

Philippe KOURILSKY



Biologiste issu de l'Ecole Polytechnique, Philippe Kourilsky est depuis 1998 Professeur au Collège de France (Chaire d'immunologie moléculaire) et Membre de l'Académie des Sciences. Il préside le Réseau d'Immunologie à Singapour. Il est membre du Conseil d'Administration de Veolia Environnement, au sein duquel il préside le Comité Stratégique Recherche Innovation et Développement Durable. Il a été Directeur des recherches scientifiques de Pasteur-Mérieux et Connaught (1992-1995) et Directeur Général de l'Institut Pasteur (2000-2005). Il a publié près de 350 articles dans des revues scientifiques internationales. Il a contribué au débat public sur les problèmes posés par les recherches dans les sciences de la vie, par de nombreux articles et interventions. Il a rédigé deux rapports pour le gouvernement, l'un sur *le Principe de Précaution* (1999), l'autre sur *la problématique des maladies infectieuses dans les pays en développement* (2006). Il est l'auteur de plusieurs livres pour le grand public dont le plus récent est « Le temps de l'altruisme » (2009) aux Editions Odile Jacob.

Isabelle GIRI



Ancienne élève de l'Ecole Normale Supérieure et Chercheur à l'Institut Pasteur (doctorat de virologie), Isabelle Giri est depuis 2004 consultante en stratégie et affaires publiques dans le domaine de la santé et de la recherche (ACCESS conseil). Elle a été chef de projet puis responsable du *Licensing In* à l'Institut Mérieux (1989-1992), puis Conseiller technique au cabinet du Ministre des affaires sociales, en charge de la politique du médicament et de la réforme de la transfusion sanguine française (de 1992 à 1993). En 1995-1998, à l'Agence du Médicament du Ministère de la Santé, elle a occupé le poste de directeur des études et de l'information pharmaco-économiques. Puis à JNB Développement S.A., elle a travaillé sur l'intégration des changements environnementaux dans la stratégie des industries de santé avant d'être, en 1999-2003, Directeur de l'association LIR (Laboratoire Internationaux de Recherche).

**L'urgent besoin d'une régulation
sanitaire fondée sur les preuves**

Cet article est la version française d'un article initialement publié en Anglais dans la revue **SAPIENS** [Kourilsky P., Giri I. *Safety standards: an urgent need for Evidence-Based Regulation*. S.A.P.I.E.N.S. Surv. Perspect. Integr. Environ. Soc., 1, 105-115, 2008 www.sapiens-journal.org]

INTRODUCTION

La plupart des activités humaines ayant un impact social sont régulées. La production de biens et de services est le plus souvent encadrée par des normes et des recommandations. Par exemple, une nouvelle usine sera construite puis fonctionnera selon un certain nombre de règles déterminées à l'avance, et qui s'appliquent souvent mais pas toujours rétrospectivement. Les réglementations sont souvent conçues pour faire face aux situations nouvelles. Il existe un lien évident et clair entre normes et innovation.

Une part très importante des obligations réglementaires concerne la sécurité, qui est devenue un enjeu majeur pour l'opinion publique. Les normes de sécurité ont pris une ampleur considérable dans les dernières décennies. Dans plusieurs pays occidentaux, le principe de précaution – selon

lequel la précaution doit l'emporter, même en l'absence d'une démonstration scientifique complète de l'existence d'un risque – est devenu le principal moteur de cette évolution (Kourilsky et Viney, 1999). Si le principe de précaution a donné lieu à de nombreuses polémiques, il n'en a pas moins pénétré le milieu de la santé (Goldstein, 2001, Kriebel and Tickner, 2001, Melton, 2000). Martuzzi (2007) a souligné les conséquences de l'article 174 du traité d'Amsterdam qui stipule que « la politique commune de l'environnement (...) doit être fondée sur le principe de précaution » : la Loi européenne est explicite et sans compromis. Etant donné que la protection et l'amélioration de la santé humaine font partie des motivations clé de la préservation de l'environnement, cette disposition s'applique aussi à la santé publique.

De nombreuses règles de sécurité s'appliquent de nos jours à une grande variété d'objets (voitures, jouets, etc.) et de pro-

cedés. La sécurité est un droit régalien de toute nation. Cela pose le problème du caractère national ou international des normes de sécurité. Par exemple, il appartient à un pays, pour protéger ses enfants, d'interdire les jouets qui ne respectent pas certaines normes. La production locale mais aussi l'importation en est donc interdite. Régulation et commerce international sont donc liés, particulièrement en matière de sécurité.

Dans cet article, nous analysons quelques-unes des questions posées par les réglementations en vigueur dans le développement et la production de médicaments et de vaccins à usage humain. C'est un domaine aussi important que sensible, qui a connu des crises sanitaires majeures, comme les contaminations de dérivés sanguins ou via la transfusion sanguine par les virus de l'hépatite B, du SIDA ou l'agent du Creutzfeldt-Jakob. De plus, l'écart est énorme entre les situations sanitaires des pays développés et des pays en voie de développement (PVDs), où la majorité des maladies dites négligées restent sans traitement. Les exigences réglementaires sont-elles adaptées aux problèmes rencontrés au Nord et au Sud ? Nous allons montrer qu'aussi indispensables soient-elles, les réglementations peuvent et doivent être remises en cause au regard des objectifs poursuivis, que des questions critiques se posent à propos de l'internationalisation, et que leur implémentation ne fait pas l'objet d'analyses scientifiques suffisantes. Nous concluons que (1), le rap-

port bénéfice/risque ne peut être évalué de la même façon sur toute la planète et que (2), il y a un urgent besoin de développer une régulation fondée sur les preuves, de la même façon que la médecine fondée sur les preuves est promue depuis trente ans.

1. LA SITUATION ACTUELLE ET LES PRINCIPAUX ENJEUX AU NORD

La plupart des pays développés ont créé des autorités de régulation, souvent sous la forme d'agences publiques, avec l'autonomie et le pouvoir suffisants pour garantir une évaluation indépendante des pressions politiques et économiques.

Les Etats-Unis ont été les pionniers avec la *Food and Drug Administration* (FDA), créée en 1905. L'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency*) a été mise en place en 1995, mais certains pays comme la France et le Royaume-Uni ont aussi leur agence nationale. La plupart des autorités de santé sont organisées de façon similaire avec des pouvoirs identiques. Elles déterminent les règles encadrant la recherche, le développement et la production des médicaments et des vaccins. Ces exigences sont en général comparables, sinon un médicament produit en Europe ne pourrait pas être importé aux Etats-Unis et inversement. La FDA inspecte les usines implantées en France et vérifie la qualité des produits

102

L'urgent
besoin
d'une ré-
gulation
sanitaire
fondée
sur les
preuves

avant d'autoriser l'exportation vers le territoire américain. Même si un produit est fabriqué selon les normes appropriées, il ne pourra pas être exporté vers un autre pays tant qu'il n'aura pas obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) locale. La procédure d'AMM est longue et difficile car elle comprend la vérification de l'ensemble du dossier, depuis la R&D jusqu'à la fabrication. De plus, certains pays demandent des essais cliniques complémentaires réalisés sur place. Les autorités de santé ont le pouvoir de fermer une usine si la réglementation n'est pas strictement respectée.

1.1 L'augmentation des exigences réglementaires

Il n'est pas surprenant que les exigences réglementaires augmentent régulièrement, du fait notamment des progrès technologiques. Si de meilleures méthodes analytiques, par exemple, permettent de détecter de nouvelles impuretés, il est normal que les autorités de santé exigent la preuve soit de leur innocuité, soit de leur élimination. De même, comme on considère que les automates font moins d'erreurs que les humains, les autorités vont logiquement recommander ou imposer des usines entièrement automatisées.

