

Stratégies de développement et d'emploi des contre- mesures médicales : modèles et contraintes

ELISANDE NEXON - FRÉDÉRIC COSTE

Avec le soutien de la Direction générale de l'armement

Édité et diffusé par la Fondation pour la Recherche Stratégique
4 bis rue des Pâtures – 75016 PARIS

ISSN : 1966-5156
ISBN : 978-2-911101-77-9
EAN : 9782911101779

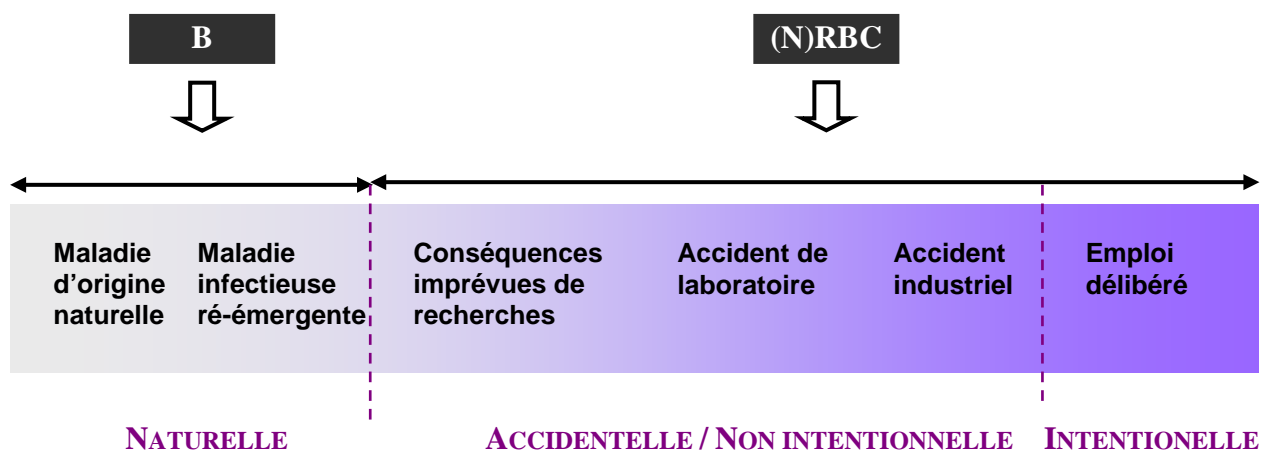
SOMMAIRE

INTRODUCTION	5
CONTRE-MESURES MEDICALES : DEFINITIONS.....	5
Le médicament d'après le Code de la santé publique (CSP).....	6
Définitions des principaux types de contre-mesures médicales	6
RECHERCHES BIOMEDICALES ET DEVELOPPEMENT DU MEDICAMENT	9
Cadre réglementaire international	9
Cadre législatif national	10
Développement d'un médicament	11
Développement préclinique.....	11
Développement clinique.....	12
Statuts du médicament	13
Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).....	13
Autorisations temporaire d'utilisations (ATU).....	14
ENJEUX EN MATIERE D'ACQUISITION ET / OU DE R&D.....	15
Coût de la recherche et du développement	15
Le cas des médicaments	15
Le cas des vaccins.....	17
Évolution de la recherche pharmaceutique et conséquences pour le développement des contre-mesures thérapeutiques.....	18
Médicaments : comment améliorer le processus de R&D ?	19
UN EXEMPLE : LES ÉTATS-UNIS.....	23
Forces armées et utilisation d'un produit pharmaceutique dans un cadre d'exception	23
Statut des contre-mesures médicales.....	23
The « Interim Rule »	24
The « Animal Rule »	25
SERVICE DE SANTE DES ARMEES ET CONTRE-MESURES THERAPEUTIQUES	31
La Direction des approvisionnements et des établissements centraux du Service de santé des armées.....	31
Production par la Pharmacie centrale des armées.....	31

Destinataires des produits pharmaceutiques produits par la Pharmacie centrale des armées	34
Stratégies d'acquisition de contre-mesures médicales	35
Acquisition de produits pharmaceutiques auprès de fournisseurs	37
Développement d'un programme de R&D en vue de l'acquisition de contre-mesures thérapeutiques	39
Conclusion	40
OBSERVANCE ET CONTRE-MESURES MEDICALES	42
ÉLÉMENTS SOCIOLOGIQUES RELATIFS AUX MEDICAMENTS	43
Facteurs favorisant l'acceptation	43
L'« expérience pratique »	44
La « tangibilité »	44
La « xénophilie »	44
Les échanges symboliques	45
L'autonomie	45
Facteurs favorisant le rejet (ou une mauvaise utilisation)	45
La relation patient-médecin	45
L'adoption de stratégies thérapeutiques personnelles	46
Le médicament révélateur de la pathologie	47
Le refus de la dépendance	47
Facteurs « culturels »	48
L'impact des « affaires » : un effet de renforcement des facteurs d'opposition	48
Vaccination et perceptions	49
Les injections	49
Perception de la vaccination en France	49
L'influence des informations disponibles sur les médicaments et la maladie	50
LA VACCINATION DANS LES ARMEES	51
Controverses autour de la vaccination contre le charbon	51
ANNEXE 1 CODE DE NUREMBERG (1947)	55

Introduction

Les risques et menaces auxquels les forces armées peuvent être confrontées sont de natures variées – origine naturelle, accidentelle ou intentionnelle¹ :



Dans le domaine de la protection NRBC, différents types de mesures peuvent être employés, comme la mise en œuvre de moyens de détection et d'identification, de décontamination, de contrôle de l'infection en cas de maladie infectieuse (par exemple, isolement ou mise en quarantaine), ou encore l'emploi de contre-mesures médicales. L'emploi de ces dernières a pour objectif de prévenir la survenue d'une maladie ou de symptômes, ou de réduire les effets, et de limiter la morbidité et la mortalité. Elles contribuent donc à la protection des forces armées, mais aussi ainsi au maintien de la capacité opérationnelle.

