OMS, ont fondé une nouvelle ONG qui s'appelle DNDi. DNDi, c'est *Drugs for Neglected Diseases initiative*. DNDi dispose à sa création de 50 millions de dollars, avec pour cible de développer 8 médicaments pour les maladies négligées. Il s'agit de maladies dont vous n'entendez jamais parler, mais qui sont terribles. Et si Médecins sans Frontières a lancé cette initiative, c'est parce qu'ils ont estimé que sur le terrain, ils n'arrivaient plus mener leur activité, ils n'avaient pas les médicaments pour soigner et de temps en temps, ils avaient des médicaments tellement toxiques, qu'ils les jugeaient éthiquement

inacceptables. Et MSF a décidé de dériver de ce qui était sa vocation fondamentale pour lancer cette initiative et l'alimenter avec une fraction de ses fonds propres pour cette raison.

50 millions de dollars pour développer 8 médicaments, comment faire? Une des approches choisies est de faire les «poubelles» de l'industrie, parce qu'on trouve dans les portefeuilles des industriels des produits qui ont été partiellement développés, qui ont été abandonnés parce que la stratégie a changé, etc... Je dois dire que l'industrie, assez généreusement, est souvent prête à ouvrir ses livres, donner ses molécules et autoriser leur utilisation dans des conditions particulières.

Dans certains cas, il faudrait trouver de nouvelles molécules. Mais si le standard de développement dans les pays occidentaux est de 500 millions de dollars par molécule, comment voulez-vous qu'avec 50 millions de dollars, on arrive à en développer 8? C'est une mission totalement impossible, et je me rappelle que lorsque les responsables de Médecins sans Frontières sont venus me voir, ma première réaction était de leur dire, c'est impossible, c'est infaisable, on n'y arrivera jamais. Et ma deuxième réaction a été de dire, oui, on n'y arrivera peut-être pas, mais il vaut mieux y aller, parce que même si on n'y arrive pas, au moins, ça montrera qu'il y a un vrai problème. Bien entendu, DNDi est à la recherche de fonds supplémentaires, mais je doute qu'on arrive aux 3 ou 4 milliards de dollars qui permettraient de développer raisonnablement les molécules en question.

Un deuxième exemple qui est surprenant, mais très logique, est le développement d'un vaccin contre le rotavirus aux Etats-Unis. Ce vaccin est important parce que le rotavirus provoque des diarrhées qui peuvent être mortelles. Le vaccin a été développé aux Etats-Unis. Les phases I, II, III ont eu lieu et le vaccin a été mis sur le marché. Après qu'environ 500 000 enfants aux Etats-Unis ont été vaccinés, la phase IV, donc la pharmaco-vigilance, a détecté des cas d'une maladie rare intestinale qu'on appelle l'intussusception: une vingtaine ou une cinquantaine de cas qui étaient à la limite supérieure de la fourchette statistique puisque cette maladie se produit dans la population générale. J'ai lu les articles, je n'ai pas réussi à comprendre si c'était statistiquement significatif ou pas.

Le vaccin a été retiré du marché. Pourquoi ? Parce qu'à l'évidence, il y avait un risque qu'il ne soit pas parfait, qu'il y ait donc des accidents secondaires. Indubitablement il a également été retiré du marché parce que dans un milieu qui est extrêmement judiciairisé, chacun sait que les procès peuvent coûter cher et donc les entreprises préfèrent se dégager en perdant des sommes considérables et en arrêtant la production du produit plutôt que de prendre le risque d'être entraînées dans des procès à répétition pendant des années. Donc le vaccin a été retiré du marché. Ce vaccin n'a pas été utilisé pour les pays en développement, et je ne suis pas sûr que qui que ce soit l'aurait accepté. Sachez simplement que 500 000 enfants par an meurent des infections par les rotavirus. Et donc il est assez curieux finalement qu'aucune organisation internationale, à défaut

d'industriels, n'ait réellement saisi cette question et essayer d'analyser s'il était raisonnable ou non de produire ce vaccin en direction des pays en développement. Il est hors de doute que le rapport bénéfices-risques, dans ces derniers aurait été en faveur de la vaccination.