En outre, les crises sanitaires des 50 dernières années, comme celle de la Thalidomide en 1962, le scandale du sang contaminé de 1985 ou le cas du Vioxx en 2006

(Bresalier *et al*, 2005, Kerr *et al*, 2007), ont provoqué une forte pression de l'opinion publique et des médias, et obligé les autorités de santé à accroître considérablement leurs exigences.

Le concept même de risque a évolué, avec l'extension du principe de précaution au domaine de la santé. Cette notion avait initialement été développée comme un cadre de réflexion pour des questions environnementales de long terme, comme la pollution marine, la diminution de la couche d'ozone, etc. Mais le principe de précaution est rapidement devenu partie prenante des réglementations sanitaires, particulièrement en Europe, et il pénètre progressivement dans la loi (Kourilsky et Viney, 1999). Le terme est moins populaire ailleurs dans le monde, mais le concept de précaution se répand partout.

En outre, plusieurs batailles juridiques ont accru la sensibilité au risque des laboratoires pharmaceutiques, qui ont été condamnés à payer des sommes considérables menaçant la survie même de certaines entreprises. Cette tendance est facilitée aux Etats-Unis par le mécanisme de « class actions ». En France, un Premier ministre a été traduit devant la Haute Cour de Justice avant d'être blanchi dans l'affaire du sang contaminé. De manière générale, on peut penser que les industries de santé craignent souvent pour leur rentabilité et leur image, alors que les responsables politiques deviennent excessivement prudents. Aussi indépendantes

soient-elles, les agences sanitaires ne peuvent rester insensibles au poids de l'opinion publique.

En résumé, tout converge pour augmenter les exigences réglementaires. Cela soulève de nombreuses questions. Nous en discuterons quatre : l'évaluation du rapport bénéfice/risque est-elle équilibrée ? Les coûts sont-ils en proportion des bénéfices pour la société ? Quel est l'impact sur l'innovation ? Et enfin, l'interdépendance entre les systèmes nationaux et les réseaux internationaux du Nord est-elle gérée de manière appropriée ?

1.2. Les problèmes posés par l'accroissement des exigences réglementaires

1.2.1. L'évaluation du rapport bénéfice/risque est-elle correctement équilibrée ?

Le rapport bénéfice/risque est évalué avec l'objectif d'obtenir le meilleur compromis entre efficacité et sécurité d'emploi du médicament pour le patient, dans un contexte déterminé, le plus souvent national. Le cas des vaccins préventifs est particulier, car des millions d'individus en bonne santé, le plus souvent des enfants, vont être vaccinés avec un objectif de prévention collective. La question qui se pose est celle de l'importance prise par la partie « risque » du

rapport bénéfice/risque, au détriment d'une évaluation équilibrée.

En 20 ans, de 1975 à 1995, le nombre d'essais cliniques nécessaires pour obtenir une AMM a doublé, et le nombre de patients inclus dans chaque essai a triplé. Des études cliniques sur des vaccins associant plus de 50 000 personnes ne sont plus une exception. Le volume de données indispensables pour obtenir un enregistrement a considérablement augmenté, au point que pour un simple vaccin, il fallait il y a 10 ans un camion pour apporter les données papier aux autorités. Heureusement, les formats sont désormais électroniques.

La majeure partie de cette augmentation provient des données de sécurité, même si la part exacte est difficile à déterminer. Par exemple, l'augmentation des effectifs des essais de vaccins en phase III n'a pas pour seul objectif de mieux mesurer l'efficacité, mais d'évaluer plus précisément les effets indésirables rares, qui n'étaient auparavant révélés qu'après la commercialisation grâce aux données de pharmacovigilance.

La sécurité a-t-elle trop de poids dans l'évaluation ? C'est bien entendu une question d'appréciation, mais l'exemple du Vioxx suggère que la question mérite d'être posée.

Commercialisé depuis 1999, ce médicament anti-inflammatoire a été retiré du marché par Merck à la suite d'une annonce

104

L'urgent
besoin
d'une ré-
gulation
sanitaire
fondée
sur les
preuves

publique le 28 septembre 2004. L'entreprise a pris cette décision, et non la FDA, se fondant sur un essai clinique en cours qui étudiait l'effet protecteur à long terme du Vioxx dans le cancer du colon. L'essai a montré une augmentation de la mortalité d'origine cardiovasculaire parmi les patients prenant le médicament depuis plus de 18 mois (Bresalier *et al*, 2005, Kerr *et al*, 2007).

Selon le Pr Jean-François Bergman, vice-président de la commission d'AMM française : « *Les ayatollahs du principe de précaution ont préféré éviter trois infarctus quitte à entraîner huit hémorragies digestives. C'est un choix peut-être éthique, surement calculé et vraisemblablement judiciairement plaidable. Mais est-ce un bon choix en termes de santé publique ?* »

Au-delà de la complexité réelle de l'évaluation d'un tel ratio, il est paradoxal de retirer une classe pharmacologique particulièrement bien étudiée selon les méthodologies les plus récentes, et de laisser sur le marché les produits les plus anciens, pour lesquels personne n'a réalisé de telles études.

Quel est le bon choix en termes de santé publique ? La société Merck a-t-elle considéré que le médicament n'était pas assez rentable au regard du niveau de risque ? Il sera difficile de savoir si la priorité donnée à la mortalité cardio-vasculaire a été judicieusement motivée, mais il est clair qu'il s'en est suivi une tempête médiatique stérile. Après

trois jours de débats, les experts de la FDA ont recommandé le retour du produit sur le marché, ce qui était à l'évidence impossible. La controverse a été encore amplifiée par l'information que les dossiers cliniques n'avaient pas été correctement transmis à la FDA par le laboratoire pharmaceutique (DeAngelis et Fontanarosa, 2008 ; Psaty et Kronmal, 2008, Ross *et al*, 2008).

A notre avis, la crise a été amplifiée par l'incompréhension de l'opinion publique devant une évaluation aussi complexe et par l'obsession du principe de précaution, qui amène à penser que tout effet secondaire aurait du être évité (Strom, 2006). Pourtant, le risque zéro est totalement illusoire en santé humaine et très préjudiciable à la poursuite du progrès thérapeutique : en médecine, ne pas prendre de risque, c'est ne rien faire. La FDA a demandé à l'Institut de Médecine (IOM) d'analyser cet exemple. La conclusion a été que l'agence devait renforcer le système de pharmacovigilance américain, une recommandation qui pose des problèmes concrets (Wadman, 2007).

1.2.2. L'augmentation des coûts est-elle en proportion des bénéfices pour la société ?

L'augmentation des exigences réglementaires a un coût, aussi bien en termes de temps que de finance. Le facteur temps est souvent sous-estimé. Des procédures plus lourdes et complexes signifient le plus sou-

vent un délai plus long avant que les patients puissent accéder au nouveau traitement. L'enregistrement lui-même est très consommateur de temps. Certains délais ont pu être réduits grâce à l'informatique. Même la R&D peut subir des retards significatifs dus aux exigences réglementaires. Il faut prendre en compte le fait que pendant ce temps, des patients qui auraient pu être soignés vont voir leur pathologie s'aggraver. En 2003, une association de patients a attaqué la FDA sur ce motif (Basu, 2003). Plus récemment, la FDA s'est vue critiquée pour avoir retardé un vaccin thérapeutique contre le cancer de la prostate (Froese, 2008).