Contre-mesures médicales : définitions

Il est important, dans un premier temps, de préciser un certain nombre de définitions relatives aux contre-mesures médicales, principalement pour deux raisons :

- ➔ Un cadre réglementaire existe et encadre le cycle complet ;
- ➔ La nature même de ces contre-mesures médicales va avoir une incidence sur les modalités d'administration et la prise de décision.

On distingue ainsi :

- ➔ L'administration d'un traitement prophylactique en fonction de l'évaluation du risque infectieux encouru par le sujet, ou de la menace, donc en amont de toute exposition potentielle ;

¹ Adapté de : Taylor T., « Safeguarding advances in the life sciences: The International Council for the Life Sciences is committed to becoming the authoritative source for identifying and managing biological risks », EMBO Reports, 2006, 7:S61-S64.

- ➔ L'administration d'un traitement après suspicion d'exposition ou de contamination, avant confirmation ;
- ➔ L'administration après confirmation de l'exposition ou de la contamination (traitement prophylactique post-exposition ou traitement curatif de personnes symptomatiques).

Le médicament d'après le Code de la santé publique (CSP)

Au niveau européen, la Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001, modifiée par la Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004, précise la définition du médicament. Ce texte est transposé en droit français par la Loi n° 2007-248 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament du 26 février 2007, qui a modifié le Code de la santé publique (CSP). D'après le premier alinéa de l'article L5111-1 du CSP :

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».

L'article L5111-2 définit les spécialités pharmaceutiques comme :

« Tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale ».

D'après l'article L5121-1, les « vaccin,[s], toxine[s] ou sérum[s], définis comme tous agents utilisés en vue de provoquer une immunité active ou passive ou en vue de diagnostiquer l'état d'immunité » sont des médicaments immunologiques.

Le cycle du médicament – recherche & développement, production, dispensation et pharmacovigilance, récupération – est particulièrement encadré, soumis à des contraintes réglementaires strictes.

Définitions des principaux types de contre-mesures médicales

Les contre-mesures médicales vont inclure différents types de médicaments² :

- ➔ **Antibiotique** : toute substance, naturelle ou synthétique, capable d'inhiber *in vivo* le développement des bactéries.
- ➔ **Antiviral** : substance qui s'oppose au développement des virus ou qui détruit les virus.
- ➔ **Antidote** : substance qui neutralise les effets produits par un toxique. Un antidote peut agir suivant différents mécanismes d'action, en modifiant la structure chimique d'un poison, empêchant son absorption dans les tissus ou provoquant des effets contraires à ceux provoqués par le poison.

² Quevauvilliers J (Coord.), *Dictionnaire médical (6^{ème} édition)*, Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson S.A.S. 2009.

- ➔ **Immunoglobulines ou anticorps** : protéines du sérum sanguin, sécrétées en réaction à l'introduction dans l'organisme d'une substance étrangère ou antigène³.
- ➔ **Sérum (thérapeutique)** : sérum sanguin d'animaux (principalement du cheval) immunisés avec des bactéries ou des toxines, utilisé en thérapeutique pour obtenir l'*immunité passive*.

La *sérothérapie* est l'utilisation thérapeutique d'un sérum de sujets ou d'animaux immunisés. Les immunoglobulines obtenues d'un organisme immunisé activement contre une maladie déterminée vont conférer une immunité transitoire, par comparaison avec la vaccination.

- ➔ **Vaccin** : solutions préparées soit à partir de micro-organismes – virus, bactéries, parasites, fragments de microbes – tués ou inactifs, soit à partir de micro-organismes vivants, mais atténués (par le formol ou par la chaleur, par exemple), soit à partir d'une fraction antigénique d'un micro-organisme, soit à partir de substances toxiques, possédant la propriété d'immuniser l'organisme contre une maladie infectieuse. L'objectif est de conduire à une réaction immunitaire par une injection à faible dose de ces corps étrangers, sans provoquer la maladie concernée par le vaccin. Les défenses immunitaires de l'organisme sont ainsi stimulées, ce qui conduit à la fabrication de défenses contre les intrusions (*immunité active*).

La *vaccination* est l'administration d'un vaccin par voie orale, parentérale, voire nasale, ou par scarification, dans le but de produire une immunité active et ainsi de prévenir une maladie infectieuse. Dans ce cas, l'injection d'antigènes va permettre d'augmenter ou d'induire la réaction immunitaire.

En fonction de leur nature, certaines de ces contre-mesures peuvent être utilisées soit en prophylaxie, soit dans le cadre d'un traitement curatif, soit dans les deux cas (avec l'emploi de formes galéniques et de protocoles thérapeutiques adaptés). Un traitement prophylactique est administré afin de prévenir l'apparition des maladies et leur transmission à des tiers.