Il me semble qu'on arrive à des niveaux où l'éthique, où la prétendue éthique, touche parfois à l'immoralité. L'éthique universaliste est évidemment un idéal à atteindre. Mais enfin, au lieu de la défendre à tout prix, il faut trouver des limites. Pourquoi diable irions-nous maintenant clamer que les vaccins avec lesquels nous avons été nous-mêmes vaccinés, qui étaient acceptables il y a vingt, trente, quarante ans et qui aujourd'hui ne sont plus aux normes, pourquoi diable seraient-ils inadaptés pour des pays en développement, je vous le demande? Et puis, pourquoi et de quel droit, pouvons-nous exporter une espèce d'éthique de riches? Non seulement globalement nous ne sommes guère généreux, mais il me semble qu'il y a une forme d'impérialisme idéologique qui veut que l'on diffuse des règles de riches à ceux qui ne peuvent pas réellement les endosser. Et qu'ils endossent parfois malgré eux, pour cette raison que l'idéal à atteindre, c'est que tout le monde soit traité de la même manière. Mais la réalité des choses, c'est que c'est un idéal à atteindre, et que dans la période transitoire, il me semble qu'il vaudrait mieux être pragmatique et ne pas mettre en pratique une éthique trop théorique qui a des effets dévastateurs.

A mon sens, les grands corps constitués sont à peine capables de gérer ce type de

questionnement. Les industriels, j'en ai déjà parlé, ce n'est pas leur problème ni leur rôle de les contester véritablement. Les normes, ils les discutent, mais ensuite ils les appliquent et elles les protègent. Et leur responsabilité est d'agir dans une logique de marché. Quant aux grandes institutions internationales, ce sont aussi des lieux de pouvoir, où sont intégrées les tendances qui viennent d'un certain nombre de sphères, y compris d'ailleurs les sphères industrielles, mais aussi les sphères de pouvoir des pays riches. Les pays en développement n'ont pas toujours la voix la plus forte. Et donc la pondération qui s'exerce dans les grandes institutions internationales n'est pas toujours de nature à aborder ces problèmes avec une certaine sérénité. Je suis frappé de voir à quel point de véritables batailles de chiffonniers se produisent dans certaines de ces organisations et pas seulement dans la sphère de l'Organisation Mondiale du Commerce, mais aussi parfois dans certaines sphères de l'Organisation Mondiale de la Santé où l'on assiste à des affrontements extrêmement violents sur des problèmes d'éthique théorique, dont on peut se demander après tout s'ils sont si innocents que cela.

Vous noterez au passage, et c'est l'un des grands problèmes politiques de nos sociétés, qu'il n'existe pas de statut international de l'expert, et dans beaucoup d'institutions internationales, il n'est pas absolument clair que l'expert cherche à promouvoir la vérité plutôt que les intérêts nationaux pour lesquels il a été parfois mandaté. Et donc si les corps constitués ne sont pas capables de promouvoir efficacement ce type de réflexion, on peut

se demander qui va promouvoir ce type de réflexion, sinon le MURS, vous et moi, tous ceux qui réfléchissent à leur niveau et se disent « ce n'est pas normal, il y a quelque chose qui ne marche pas ».

### MESURER L'EFFICACITÉ

Que faut-il faire? Parce que protester n'est pas suffisant. Il y a quelque chose que les scientifiques notamment se doivent de promulguer. Il est anormal que les bénéfices de sécurité produits par les réglementations ne soient pas mesurés. Cette démarche n'est pas scientifique, et il est absolument essentiel de questionner l'efficacité d'un certain nombre de réglementations. Certes, on trouvera souvent que ces réglementations sont parfaitement valables et qu'elles apportent du mieux, mais parfois, on trouvera qu'elles ne sont pas justifiées, que l'on pourrait s'en dispenser, surtout si l'on s'astreint à revenir aux réalités de terrain, à revenir aux rapports coûts - bénéfices, et à ne pas préférer l'hypothèse à la réalité. De ce point de vue, je reprendrai une remarque de ma collègue Anne Fagot-Largeault, alors que nous discutons du principe de précaution. Il est absolument vrai que substituer, le principe de précaution à une analyse coût/bénéfice est, dans ces domaines, une véritable fraude éthique. Et c'est quelque part ce que trop souvent, nous sommes en train de faire, dans la logique hyper sécuritaire qui est la nôtre, que nous pouvons payer -enfin jusqu'à un certain point- parce que les déficits de Sécurité Sociale, on finit quand même par s'en occuper. Mais cette logique qui est la nôtre, je pense que nous n'avons pas à l'exporter, à l'imposer

sous quelque forme que ce soit. Nous devons être beaucoup plus respectueux de la pensée et de la parole de ceux qui sont les victimes. Notre écoute devrait être beaucoup plus respectueuse. J'entends trop dire que les pays en développement sont incapables d'élaborer leurs propres standards. Bien entendu, ils n'ont pas, pour certains d'entre eux, les élites, les

mécanismes, les connaissances, les systèmes, mais enfin ce sont eux qui voient leurs enfants mourir et je pense que nous devrions encore une fois être beaucoup plus généreux dans tous les sens du terme au niveau financier, cela va de soi, mais également au niveau de l'écoute et du respect des autres. Je vous remercie.

**Philippe KOURILSKY**

*Directeur Général de l'Institut Pasteur*