L'impact financier est facilement identifiable au niveau de la R&D, dont les coûts ont été multipliés par 3 à 5 en 20 ans. Une étude de la FDA dans son rapport « *innovation ou stagnation : enjeux et opportunités sur le chemin critique vers de nouveaux médicaments* » a mis en évidence la forte augmentation des coûts de R&D et estime le montant nécessaire pour amener une nouvelle molécule sur le marché à 1,7 milliard de dollars (Gilbert *et al.*, 2003). Les nouveaux médicaments sont clairement de plus en plus coûteux. Certains anticancéreux atteignent des prix inédits, à un niveau tel qu'ils ne sont pas à la portée de tous, même dans les pays développés, et leur remboursement par les systè-

mes d'assurance santé ou de sécurité sociale devient de plus en plus problématique.

Quelle part de l'augmentation des coûts de R&D provient de l'accroissement des exigences réglementaires ? Nous n'avons pas trouvé de données permettant de répondre à cette question, ce qui signifie que les coûts et les bénéfices des standards imposés par la réglementation ne sont pas suffisamment étudiés. Nous ne disposons pas d'informations sur l'existence d'évaluation systématique a priori des coûts et des bénéfices d'une nouvelle régulation, ni d'un suivi après la mise en œuvre, ni d'une évaluation des règles existantes, que ce soit par les autorités de régulation elles-mêmes, par une autre autorité publique, ou bien par toute autre institution académique ou privée. De telles évaluations sont à l'évidence difficile à réaliser, pour un ensemble de raisons techniques,, méthodologiques, sociales et systémiques. Mais il est tout aussi évident qu'elles seraient de première importance pour les régulateurs, les autorités de santé

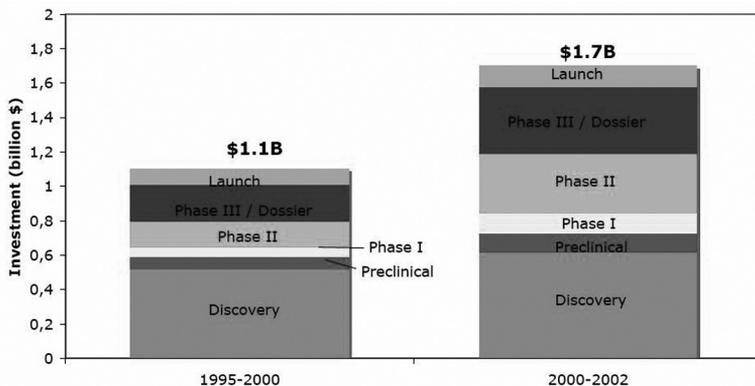


Figure 1 R&D Costs for a new chemical entity
Les coûts de la nouvelle industrie pharmaceutique (?)

106
L'urgent
besoin
d'une ré-
gulation
sanitaire
fondée
sur les
preuves

publique, les consommateurs et les citoyens. C'est l'une des raisons pour lesquelles nous appelons au développement d'une régulation fondée sur les preuves, dont nous discutons plus loin.

1.2.3. Quel est l'impact sur l'innovation ?

Il peut paraître surprenant qu'en dépit des progrès considérables des sciences du vivant, le nombre de nouveaux médicaments n'ait pas augmenté dans les 10 à 15 dernières années. Tout se passe comme si la capacité d'innovation diminuait. En réalité, si le développement de médicament a toujours été une aventure risquée, le niveau de risque a récemment explosé. Selon la même étude de la FDA, seules 8 % des molécules entrant en phase 1 vont atteindre la mise sur le marché. Ce taux était auparavant de 14 %. De nombreuses raisons peuvent être avancées pour expliquer cette augmentation, dont la manière dont les projets de R&D sont gérés dans les grandes entreprises (Bains, 2004 ; Amir-Aslani, 2006). La part de responsabilité de l'accroissement des exigences réglementaires n'est pas connue.

Un nombre significatif de médicaments sont retirés après leur mise sur le marché. Les études pré-AMM sont nécessairement limitées en durée et les patients étudiés sont souvent différents de ceux qui seront ensuite traités dans la « vraie vie ». L'AMM de 51 % des médicaments est modifiée en

raison de problèmes de sécurité identifiés après la mise sur le marché, et 3 à 4 % des produits sont retirés pour des motifs de toxicité (Lasser *et al.*, 2002). Le coût de la surveillance après mise sur le marché est significatif. Les changements et les échecs ont un impact sur les coûts de R&D. Certains auteurs considèrent que les grands laboratoires pharmaceutiques pourraient mieux gérer leur portefeuille de produits en développement (Bains, 2004).

Les laboratoires pharmaceutiques consacrent souvent plus de 15 % de leur chiffre d'affaires à la R&D et ce montant ne pourra pas augmenter beaucoup plus. Leur valeur boursière repose en grande partie sur la richesse du portefeuille de produits en développement, avec une incertitude qui augmente avec les coûts et les risques. Il est donc probable que la croissance des coûts de R&D n'est pas durable pour les entreprises à long terme. Or, l'intérêt des patients est de pouvoir compter sur une industrie pharmaceutique stable et innovante plutôt que fragile et trop coûteuse.

La sécurité des médicaments s'est-elle améliorée depuis vingt ans, et à quel coût ? A notre sens, la sécurité des médicaments s'est certes améliorée, mais les médicaments mis sur le marché il y a vingt ans présentaient déjà un haut niveau de sécurité (Strom, 2006). Surtout, l'augmentation des dépenses de R&D a été extrêmement élevée. Si une part est due à l'amélioration de la sécurité, le rapport bénéfice/risque doit

être évalué. Dans le pire des scénarios, il est possible qu'une partie des dépenses de R&D soit mal utilisée, voire même gaspillée. Les progrès de la sécurité et les coûts associés méritent véritablement d'être mieux étudiés.

1.2.4. L'interdépendance entre les systèmes nationaux et les réseaux internationaux du Nord est-elle gérée de manière appropriée ?

Les systèmes de santé nationaux ne sont pas identiques, même si on observe de plus en plus de convergences. La perception des enjeux liés à la sécurité varie d'un pays à l'autre. De plus, une décision prise dans un pays peut avoir un impact significatif sur un autre. Un exemple frappant des conséquences d'une évaluation du risque qui ne prend en compte que les données locales, est celui du vaccin contre la grippe au Royaume-Uni en 2004, dont le retrait a failli provoquer une crise sanitaire aux Etats-Unis.

Pendant l'été 2004, la filiale britannique de Chiron a informé les autorités qu'il y avait un problème de stérilité sur un lot de vaccin contre la grippe saisonnière, le Fluvirin. En octobre, après une inspection par les autorités de santé (MHRA), la production de vaccin dans l'usine de Liverpool a été suspendue. Cette usine fournissait moins de 20 % du marché anglais, mais presque 50 % du marché américain, 48 millions de doses sur les 100 millions nécessaires. Il était trop

tard pour que les Américains puissent faire appel à un autre producteur car toutes tournaient déjà à pleine capacité. La décision des inspecteurs britanniques a donc créé une pénurie importante aux Etats-Unis, pays où la grippe est une maladie sévère qui provoque chaque année de l'ordre de 30 000 décès (Thompson *et al.*, 2003).

Le *Center for Disease Control* (CDC) a rapidement réservé les doses de vaccin disponibles (produites par un autre fabricant, Sanofi-Pasteur) aux populations à risque : les personnes âgées, les nouveaux-nés et les patients souffrant de pathologies chroniques, soit environ 45 millions de personnes (Longini et Halloran, 2005). Le ministère de la santé (DHHS) a cherché par tous les moyens à récupérer des doses supplémentaires, y compris à partir de pays étrangers. Mais les autres vaccins, y compris ceux produits au Canada, n'avaient pas d'AMM délivrée par la FDA et ne pouvaient l'obtenir avant le début de la campagne de vaccination. En définitive, les autorités américaines ont réussi à obtenir 61 millions de doses, principalement grâce aux efforts de Sanofi-Pasteur (Zambon, 2004).