³ Larousse médical. 2006.

Recherches biomédicales et développement du médicament

D'après l'article L1121-1 du CSP, la recherche biomédicale désigne des recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales (dans les conditions prévues par la loi).

D'après les règles de déontologie auxquelles sont soumis les praticiens des armées⁴, la participation à des « *projets de recherche scientifique ou médicale conduisant à la mise en œuvre d'expérimentation sur l'homme ou sur l'animal* » doit être conduite conformément « *aux conditions prévues par la loi et aux recommandations des comités nationaux d'éthique* » (article 9).

Cadre réglementaire international

Au niveau international, les principes fondateurs en matière d'éthique dans la recherche médicale sur l'être humain repose sur plusieurs textes principaux :

- ➔ **Le Code de Nuremberg (1947)**⁵ a été défini par le Tribunal militaire américain (TMA) de Nuremberg, dans le jugement rendu à la suite du Procès des médecins nazis en 1946 et 1947, notamment poursuivis pour leur participation à des expériences médicales. Il comprend dix principes, critères de licéité des expérimentations. Le premier est le consentement éclairé, conçu comme devant être un préalable absolu à toute expérimentation sur l'être humain. Cette notion repose sur le fait que la personne dispose de sa capacité légale totale, qu'elle soit libre de toute contrainte, et qu'elle soit suffisamment informée et connaisse la portée de l'expérimentation afin de pouvoir prendre sa décision. Il peut ainsi être considéré comme fondamental dans la construction d'un ordre normatif international en matière de recherche sur l'être humain⁶.

L'Assemblée générale des Nations Unies a adopté, un an plus tard, la Déclaration universelle des droits de l'Homme, qui affirme en préambule « *la reconnaissance de la dignité inhérente à tous les membres de la famille humaine et de leurs droits égaux et inaliénables constitue le fondement de la liberté, de la justice et de la paix dans le monde* » et stipule dans son article 5 que « *nul ne sera soumis à la torture, ni à des peines ou traitements cruels, inhumains ou dégradants* ».

- ➔ **La Déclaration d'Helsinki (1964)** a été adoptée par l'Association Médicale Mondiale (AMM) et révisée à plusieurs reprises, avec l'objectif de définir les grands principes éthiques en matière de recherche biomédicale et de fournir un guide. Elle énonce des

⁴ Décret n° 2008-867 du 16 septembre 2008 fixant les règles de déontologie propres aux praticiens des armées. Ce décret n'est pas spécifique aux médecins. Une partie est consacrée aux praticiens des armées sans distinction, puis des dispositions particulières sont précisées pour les médecins, les pharmaciens, les vétérinaires et les chirurgiens dentistes.

⁵ Voir Annexe I.

⁶ Amiel P., Viaila F., « La vérité perdue du « code Nuremberg » réception et déformations du « code de Nuremberg » en France », *RDSS*, 2009 ; 4: 673-687.

principes fondamentaux applicables à toute forme de recherche médicale et à la recherche médicale au cours d'un traitement. Les recherches médicales doivent impliquer des volontaires informés ayant donné librement leur consentement. Une étude ne doit être réalisée que si l'importance de l'objectif recherché prévaut sur les contraintes et les risques encourus par le sujet, et si le médecin estime que les risques sont correctement évalués et qu'ils peuvent être contrôlés de manière satisfaisante, la recherche devant être interrompue si les risques se révèlent l'emporter sur les bénéfices escomptés ou si des preuves consistantes de résultats positifs et bénéfiques sont apportées. La légitimité d'une recherche médicale sur des êtres humains repose sur le fait que les populations au sein desquelles elle est menée ont des chances réelles de bénéficier des résultats obtenus.

- ➔ **La Déclaration de Manille (1981)** est un projet conjoint de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et du Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales (CIOMS), énonçant les Directives Internationales proposées pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains, qui s'appuient sur la Déclaration universelle des droits de l'Homme et la Déclaration d'Helsinki. Elles ont été révisées à plusieurs reprises.

Le CIOMS, organisation non gouvernementale, a été créé en 1949 par l'OMS et l'Organisation des Nations Unies pour l'Éducation, la Science et la Culture (UNESCO)⁷. Il traite de deux aspects, la sécurité des produits pharmaceutiques et l'éthique dans la recherche médicale. Concernant ce dernier domaine, le CIOMS a également publié en 1991, les Directives Internationales Éthiques pour les Études Épidémiologiques, qui ont été révisées en 2009.

- ➔ Parmi les textes de référence figurent également, par exemple, la Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme (UNESCO, 1995), la Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine du Conseil de l'Europe (1997) et les lignes directrices de l'OMS sur les comités d'éthique (2000)⁸.

Cadre législatif national

Le cadre de la recherche biomédicale en France est défini par la loi n°2004-806 relative à la politique de santé publique du 9 août 2004, complétée par le décret du 26 avril 2006, transposant en droit français la directive européenne de 2001⁹ et remplaçant la loi du 20 décembre 1988 (dite loi Huriet-Sérusclat).

Il faut également prendre en compte la loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique (les états généraux de la bioéthique ont été organisés au premier semestre 2009). Par ailleurs, le traitement des données médicales recueillies est encadré par la Loi Informatique et Libertés.

Le Titre II du Livre 1^{er} du CSP, qui porte sur la protection des personnes en matière de santé, est consacré aux recherches biomédicales (articles L1121-1 à L1126-11).

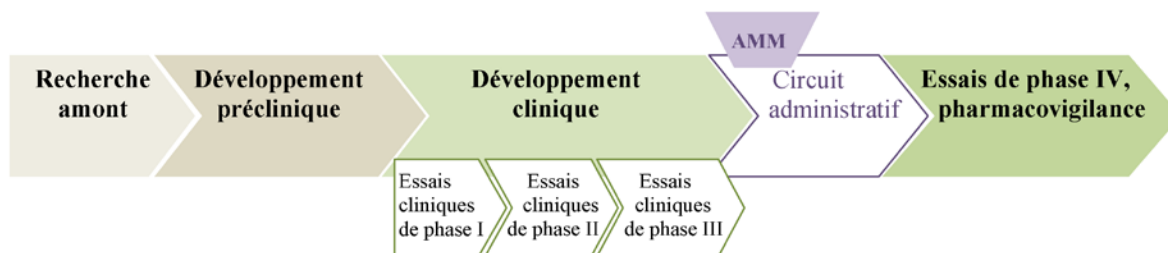
⁷ Vallotton M., « La protection des personnes selon les directives éthiques internationales du CIOMS », *Bulletin des médecins suisses*, 2010 ; 91 (9): 367-369.

⁸ Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research. Geneva: World Medical Agency. 2000.

⁹ Directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

Développement d'un médicament

Dans le cas du développement de contre-mesures médicales, il n'est pas toujours possible de procéder à toutes les étapes rappelées ci-dessous, malgré le développement des tests sur cultures cellulaires et des modèles animaux, ce qui pose des problèmes en termes d'homologation. A titre d'exemple, ce point fut notamment souligné dans le rapport de la douzième réunion du Comité consultatif OMS de la recherche sur le Virus variolique. Il n'est en effet pas possible de réaliser les tests classiques d'efficacité cliniques, le virus de la variole ayant été éradiqué, et il n'est surtout pas envisageable, d'un point de vue éthique, d'effectuer des essais cliniques impliquant des êtres humains afin d'en démontrer l'efficacité.



Développement préclinique

Lors de cette phase, il y a détermination des caractéristiques pharmacologiques, comme la solubilité. Les premières études *in vivo* vont se dérouler chez l'animal. Les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques devront alors être établis. Les données pharmacocinétiques vont permettre de préciser les données concernant l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination¹⁰. Des études sur les interactions médicamenteuses potentielles et l'intervention des cytochromes hépatiques y sont adjointes. La pharmacodynamie a pour but d'établir que la molécule active *in vitro* paraît bien atteindre la cible thérapeutique, en tenant compte de la voie d'administration ainsi que de la durée d'action.

Un autre aspect essentiel des recherches consiste à essayer de déterminer les effets secondaires graves potentiels. La toxicité aiguë liée à l'administration par les différentes voies, mais aussi la toxicité réitérée et chronique doivent être précisées. Les organes et les fonctions atteints sont identifiés. Ces travaux sont menés avec différentes doses. Depuis l'affaire de la Thalidomide, des études doivent obligatoirement être menées sur plusieurs espèces de mammifères, dont au moins un non-rongeur, car la survenue d'effets indésirables peut dépendre de l'espèce animale.

Ces premières étapes dans la vie du médicament ne présentent pas de problème particulier tant au niveau légal qu'éthique, si ce n'est concernant le traitement des animaux de laboratoire. Des méthodes alternatives permettant de limiter l'expérimentation animale sont étudiées et développées¹¹, comme par exemple des tests sur des cultures de cellules

¹⁰ Ces travaux correspondent aux études ADME.

¹¹ En France, un Groupement d'intérêt scientifique (GIS) a été créé sur ce thème. Il réunit notamment le ministère de la Recherche, l'AFSSAPS, l'Institut national de l'environnement et des risques (INERIS), l'Institut

humaines. Si ces méthodes permettent un gain de temps et de finances, elles ne peuvent cependant pas remplacer complètement les études sur les animaux.

Afin de prendre en compte la thématique de l'expérimentation animale, un Comité national de réflexion a été mis en place conjointement par les ministères de la Recherche et de l'Agriculture. Il a notamment élaboré une charte dans le domaine, précisant les principes applicables à l'expérimentation (respect de l'animal, responsabilités individuelle et de l'organisation, obligation de compétence...).

Développement clinique

Si les critères sont jugés satisfaisants, il y aura développement du médicament à proprement parler et les essais cliniques ou thérapeutiques chez l'Homme pourront débuter. A partir de ce moment, quatre grandes phases pourront être discernées, les phases I, II, III et IV. Les trois premières vont se dérouler avant la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché.

Avant l'initiation d'un essai clinique, il faut obtenir un avis favorable du Comité de protection des personnes (CPP), portant sur la validité de la recherche, ainsi qu'une autorisation de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Cette dernière doit être tenue au courant de la survenue d'effets indésirables graves et inattendus pouvant être liés à la recherche, ainsi que de tout évènement pouvant affecter la sécurité des personnes impliquées dans cette recherche. Elle peut prendre à tout moment la décision de la suspendre ou de l'interdire.