Julie L. Gerberding, directrice du CDC, a déclaré lors de son audition devant le congrès américain : « *nous avons beaucoup de chance que l'épidémie de grippe soit relativement modérée jusqu'à présent...* ». Il est frappant de constater l'absence totale de prise en compte des conséquences d'une décision réglementaire sur la santé publi-

108

L'urgent
besoin
d'une ré-
gulation
sanitaire
fondée
sur les
preuves

que (Glezen, 2006). La fermeture de l'usine anglaise apparaît comme une décision de précaution. Il n'y avait pas de contamination démontrée des lots de vaccins, mais un risque de contamination. Comme la décision allait avoir un impact surtout sur les Etats-Unis, on peut penser que les autorités anglaises ne se sont pas senties très concernées. La rigidité des procédures de la FDA pose aussi question : pourquoi, en situation de pénurie, être dans l'incapacité d'importer des vaccins suffisamment sûrs pour les Canadiens ou les Européens ?

Le ministère de la santé américain a appris de cette expérience comment gérer les épidémies de grippe saisonnière et a redéfini les objectifs concernant la grippe pandémique. Les vaccins autorisés étaient tous cultivés sur des œufs embryonnés, une technique à peine modifiée en cinquante ans. Le ministère a réparti plus d'un milliard de dollars entre cinq entreprises pour développer un vaccin produit sur cultures de cellules, probablement plus fiable et plus facile à produire à grande échelle. (www.hhs.gov) Deux contrats ont été annoncés en juillet 2007 pour augmenter les capacités de production sur le territoire américain. En juillet 2007, Sanofi-Pasteur a ainsi doublé sa capacité de production aux Etats-Unis.

Cet exemple montre à quel point l'évaluation du risque et du bénéfice global est importante, même lors de décisions locales. Il montre aussi que trop de précaution peut entraîner des risques sanitaires encore plus importants.

2. LA SITUATION ACTUELLE ET LES PRINCIPAUX ENJEUX AU SUD

Les pays riches se portent de mieux en mieux, alors que l'état de santé de la population de nombreux pays en voie de développement ne fait qu'empirer. Chaque année, le SIDA, la tuberculose, les diarrhées, le paludisme provoque 14 millions de morts. 3 à 5 millions de décès dus à des pathologies infectieuses pourraient être évités grâce à des vaccins dont certains ne coûtent que quelques centimes (Gwatkin *et al.*, 1999). Lors de son assemblée plénière de 2000 à Okinawa, l'ONU a adopté une déclaration fixant les 10 objectifs du Millénaire, à poursuivre d'ici 2015. Pour la première fois, les pays riches, représentés alors par le G7, ont reconnu que la réduction des inégalités de santé entre pays devait figurer à l'ordre du jour.

2.1. Les maladies négligées

Les pays en voie de développement sont terrassés par l'extrême pauvreté et par des taux de morbidité insupportables. La malnutrition, les problèmes d'accès à l'eau, les guerres et l'instabilité politique ont une lourde responsabilité. Mais les maladies négligées sont aussi une cause majeure de décès, longtemps oubliée. Elles sont pour la plupart d'origine infectieuse et sont responsables de 90 % de la morbidité mondiale, touchant au moins 1 milliard de personnes,

soit un sixième de la population (Rapport de l'OMS sur la santé dans le monde, 2007). Pourtant, sur les 1400 nouveaux médicaments mis sur le marché depuis 25 ans, 1 % seulement concernent ces malades (www.dndi.org). Pendant ce temps, les investissements mondiaux en R&D ont été multipliés par 3 à 5, ce qui montre que la faiblesse des ressources allouées aux maladies négligées provient d'un problème structurel et non d'une pénurie de moyens. Les traitements sont soit inexistantes, soit inadaptés car en premier lieu il n'y a pas de marché international pour susciter leur développement. Ces maladies ne sont pas répandues dans les pays riches et leurs victimes, essentiellement dans les pays pauvres, n'ont pas les moyens de payer pour être soignées (Loncar, 2006). Le problème est encore exacerbé par l'insuffisance des infrastructures de santé et l'instabilité politique.

L'absence de demande solvable est le problème fondamental. Du point de vue des laboratoires pharmaceutiques, fournir ces marchés demande des investissements très importants avec des prix de vente très bas et peu de chance de retour financier. Sans incitations, les entreprises internationales ne se risqueront guère sur ces marchés. Les industriels ne peuvent être condamnés pour cette attitude, leur rôle n'est pas d'assurer la santé publique sur toute la planète mais le développement de leur entreprise. Ils ont l'obligation claire d'adapter la gestion de leur propriété intellectuelle pour permettre aux fabricants locaux de fournir ces mar-

chés, mais il n'y a pas de baguette magique, les entreprises doivent faire face à des lois du marché largement dérégulées (www.dndi.org).

Les malades sont trop pauvres pour payer pour les médicaments coûteux que l'industrie pharmaceutique sait très bien fabriquer (Victoria *et al*, 2003). En réalité, les traitements et les diagnostics modernes sont coûteux à trois niveaux. Les produits eux-mêmes, les dispositifs nécessaires à leur utilisation et les personnels indispensables. Les personnels de santé formés coûtent moins cher dans les pays en voie de développement, mais ils sont aussi terriblement rares. Pour être efficace contre une maladie négligée, un médicament doit donc être bon marché mais aussi facile d'emploi, suffisamment dans l'idéal pour pouvoir être utilisé après une formation courte de personnels non médicaux. A l'évidence, les produits venus du Nord qui ont franchi l'ensemble des barrières réglementaires ne répondent habituellement pas à ces objectifs.

Le marché n'est donc pas un déterminant adapté pour les maladies négligées. Seul, il ne permet pas de stimuler le développement et la fourniture des produits ni même leur adaptation au contexte des pays en voie de développement. Les vaccins, par exemple, sont eux-mêmes une part négligée de la médecine, avec 3 % seulement du marché mondial. Les vaccins existants, comme celui contre la rougeole, ne sont pas suffisamment utilisés au Sud, non seulement en

110

L'urgent
besoin
d'une ré-
gulation
sanitaire
fondée
sur les
preuves

raison de leur coût, mais aussi à cause de la faiblesse des structures sanitaires et des difficultés locales de mise en œuvre, comme le manque de seringues ou le respect de la chaîne du froid. Quant aux nouveaux vaccins contre des maladies qui n'existent pas au Nord, il n'y a pas de marché pour susciter leur développement.

Plus précisément, la recherche est largement indépendante du marché, car les institutions publiques se sentent le plus souvent libres de travailler dans des domaines sans potentiel économique immédiat. À l'inverse, le développement est largement conditionné par le marché. Or, les coûts de développement sont largement supérieurs à ceux de la recherche, et hors de portée de la plupart des institutions académiques. Le coût de développement d'une nouvelle molécule est de l'ordre du milliard d'euros, alors que le budget annuel de la plupart des instituts de recherche est bien inférieur. La recherche est certes insuffisante, mais le point crucial est la capacité de développement. Les projets de recherche sur les maladies négligées, même couronnés de succès, ont peu de chance de pouvoir être développés.

Il n'y a donc pas de mécanisme pour financer la R&D destinée aux plus pauvres. La récente explosion de donations philanthropiques, illustrée par la fondation Bill et Melinda Gates entre autres, ainsi que les nouveaux partenariats internationaux ont récemment amélioré la situation, mais sans avoir encore apporté une solution au pro-

blème global. La question que nous allons examiner est celle de l'adéquation entre les réglementations du Nord et le développement de médicaments et de vaccins au Sud.

2.2. L'impact de la régulation du Nord

2.2.1. Les produits du Nord ont une structure de coût inadaptée au Sud

Le prix des médicaments comporte une part croissante due à l'impact des exigences réglementaires sur les coûts de développement et de fabrication, qui sont largement réalisées dans les pays riches. Le développement est l'étape la plus coûteuse de la création d'un nouveau produit. La mise en place d'essais cliniques à grande échelle est déjà très compliquée dans les pays développés. Le cadre légal qui régule les essais est clairement universel, mais son application pratique n'a pas d'équivalent dans les régions pauvres. Répliquer les règles américaines ou européennes pose des problèmes évidents car elles n'ont pas été conçues pour les situations rencontrées au Sud.

Le coût des médicaments, même s'ils sont destinés aux maladies présentes au Sud seulement, est ainsi influencé par le Nord. Certains pays émergents réussissent à s'adapter à la situation, mais les pays en voie de développement souffrent d'une structure de coût inadaptée lorsqu'ils paient pour des produits de santé venus du Nord.

2.2.2. Les exigences réglementaires forment une barrière protectionniste efficace entre le Sud et le Nord

Le coût et la sophistication de la fabrication des médicaments, dus en partie aux exigences réglementaires, sont tels que les pays en voie de développement ne peuvent pour l'instant fabriquer des produits et les exporter vers le Nord. C'est aussi une question de dynamique. Les exigences réglementaires changent, et les pays en voie de développement ne peuvent suivre la course et faire face aux investissements nécessaires pour obtenir un enregistrement dans les pays développés. Les médicaments vendus au Nord sont ainsi fabriqués uniquement au Nord, la réglementation fonctionne comme une barrière protectionniste.

2.2.3. Les exigences réglementaires du Nord peuvent interférer avec la fabrication de produits au Sud pour le Sud

L'une des conséquences les plus complexes et perverses de l'internationalisation des exigences réglementaires du Nord est que les pays pauvres, qui ne peuvent les satisfaire s'interdisent de fabriquer pour leur propre usage, même si ce n'est pas formellement impossible. Ainsi, même si la balance bénéfice/risque locale est favorable, les autorités de santé du pays, parfois sous la pression des organisations interna-

tionales, choisissent parfois de respecter les standards du Nord. Comment les décideurs pourraient-ils en effet accepter la distribution dans leur pays de vaccins ou de médicaments qui ne seraient pas suffisamment bons pour les citoyens les plus riches ?

Cette question se rapporte au difficile débat sur les « doubles standards », débat qui doit être abordé avec précaution.

Deux arguments majeurs sont en faveur de la promotion d'un unique standard international. Le premier est que les exigences les plus élevées doivent être appliquées partout afin que chacun puisse bénéficier des meilleurs produits et du meilleur niveau de santé. A l'inverse, il est jugé comme non éthique que les plus pauvres disposent de produits de qualité inférieure à ceux des plus riches. Le second argument est de nature économique, en lien avec la libre circulation des biens. La pauvreté est telle dans certains pays du Sud que ce débat peut paraître hors de portée. En revanche, la situation dans certains pays émergents comme le Brésil, l'Inde, la Chine et Cuba mérite d'être analysée plus précisément, car l'industrie pharmaceutique y respecte, ou bien est proche du respect des standards du Nord. La question de savoir si les médicaments fabriqués par les compagnies brésiliennes ou chinoises peuvent librement accéder au marché américain mérite d'être posée.

En matière de débat éthique, deux grandes questions viennent à l'esprit : qui décide

112

L'urgent
besoin
d'une ré-
gulation
sanitaire
fondée
sur les
preuves

de ce qui est bien pour les autres ? Et sur quels critères ?

2.3. Des standards uniques, doubles ou multiples ?

2.3.1. L'exemple du vaccin contre le rotavirus

Les diarrhées à rotavirus concernent environ 130 millions d'enfants chaque année. Malgré un traitement fondé sur la réhydratation, ces maladies restent une cause majeure de mortalité infantile dans les pays en voie de développement, provoquant de 500 000 à 800 000 morts par an, (Miller et Mc Cann, 2000, Simonsen *et al*, 2001) tuant un enfant sur 40 pendant leurs 5 premières années (Melton, 2000). Aux Etats-Unis, les rotavirus sont responsables de plus de 3 millions de diarrhées chaque hiver avec 500 000 consultations et de 55 000 à 100 000 hospitalisations. La mortalité n'est heureusement que de 20 à 100 patients chaque année (Tucker *et al*, 1998). Les rotavirus sont responsables de la moitié des maladies gastro-intestinales, et l'amélioration de l'hygiène n'est pas suffisante pour éradiquer les épidémies, d'où l'intérêt d'un vaccin y compris dans les pays riches.

Un premier vaccin efficace a été commercialisé aux Etats-Unis par les laboratoires Wyeth en août 1998 (Joensuu *et al*, 1997). Le Comité des vaccinations américain (Advisory Committee on Immunization

Practices) a recommandé que chaque enfant soit vacciné à l'âge de 2, 4 et 6 mois. Une étude du Center for Disease Control (CDC, 1999) avait montré que les infections à rotavirus coûtaient chaque année plus d'un milliard de dollars, la campagne de vaccination avait donc été jugée coût-efficace. Le vaccin a été un succès commercial avec 1,5 million de doses administrées la première année (Melton, 2000). Mais après quelques mois de vaccination, le CDC a remarqué une augmentation du nombre d'invaginations intestinales (CDC, 1999b). Un petit nombre de vaccinés présentait cet effet secondaire. Les experts du CDC ont estimé que « dans l'hypothèse d'une mise en œuvre complète du programme de vaccination national, un cas d'invagination intestinale attribuable au vaccin serait observé pour 4670 à 9474 enfants vaccinés ». En octobre 1999, le comité des vaccinations retirait sa recommandation (CDC, 1999c) et la commercialisation du vaccin fût arrêtée.

Le vaccin n'avait plus aucun avenir aux Etats-Unis. Mais, par voie de conséquence, le développement de ce produit dans les pays qui en avaient le plus besoin fût aussi suspendu. En Afrique, en Asie et en Amérique du Sud, les rotavirus tuent 2 000 enfants par jour. L'évaluation du risque est clairement différente dans certaines populations où le bénéfice de la vaccination dépasse largement le risque d'une invagination intestinale, certes sévère mais très rare (Melton, 2000). Mais comment pourraient-ils accepter un produit qui n'est pas assez bon

pour les petits Américains ? Pourtant, est-il éthique de ne pas utiliser un vaccin qui pourrait sauver des millions de vies ? Ces questions furent étudiées lors d'une conférence de l'OMS en 2000, où la présence des pays les plus déshérités n'était que symbolique, seules la Tunisie et l'Afrique du sud représentaient le continent africain. Pendant la conférence, le CDC a fait valoir que sa recommandation n'était valable que pour les Etats-Unis et a plaidé pour une vaccination précoce dans les pays en voie de développement. De plus, les études épidémiologiques avaient montré que les invaginations intestinales sont moins fréquentes dans les pays pauvres. Néanmoins, l'OMS a conclu qu'il fallait attendre un nouveau vaccin, alors que le développement d'un nouveau produit, avec des essais cliniques dans les pays développés et envoi de développement, allait demander de 5 à 7 ans (WHO, 2000). Il a été noté par un médecin-éthicien (Wejner, 2000) que « certains ont considéré que l'inaction est moralement neutre. Mais si on peut être responsable des morts dues au vaccin, on est aussi responsable des morts causées par le retrait du vaccin ».