A.– Essais cliniques de phase I

Cette phase fait appel à un nombre restreint de volontaires sains. Les paramètres cliniques et biologiques vont être surveillés, afin de détecter une éventuelle altération, et la tolérance approximative du produit va être évaluée. Les propriétés pharmacocinétiques chez l'Homme doivent également être déterminées, afin de savoir si l'utilisation en tant que médicament dans la ou les indications thérapeutiques proposées est envisageable. Les mécanismes d'absorption, distribution, métabolisme et élimination sont étudiés avec précision.

Il y a administration de doses croissantes, avec une analyse de la relation entre la survenue d'effets secondaires et les différentes doses. Le passage à une dose supérieure se fait sur des critères de tolérance clinique.

Cette étape est extrêmement délicate, car elle comporte une part de risque non négligeable, en particulier lorsqu'il s'agit d'une classe pharmaceutique nouvelle. En effet, malgré l'expérimentation animale préalable, la sensibilité aux effets toxiques de la substance peut uniquement être appréciée par extrapolation, avant l'administration à l'Homme.

national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), le Centre national de la recherche scientifique (CNRS), le groupe Les Entreprises du médicament (LEEM) et la Fondation Ligue française des droits de l'animal (LFDA).

B.– Essais cliniques de phase II

Lors de la phase II, le médicament est administré pour la première fois à un petit nombre de malades volontaires sains. Elle a pour objectif de déterminer la posologie optimale en termes d'efficacité et de tolérance.

Les effets indésirables, les altérations des constantes biologiques, les interactions médicamenteuses et l'influence de pathologies secondaires¹² sont étudiés avec soin. Les contre-indications et précautions d'emploi vont en découler.

C.– Essais cliniques de phase III

Ces essais portent sur un grand nombre de patients (si la prévalence de la maladie le permet). L'efficacité thérapeutique et la sécurité en ce qui concerne l'indication thérapeutique doivent être établies, afin de permettre d'évaluer le ratio bénéfice / risque. Au cours de cette phase, des essais comparatifs, le plus souvent en double insu¹³, permettent de comparer le médicament en développement à un traitement de référence ou, dans certains cas, à un placebo.

D.– Essais de phase IV – Pharmacovigilance

Cette période correspond au suivi du médicament après qu'il ait reçu l'Autorisation de Mise sur le Marché, dans tous les domaines. La pharmacovigilance correspond au recueil des rapports sur les événements indésirables graves et imprévus. En effet, le nombre de patients impliqués dans les études ne permet pas toujours de garantir que tous sont connus, en fonction de la fréquence de survenue (effet de plancher statistique).

Statuts du médicament

Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Dans le cas le plus général, le médicament possède une Autorisation de Mise sur le Marché valable dans le pays. Cette AMM vise une ou plusieurs indications thérapeutiques spécifiques, et correspond à une autorisation de commercialisation et non de prescription. Celle-ci est de la responsabilité du médecin prescripteur et du pharmacien qui délivre la prescription et peut être amené à s'interroger sur celle-ci ou à proposer des équivalents (génériques).

Un dossier d'AMM est rédigé d'après les directives européennes. Il comporte des résultats détaillés de chaque étude. Lors de l'évaluation, la qualité pharmaceutique, l'efficacité et la sécurité seront prises en compte.

En France, la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché est déposée auprès de l'AFSSAPS. Le Directeur Général prendra la décision ultime après avoir pris connaissance de l'avis de la Commission d'Autorisation de mise sur le marché. Mais il est aussi possible de faire une demande dite « centralisée » auprès de l'Agence européenne du médicament, afin que le médicament reçoive une AMM européenne. De même, la

¹² En particulier l'insuffisance rénale et hépatique, l'élimination des médicaments ou produits toxiques se faisant essentiellement au niveau des reins et du foie. Il peut y avoir risque de toxicité par accumulation dans l'organisme.

¹³ Essai clinique au cours duquel ni le patient ni le médecin ne connaissent la nature du produit administré.

procédure de reconnaissance mutuelle donne la possibilité d'étendre une AMM déclarée dans un pays de l'Union Européenne aux autres pays de cette zone.

Si la prescription respecte souvent ce cadre, un prescripteur peut décider d'utiliser un médicament hors AMM¹⁴. Ce choix s'effectue sous sa responsabilité et sous celle du pharmacien dispensateur.

Autorisations temporaire d'utilisations (ATU)

Afin de permettre l'accès à des médicaments ne bénéficiant pas d'AMM, un autre statut a été prévu, l'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU), avec un usage de type « compassionnel ». Cette ATU peut alors être nominative ou de cohorte.

Le cadre général de l'ATU est déterminé par l'article L 5121-12 du Code de la Santé Publique, ainsi que par les articles R 5121-68 et suivants. Il peut être possible d'utiliser des médicaments ne disposant pas d'AMM quand l'intérêt du patient le justifie, c'est-à-dire en cas de pathologies rares ou graves, en l'absence d'alternative thérapeutique disponible avec une AMM en France, et lorsque le ratio bénéfice/risque est considéré comme favorable, c'est-à-dire que leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état actuel des connaissances scientifiques. L'autorisation temporaire d'utilisation constitue donc une dérogation, qui est accordée par l'AFSSAPS à titre exceptionnel et temporaire. Les médicaments concernés peuvent soit posséder une AMM dans un pays étranger, soit être en cours de développement, leur emploi ne relevant alors pas d'un essai clinique, ou être en cours d'évaluation pour l'AMM. Ils ne pourront être dispensés que par les pharmacies d'établissements de santé.