L'histoire est d'autant plus triste que des études épidémiologiques ultérieures ont montré que le retrait américain n'était pas justifié, car le risque d'invagination intestinale était plus faible qu'initialement estimé (Murphy *et al*, 2001, Murphy *et al*, 2003). Le NIH a même prouvé que le taux d'hospitalisation pour cette maladie avait diminué à long terme dans les Etats où la vaccina-

tion avait été massive (Kramartz *et al*, 2001, Simonsen *et al*, 2001). En réalité, le vaccin facilite la survenue précoce d'invagination intestinale à des patients qui auraient présenté ce problème plus tard. Au final, le rapport bénéfice/risque était toujours positif (Glass, 2004), mais il était impossible pour les autorités américaines de revenir sur leur décision, le risque étant de provoquer une perte de confiance générale dans la vaccination. Même si le choix du retrait a été fait trop rapidement, c'était une décision rationnelle dans le contexte américain, où les diarrhées à rotavirus sont bénignes. Le problème est que la décision a été prise pour éviter un problème politique et une incompréhension des médias, mais n'était pas parfaitement fondée et motivée scientifiquement. De plus, les autorités locales n'ont pas pris en compte les dégâts sanitaires que le retrait américain pouvait provoquer dans le reste du monde. On peut considérer que ce n'était pas dans leurs objectifs, Il appartenait à l'OMS de vérifier et d'exploiter la situation de façon constructive.

Nous avons décrit plus haut combien le principe de précaution peut être contreproductif s'il est appliqué à la hâte, et qu'il peut même nuire à la prévention. L'exemple du vaccin rotavirus peut être interprété comme une priorité donnée à de rares complications dans les pays riches, même par l'OMS, au regard de nombreuses vies qui pouvaient être sauvées dans les pays pauvres.

2.3.2. Le cas des standards multiples

Avec l'exemple ci-dessus, nous ne pouvons pas échapper à la question de savoir si, au Nord, nous exportons consciemment ou non notre vision et nos exigences réglementaires de façon quelque peu impérialiste. Après tout, les nations ont le droit de décider par elles-mêmes. Le fait que les pays en voie de développement ne disposent pas de personnels suffisamment compétents pour analyser les situations locales est un argument de moins en moins pertinent. Et même s'il l'était, on pourrait considérer que c'est la première priorité et même le rôle de l'OMS de former des personnes capables de prendre les décisions, plutôt que de les prendre à leur place.

Un autre problème majeur est celui des critères retenus pour fixer les standards eux-mêmes. Si l'objectif est de bien définir la balance bénéfice/risque adéquate pour la population locale, deux éléments doivent être soulignés. Le premier est factuel : les risques ne sont évidemment pas de la même ampleur partout. Le second est culturel : la perception du risque à travers les effets secondaires dépend largement du niveau sanitaire et social et du contexte culturel de la région. Par exemple, ils sont moins bien acceptés pour un nouveau médicament ou pour des soins préventifs. A l'évidence, dans les pays les plus pauvres où l'espérance de vie ne dépasse pas quarante ans, la perception du risque est très différente. Il y a donc une forte base logique en faveur

de standards multiples, adaptés à chaque contexte.

2.3.3. Le problème éthique

Les standards réglementaires sont conçus pour protéger la sécurité des patients et sont donc étroitement intriqués avec des questions éthiques. Les partisans d'une éthique universelle s'opposent à ceux d'une éthique contextuelle, adaptée aux situations locales. Les premiers associent standards éthiques et exigences réglementaires, et accusent les seconds de défendre des « doubles standards ». Nous considérons qu'atteindre des standards identiques pour tous est probablement un objectif idéal. Le problème provient du fait que cet idéal, que chaque pays riche ou pauvre devrait chercher à atteindre, est actuellement poursuivi aux dépens des plus pauvres. Alors que les pays en voie de développement ne peuvent accepter des médicaments qui ne sont pas assez bons pour les malades riches (ce qui signifierait que leurs vies valent moins parce qu'ils sont pauvres), les pays riches devraient tenir compte lorsqu'ils définissent leurs standards de l'impact sur les millions de vies dans les régions délaissées.

Par ailleurs, l'assertion en apparence évidente comme quoi « le plus sûr est le mieux », qui peut être considérée à première vue comme reposant sur un principe éthique implicite, n'est en réalité pas aussi simple. L'exemple du vaccin rotavirus mon-

tre bien qu'elle n'est pas nécessairement éthique une fois confrontée à la réalité des conséquences (Kourilsky, 2004).

Enfin, la résolution du conflit stérile et dangereux entre les partisans d'une éthique universelle ou contextuelle pourrait reposer sur la définition de ce qui n'est pas éthique plutôt que sur l'inverse. Il est clairement inacceptable de proposer aux pays pauvres des médicaments et des vaccins de piètre qualité. Mais est-ce non éthique de leur fournir, s'ils le souhaitent, des médicaments qui ont été abondamment utilisés au Nord il y a 20 ou 30 ans, avec un bénéfice majeur pour la santé publique et peu ou pas d'effets secondaires, mais qui sont dépassés parce que les exigences réglementaires du Nord ont augmenté ? Nous sommes là au cœur du sujet. Comment la validité des standards réglementaires est-elle établie ? Comment les rapports bénéfices/risques sont-ils évalués ? Et qui décide ?

le champ de la santé humaine où la sécurité est une préoccupation majeure et légitime. Mais cela n'implique pas pour autant qu'elles ne soient pas sujettes à évaluation. Les bénéfices réels engendrés par ces réglementations doivent être évalués et comparés aux coûts qu'ils induisent avant et après leur mise en œuvre. Certains standards pourraient être ainsi reconsidérés au regard de leur intérêt individuel et collectif ainsi qu'à la lumière de ce qui se passe réellement.

Les exigences réglementaires augmentent continuellement, sans que leur coût et leur impact soient systématiquement évalués. De notre point de vue, il est très significatif que nous n'ayions pas été capables de trouver de données solides sur l'implémentation rationnelle et l'évaluation des standards. Cette situation a des conséquences très importantes :

- Elle permet de penser que certaines exigences pourraient être tout simplement inutiles. Si tel est le cas, les coûts associés ne sont pas justifiés, ce qui n'est pas acceptable, particulièrement s'il s'agit de médicaments destinés aux pays pauvres.
- Elle rend difficile l'évaluation adéquate du rapport bénéfices/risques, dans des situations où ce rapport est à la base de décisions majeures en termes de santé publique.
- Elle favorise des points de vue glo-

116

L'urgent
besoin
d'une ré-
gulation
sanitaire
fondée
sur les
preuves

3. DISCUSSION

3.1. Les standards réglementaires et les conséquences de leur mise en œuvre ne sont pas suffisamment évalués

Les exigences réglementaires sont à l'évidence essentielles, incontournables et extrêmement utiles, particulièrement dans

balisés et parfois théoriques ou idéologiquement biaisés, par manque de capacité d'analyse.

En l'absence de données suffisantes, nous ne pouvons pas estimer l'ampleur des coûts qui pourraient être induits par des exigences réglementaires inutiles. Etant donné l'énorme accroissement des coûts de R&D au Nord, nous supposons que ce montant pourrait être élevé. Nous sommes donc amenés à poser la question des sommes d'argent significatives inutilement dépensées dans des procédés dont l'utilité n'est pas prouvée. Au Nord, le consommateur assume en définitive les surcoûts, mais avec des systèmes de protection sociale au bord de l'asphyxie, ce qui mériterait d'être soigneusement examiné. Au Sud, la plupart des coûts sont assumés par des ONG avec des fonds très limités. Il est plutôt choquant de suspecter qu'une partie de cet argent est gaspillée ou mal utilisée.

3.2. L'exemple d'une régulation fondée sur les preuves

Nous pouvons en déduire que le champ de la régulation, au moins dans le secteur de la santé humaine que nous avons analysé, n'est pas l'objet d'études scientifiques suffisantes. Nous estimons qu'une situation dans laquelle les décisions ne sont pas suffisamment fondées sur des faits et des mesures, ni suivies par une évaluation objective, implique une attitude non scientifique. Le

parallèle peut être fait avec la médecine. En 1992, le terme de « médecine fondée sur les preuves » ou « *Evidence-Based Medicine* » a été utilisé pour promouvoir une pratique médicale plus rationnelle, défendue depuis les années 70 en particulier par Cochrane (Sackett *et al*, 1996). En termes simples, ce mouvement vise à rendre la médecine plus scientifique et moins empirique. Comme les médecins, les régulateurs constituent une communauté d'experts très puissante qui développe des connaissances spécifiques. Nous suggérons qu'une « régulation fondée sur les preuves » soit mise en œuvre dans le même esprit et avec les mêmes objectifs que pour la médecine.

Il faut mentionner que le périmètre potentiel de la régulation fondée sur les preuves est plus large que le champ de la régulation en lui-même et qu'il représente un nouveau domaine de recherche scientifique. De la même façon que la science n'appartient pas aux scientifiques, la régulation n'appartient pas aux régulateurs. Plus précisément, la régulation fondée sur les preuves implique la collecte et l'analyse de données qui n'appartiennent pas toutes au champ de la régulation. Par exemple, l'estimation du coût de développement d'un nouveau médicament implique des questions de méthodologie importantes, qui vont bien au-delà du simple questionnaire envoyé aux entreprises, et reposent sur une analyse des processus de R&D (DiMasi *et al*, 2003, Bains, 2004). De telles estimations sont nécessaires pour analyser la structure de coût d'un nouveau

produit et évaluer les coûts induits par la régulation. Bien d'autres questions méritent d'être étudiées, avec l'objectif d'évaluer le rapport bénéfice/risque non seulement avant mais aussi après la mise en œuvre des décisions. Certaines, comme celles traitant de l'état de santé des pays en voies de développement, le sont déjà. D'autres, particulièrement les questions économiques, ne le sont pas. C'est encore plus vrai si on adopte une attitude holistique, prenant en compte les enjeux globaux de décisions locales, dans les pays développés comme dans ceux en voie de développement.

La régulation fondée sur les preuves implique aussi que la communauté des régulateurs fasse appel à un ensemble de règles et de procédures qui ont déjà fait la preuve de leur grande utilité au sein du monde scientifique. Un système de communication ouvert avec une évaluation par les pairs (peer review) manque jusqu'à présent dans le champ de la régulation. Le rationnel est le même que celui qui sous-tend l'initiative FACTS (Field Actions Sciences Initiative, www.field-actions-sci-rep.net). En définitive, la notion de recherche académique est inhérente à la régulation fondée sur les preuves. C'est important pour plusieurs aspects, en particulier parce que cette recherche doit être indépendante par nature. L'information collectée par l'industrie doit être validée. La démarche peut rencontrer des problèmes de confidentialité, mais l'industrie ne saurait être, directement ou indirectement, en situation d'auto-évaluation.

Nous tenons aussi à souligner que la régulation fondée sur les preuves n'est ni une attaque contre les régulateurs, ni une défense de l'industrie ou inversement, encore moins une incitation à diminuer le niveau de sécurité. L'objectif global de notre proposition est que ce domaine clé soit mieux analysé scientifiquement afin d'être plus rigoureux, tout en permettant une meilleure protection de la santé publique pour un coût moindre. L'augmentation des coûts ne pourra pas sinon être durable. De nouvelles méthodologies pour les essais cliniques, de nouveaux modes de suivi de la toxicité des médicaments (Strom, 2006) ainsi qu'une nouvelle vision de la médecine préventive ont probablement besoin d'être définis et mis en œuvre.

3.3. Pourquoi une régulation fondée sur les preuves est-elle urgente ?

Les besoins sont évidents et il est urgent d'agir. En effet, les dépenses de santé explosent au Nord et vont être de moins en moins supportables par les Etats. Au Sud, chaque centime doit être utilisé de façon optimale soit pour progresser dans la distribution des médicaments et des vaccins existants, soit pour développer des traitements pour les maladies négligées. De ce point de vue, les données chiffrées concernant la R&D sont claires : si le coût de développement d'un nouveau médicament atteint un milliard d'euros (ce qui mérite discussion), il n'est

même pas concevable de résoudre le problème des maladies négligées. Tout facteur permettant de diminuer les coûts est un pas vers la solution.

Nous insistons encore sur le fait que mettre en question les exigences réglementaires comme nous le faisons ici, n'implique en aucune manière une moindre rigueur scientifique. C'est exactement le contraire. La question fondamentale est de faire au moins aussi bien avec moins de moyens. De ce point de vue, il est possible que les efforts faits en faveur des maladies négligées, avec des ressources très limitées, puissent aider

le Nord à établir des règles plus appropriées pour la gestion de la santé publique.

Finalement, nous considérons que l'éthique bénéficierait de pouvoir s'appuyer sur des données scientifiques plus nombreuses et qu'une régulation fondée sur les preuves aiderait à promouvoir des points de vue éthiques plus sophistiqués et parfois mieux adaptés. Elle pourrait aussi aider à développer une indispensable solidarité qui semble parfois s'affaiblir au fur et à mesure que la richesse augmente.

Philippe KOURILSKY

Professeur au Collège de France

Isabelle GIRI

Consultante en stratégie et affaires publiques dans le domaine de la santé et de la recherche

REFERENCES

- Abraham J. & G. Lewis (2001). *Regulating Medicines in Europe: Competition, Expertise and Public Health*. Routledge, London & New York.
- American Academy of Pediatrics (1998). Prevention of rotavirus disease: guidelines for use of rotavirus vaccine. *Pediatrics*, 102, 1483-91.
- Amir-Aslani A. & S. Negassi (2006). Is technology integration the solution to biotechnology's low research and development productivity? *Technovation*, 26, 573-582.
- Bains W. (2004). Failure Rates in Drug Discovery and Development - Will We Ever Get Any Better? *Drug Discovery World*, Vol 5; Part 4, pages 9-19
- Basu P. (2003). Cancer patients sue for access to experimental drugs. *Nature Med* vol 9, 10, p1231
- Bresalier R. S. , Sandler R. S. , & H. Quan (2005). Approve trial investigators: Cardiovascular events associated with rofecoxib in a 3-year randomized colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 352 (11): 1092-1102.
- Center for Disease Control and Prevention (1998). "Measles, Mumps, and Rubella – Vaccine Use and strategies for elimination of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome and Control of Mumps: recommendations of The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)". *MMWR Recomm Rep*, 47:1-57.
- Centers for Disease Control and Prevention (1999a). Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*; 48: 1-20.
- Centers for Disease Control and Prevention (1999b). Intussusception among recipients of rotavirus vaccine, United States, 1998–1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*; 48: 577-581.
- Centers for Disease Control and Prevention (1999c). Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*; 48: 1007.
- DeAngelis C. D. & P. B. Fontanarosa (2008). Impugning the integrity of medical science: the adverse effects of industry influence. *JAMA*. Apr 16;299(15):1833-5.
- DiMasi J. A. ; Hansen R. W. & Grabowski H. G. (2003). The price of innovation: new estimates of drug development costs. *Journal of Health Economics*, Volume 22, Number 2, March, pp. 151-185(35).
- Froese P. (2008). Fallout from flip-flops. *Nat Biotechnol Jun*; 26(6):614-5.
- Gilbert J, P. Henske & A. Singh (2003). "Rebuilding Big Pharma's Business Model, " *In Vivo*, the Business & Medicine Report, Windhover Information, Vol. 21, No. 10.
- Glass R. I. *et al.* (2004). The future of rotavirus vaccines: a major setback leads to new opportunities. *The Lancet*; 363:1547-1550.