E.- ATU nominative

La demande, concernant un seul patient, identifié par ses initiales, est initiée par le médecin prescripteur, qui engage sa responsabilité et doit apporter une justification à la démarche thérapeutique. Elle est communiquée à l'AFSSAPS par le pharmacien de la Pharmacie de l'établissement de santé. L'AFSSAPS accepte ou non la demande d'ATU, après étude du dossier, en tenant compte de l'état des connaissances scientifiques. Elle est accordée pour la durée du traitement – et ne peut excéder 1 an. Le médecin prescripteur est alors titulaire de l'ATU.

F.- ATU de cohorte

Dans ce cas, la demande d'ATU est effectuée par le titulaire des droits d'exploitation, qui fournit les indications scientifiques disponibles et s'engage à ce qu'il y ait demande d'AMM dans un délai précis. Elle est délivrée pour 1 an, après avis de la Commission d'AMM, pour une ou plusieurs indications. Cette ATU va concerner un ensemble de patients présentant les critères requis, et qui seront traités et suivis d'après les modalités fixées par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. Le stade de développement du médicament est donc avancé, puisque les conditions d'efficacité et de sécurité sont jugées suffisantes. La demande d'inclusion par le médecin prescripteur sera transmise par le pharmacien de l'établissement de santé au titulaire des droits d'exploitation, qui est alors titulaire de l'ATU.

¹⁴ Prescription pour une indication non spécifiée dans le cadre de l'AMM, ou avec un schéma posologique modifié.

Les deux vaccins antivarioliques disponibles en France relèvent de l'ATU de cohorte (Titulaire DGS, avis favorable de la Commission d'AMM le 06 février 2003).

Au cours de la dernière décennie, les travaux de R&D dans le domaine des contre-mesures médicales ont permis de mettre en lumière la nécessité de faire évoluer le cadre réglementaire, afin de tenir compte des contraintes éthiques et pratiques en ce qui concerne les essais cliniques. La question de la responsabilité en cas de survenue d'effets secondaires fait partie des préoccupations, notamment s'il y a administration à grande échelle dans un contexte d'urgence. Il est donc important de considérer la phase de développement puis la procédure d'autorisation. Il faut de plus s'attacher à redéfinir le rapport bénéfices / risques en tenant compte des circonstances particulières qui prévaudraient à la décision d'emploi de ces contre-mesures.

La problématique peut par ailleurs être rapprochée de celle des médicaments orphelins, destinés à traiter des maladies orphelines, dans 80 % des cas d'origine génétique. Les indications thérapeutiques sont limitées à des maladies rares, avec une prévalence très faible. Le marché associé est donc très limité, ce qui, en l'absence de mesures incitatives, constitue un frein au développement de ces thérapies, étant donné les coûts de développement. Un certain nombre de pays ont ainsi adopté des mesures incitatives de natures fiscales et économiques. L'*Orphan Drug Act*, aux États-Unis, qui date du 4 janvier 1983, a servi de modèle pour les autres législations comparables.

Enjeux en matière d'acquisition et / ou de R&D

Coût de la recherche et du développement

Le cas des médicaments

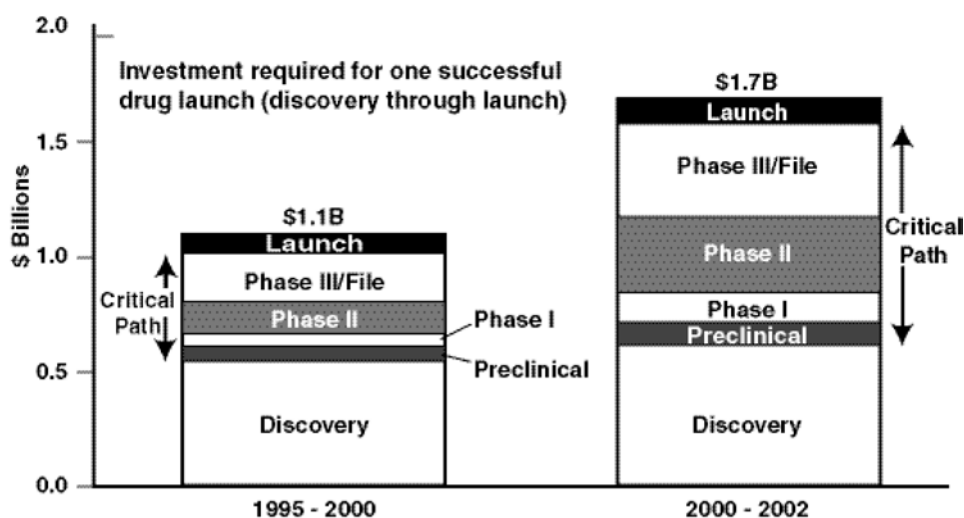
Il existe très peu de données disponibles sur les coûts de recherche et développement des médicaments et vaccins, les firmes pharmaceutiques étant réticentes à communiquer sur ce sujet.

Les chiffres les plus souvent repris sont de 802 millions de dollars pour un médicament, d'après une estimation réalisée en 2000, et de 1,3 milliard de dollars (en 2006) pour un « *blockbuster* », générant plus de 1 milliard de dollars de chiffre d'affaires annuel. Ces chiffres de 802 millions¹⁵ et 1,3 milliard de dollars proviennent des recherches effectuées par le *Tufts Center for the Study of Drug Development* (CSDD), institut en partie financé par le secteur pharmaceutique. Ces évaluations ont été confortées par celles d'Adams et Brantner, en 2006 puis 2010¹⁶. Ces auteurs soulignent néanmoins qu'il peut y avoir des variations importantes, en fonction de la thérapie développée et de la firme pharmaceutique, et qu'il ne faudrait pas utiliser un seul chiffre.

¹⁵ DiMasi J., Hansen R., Grabowski H., « The price of innovation: new estimates of drug development costs », Tufts Center for the Study of Drug Development. 2003

¹⁶ Adams C., Brantner V., « Estimating the cost of new drug development: is it really \$802 million? », *Health Affairs*, 2006;25(2):420-428 ; Adams C., Brantner V., « Spending on new drugs development », *Health Affairs*, 2010;19(2):130-41.

Dans un rapport de 2004, la FDA reprend ainsi des estimations allant de 0,8 à 1,7 milliard de dollars, soulignant que les coûts augmentent alors que le nombre d'entités chimiques arrivant sur le marché stagne¹⁷ :



Source : Cité dans le rapport de la FDA de 2004. Henske G, Singh A. Rebuilding big pharma's business model. *In Vivo, The Business & Medicine Report, Windhover Information*. 2003;21(10).

Ces estimations sont cependant soumises à controverses, et il faut prendre en compte la méthodologie, c'est-à-dire la manière avec laquelle les valeurs ont été calculées et ce qu'elles recouvrent. Il est très difficile de vérifier ces chiffres. Ils ont en effet été déterminés à partir de données transmises par les firmes pharmaceutiques elles-mêmes (les données utilisées par le CSDD sont confidentielles, par exemple), ce qui explique que certains pointent du doigt des conflits d'intérêt et un premier biais évident dans ces études. L'industrie pharmaceutique se fonde sur eux lors d'actions de lobbying pour tenter de faire assouplir les procédures de la FDA. Le coût estimé fait de plus partie des éléments mis en avant dans les débats concernant la durée de protection des brevets et les génériques.

Analysé en 2004 dans un article de la Revue *Prescrire*, le chiffre de 802 millions représente un coût « échecs compris, coûts financiers compris, et avant impôts », et ne concerne que des entités chimiques nouvelles développées entièrement en interne. Il est estimé que les dépenses réelles avant impôts ne représenteraient en réalité que la moitié de cette somme, les coûts réels étant encore divisés par deux après impôts¹⁸. Comme l'étude de la CSDD ne prend en compte que dix médicaments entièrement développés en interne, il y a donc une sous-estimation des financements publics.

Plus récemment, une étude publiée dans *BioSocieties* remet également en cause les chiffres élevés avancés par le CSDD¹⁹. Soulignant également l'origine des données

¹⁷ Deux sources sont citées : Tufts Center for the Study of Drug Development, « Backgrounder: How new drugs move through the development and approval process » ; 2001 et Henske G., Singh A., Rebuilding big pharma's business model. *In Vivo, The Business & Medicine Report, Windhover Information*. 2003;21(10).

¹⁸ Association Mieux Prescrire, « Coût de recherche et développement du médicament : la grande illusion », *La revue Prescrire*, 2004;24(256,supp):885-890.

¹⁹ Light D., Warburton R., « Demythologizing the high costs of pharmaceutical research », *BioSocieties*. 2011;6:35-50.

utilisées, il précise par ailleurs d'autres points litigieux, comme par exemple : l'absence de différenciation entre les différentes classes thérapeutiques ; le fait que les crédits d'impôts ou réductions de taxe n'aient pas été déduits ; les critères d'échantillonnage – l'échantillon étant par ailleurs limité – ne sont pas clairs (quelles firmes ont-elles été sollicitées ?, pourquoi et comment les médicaments ont-ils été sélectionnés ?) ; une exagération de la durée de la phase de R&D ; et il n'est fait mention d'aucune tentative de vérification des données transmises par les firmes pharmaceutiques. De plus, ces chiffres intègrent le coût d'opportunité (ou coût du capital), c'est-à-dire la somme qu'aurait rapporté le capital s'il avait été placé en bourse. Les auteurs du CSDD utilisent pour ce calcul un taux de 11 %, alors que les recommandations de la FDA préconisent d'employer un taux de seulement 3 %.

Une étude de Morgan & al, publiée en 2011, comparant les estimations présentées dans treize articles de langue anglaise, constate ainsi des écarts allant de 92 à 883,6 millions de dollars pour le coût de la R&D pour un médicament qui arrive sur le marché. Si l'estimation inclut les coûts de R&D plus les coûts d'opportunité, cette fourchette va alors de 161 millions de dollars à 1,8 milliard²⁰. Les méthodologies, les sources de données et les périodes étudiées ont une incidence sur ces calculs. Les auteurs concluent donc qu'il n'est pas possible d'utiliser l'une des estimations mentionnées ci-dessus comme étalon et qu'il faudrait plus de transparence sur les données exploitées afin de pouvoir vérifier ces chiffres.