120

L'urgent
besoin
d'une ré-
gulation
sanitaire
fondée
sur les
preuves

- Glezen P. (2006). A Warning Shot: Influenza and the 2004 Flu Vaccine Shortage JAMA; 295: 1316-1317.
- Goldstein B (2001). The Precautionary Principle Also Applies to Public Health Actions, American Journal of Public Health Vol 91, No. 9, 1358-61.
- Gwatkin DR & M. Guillot (1999). The burden of disease among the global poor. World Bank, Washington DC.
- Joensuu J. *et al.* (1997). Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. Lancet, 350: 1205-1209.
- Kerr D. J. *et al.* (2007). Rofecoxib and cardiovascular adverse events in adjuvant treatment of colorectal cancer. N Engl J Med, 357 (4): 360-369.
- Kourilsky P. & Viney G. (1999). : Rapport au premier ministre sur le principe de précaution, Paris.
- Kourilsky P. (2004). "L'éthique du Nord sacrifie les malades du Sud", "Southern Patients Sacrificed to Northern Ethics"; Le Monde Feb 8th.
- Kramarz P. , E. K. France & Destefano, F. (2001). Population-based study of rotavirus vaccination and intussusception. Pediatr Infect Dis J; 20: 410-416.
- Kriebel D. & J. Tickner. (2001). Reenergizing public health through precaution. Am J Public Health. 91 (9): 1351-5.
- Lasser K. E. *et al.* (2002). Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. JAMA. 287:2215-2220.
- Longini I. M. & M. E. Halloran (2005). Strategy for Distribution of Influenza Vaccine to High-Risk Groups and Children American Journal of Epidemiology 161 (4):303-306.
- Martuzzi M. (2007). The precautionary principle: in action for public health, Occup Environ Med. , 64: 569-570.
- Mathers C. D. & D. Loncar (2006). Projection of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Medicine vol 3, 11, 2011-2030.
- Melton L. (2000). Lifesaving vaccine caught in an ethical minefield. The Lancet, 356: 318-319.
- Miller M. A. & L. Mc Cann (2000). Policy analysis of the use of hepatitis B and rotavirus vaccines in national immunization schedules. Health Econ, 9, 19-35.
- Murphy T. V. , P. M. Gargiullo & M. S. Mas-soudi (2001). Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. N Engl J Med; 344: 564-572.
- Murphy B. R. *et al.* (2003). Reappraisal of the association of intussusception with the licensed live rotavirus vaccine challenges initial conclusions. J Infect Dis; 187: 1301-1308.
- Psaty B. M. & R. A. Kronmal (2008). Reporting mortality findings in trials of ro-

- fecoxib for Alzheimer disease or cognitive impairment: a case study based on documents from rofecoxib litigation. *JAMA*;299(15):1813-7.
- Ross JS. *et al.* (2008). Guest Authorship and Ghostwriting in Publications Related to Rofecoxib: A Case Study of Industry Documents From Rofecoxib Litigation. *JAMA* vol. 299, no15, 1800-1812.
- Sackett D. L. *et al.* (1996). Evidence-Based medicine: what it is and what it isn't, *BMJ*; 312:71-72.
- Simonsen L. *et al.* (2001). Effect of rotavirus vaccination programme on trends in admission of infants to hospital for intussusception. *The Lancet*, vol 358, 1224-1229.
- Strom B. (2006). How the US drug safety system should be changed, *JAMA*295:2072-2075.
- Thompson W. W *et al.* (2003). Mortality Associated With Influenza and Respiratory Syncytial Virus in the United States: *JAMA.*: 289:179-186.
- Tucker A. W. *et al.* (1998). Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. *JAMA*, 279: 1371-1376.
- Vesikari T. , D. O. Matson & P. Dennehy(2006). Safety and efficacy of a pentavalent Human - Bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*; 354 (1): 75-77.
- Wadman M. (2007). Regulator under siege. *Nature*. Dec 20;450(7173):1143
- Victoria C. G. *et al.* (2003). Applying an equity lens to child health and mortality: more of the same is not enough. *The Lancet*: vol 362: 233-241.
- Wejner C. (2000). The future of research into rotavirus vaccine. Benefits of vaccines may outweigh risk for children in developing country. *BMJ*, 321, 525-526.
- WHO (2000). Report of the meeting on future directions for rotavirus vaccine research in developing countries. Geneva, 9-11 February [www. who. int/vaccines-documents/](http://www.who.int/vaccines-documents/)
- Zambon M. (2004). Ethics versus evidence in influenza vaccination. *The Lancet*, Vol 364, 9452: 2161 - 2163.
- About EMEA structure: <http://www.emea.europa.eu/htmls/aboutus/emeaoverview.htm> accessed 1st July 2008.
Permanent link: [http://www. webcitation. org/5Yz8KZstJ](http://www.webcitation.org/5Yz8KZstJ)
- Sequence of Events with VIOXX, since opening of IND: [http://www. fda. gov/OHRMS/DOCKETS/AC/05/briefing/2005-4090B1_04_E-FDA-TAB-C.htm](http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/AC/05/briefing/2005-4090B1_04_E-FDA-TAB-C.htm) accessed 1st July 2008.
Permanent link: [http://www. webcitation. org/5Yz8VV9LG](http://www.webcitation.org/5Yz8VV9LG)
- Statement on influenza vaccine supply needs, Jesse L. Goodman, M. D. , M. P. H. Director, Center for Biologics, Evaluation and Research, May 4, 2005, Before the Committee on Energy and

Commerce United States House of Representatives. <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2005/NEW01160.html>, and: accessed 1st July 2008
Permanent link: <http://www.webcitation.org/5Yz7nqXMI>

CDC Testimony February 10, 2005 on US Influenza Supply and Preparations for the Future before The Committee on Government Reform United States House of Representatives.

<http://www.hhs.gov/asl/testify/t050210b.html>, accessed 1st July 2008

Permanent link: <http://www.webcitation.org/5Yz4uC1Qx>

WHO World Health Report 2007: <http://www.who.int/whr/2007/chapter1/en/index.html>, and: Permanent link: <http://www.webcitation.org/5Yz4NP83K>, accessed 1st July 2008

NIAID, Oral Vaccine Protects Infants from Severe Rotavirus Diarrhea First Success in a Developing Country: <http://www3.niaid.nih.gov/>

[news/newsreleases/1997/rotavirus.htm](http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2005/NEW01160.html)
accessed 1st July 2008
Permanent link: <http://www.webcitation.org/5YzHIgSun>

US Department of Health and Human Services:

<http://www.hhs.gov/news/press/2006pres/20060504.html>

accessed 1st July 2008

Permanent link: <http://www.webcitation.org/5Yz3dSerh>

Sanofi-Aventis press releases: http://en.sanofi-aventis.com/press/ppc_18636.asp
accessed 1st July 2008.

Permanent link: <http://www.webcitation.org/5Yz3ar23n>

Electronic reference

Philippe **Kourilsky** and Isabelle **Giri**, « *Safety standards: An urgent need for Evidence-Based Regulation* », *S.A.P.I.EN.S*, 1.2 | 2008, [Online], Online since 03 novembre 2008.

URL : <http://sapiens.revues.org/index219.html>. Connection on 07 avril 2010.