Le cas des vaccins

Les crises sanitaires au cours de la dernière décennie, du SRAS à la pandémie de H1N1, ont mis en lumière la nécessité de pouvoir disposer de capacités de production de vaccins et d'accélérer leur processus de développement.

Or, au cours des dernières décennies, de nombreux groupes pharmaceutiques ont abandonné leurs activités dans le domaine des vaccins, le retour sur investissement étant trop faible par comparaison avec les autres produits pharmaceutiques. Plusieurs facteurs ont contribué à cette tendance²¹. Par exemple, le marché est plus restreint que pour les autres produits²². Les vaccins ne sont administrés qu'un nombre limité de fois par patient, donc génèrent des revenus relativement restreints. En limitant la transmission des maladies, ils sont plus rentables d'un point de vue de santé publique, mais cette dimension ne se traduit pas pour les fournisseurs. Les risques d'échecs à chaque stade de la R&D sont plus importants que pour les autres produits. Enfin, ils sont administrés à des personnes en bonne santé, ce qui implique des exigences réglementaires encore plus élevées, et donc des risques de procès plus élevés.

Comme pour les médicaments, les coûts de développement, la taille potentielle du marché et les questions de responsabilité représentent des freins. La durée de conservation, et donc la nécessité de renouveler les stocks, est également un facteur à prendre

²⁰ Morgan S., Grootendorst P., Lexchin J., Cunningham C., Greyson D., « The cost of drug development: a systematic review », *Health Policy*, 2011;100:4-17.

²¹ Matheny J., Mair M., Mulcahy A., Bradley T., Incentives for biodefense countermeasure development, « Biosecurity and Bioterrorism : Biodefense Strategy, Practice, and Science », 2007;5(3):228-239.

²² Offit P., « Why are pharmaceutical companies gradually abandoning vaccines? », *Health Aff.* 2005;24(3):622-30.

en considération. Les délais pour obtenir des contrats peuvent par ailleurs contribuer à fragiliser les firmes pharmaceutiques impliquées²³.

Le développement d'un vaccin, du concept jusqu'à l'obtention d'une licence, dure en général entre 12 et 15 ans. En 2004, les coûts de R&D étaient estimés entre 500 millions et 1 milliard de dollars²⁴, plus de 75 % pouvant être imputés à des échecs lors de la phase de développement. Outre les coûts de R&D, il faut également prendre en compte les investissements nécessaires pour les sites de production. Il est par ailleurs considéré qu'une partie de ces coûts sont fixes, ne dépendant pas du nombre de doses vendues²⁵. Il n'est donc pas possible de raisonner en termes d'économie d'échelle.

Comme précédemment, les approches *in silico* ouvrent de nouvelles perspectives (voir ci-après)²⁶. Les progrès en matière de séquençage génétique et de « vaccinologie inverse » permettent d'obtenir une mise au point beaucoup plus rapide et performante, à partir de l'analyse informatique de la séquence complète du génome des agents pathogènes. Ces techniques présentent donc à la fois un intérêt scientifique et économique.

Évolution de la recherche pharmaceutique et conséquences pour le développement des contre-mesures thérapeutiques

La recherche et le développement de contre-mesures médicales présentent le plus souvent un intérêt relativement faible pour les firmes pharmaceutiques, à cause du marché potentiel limité et surtout en l'absence de mesures incitatives. L'augmentation des coûts de R&D, l'incertitude quant au retour sur investissement et l'augmentation des taux d'attrition sont mis en avant pour expliquer les difficultés rencontrées pour les investissements en faveur de l'innovation thérapeutique ou du développement de thérapies contre des maladies à la très faible prévalence ou probabilité d'occurrence.

Ce constat a conduit la FDA à mettre en place la « *Critical Path Initiative* »²⁷, destinée à réduire à la fois la durée et le coût du développement des médicaments, en s'appuyant sur les innovations scientifiques et sans affecter l'efficacité et la sécurité des médicaments développés²⁸. Parmi les avancées scientifiques identifiées comme pouvant améliorer le processus figurent le développement de nouveaux modèles animaux, la mise au point de biomarqueurs, l'exploitation de la génomique, ou encore d'outils bioinformatiques et statistiques.

L'Agence européenne du médicament (EMA) a également pris en compte les enjeux auxquels le secteur pharmaceutique est confronté au travers la publication, en 2005, de

²³ Poland G., Jacobson R., Tilburt J., Nichol K., « The social, political, and economical aspects of biodefense », *Vaccine*, 2009;5(27 suppl.):D23-D27.

²⁴ Muzumdar J., Cline R., « Vaccine supply, demand, and a policy: a primer », *J Am Pharm Assoc.* 2003. 49(4):87-99 et Sloan F., Berman S., Rosenbaum S., Chalk R., Giffin R., « The Fragility of the U.S. Vaccine Supply », *The New England Journal of Medicine*, 351.23(2004): 2443.

²⁵ Salinsky E., Warble C., « The Vaccine Industry: Does It Need a Shot in the Arm? », *National Health Policy Forum*, 2006;25: 14. 60 % des coûts seraient fixes.

²⁶ Davies M., Flower D., « Harnessing bioinformatics to discover new vaccines », *Drug Discovery Today*, 2007;12(9-10):389-395.

²⁷ <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/default.htm>

²⁸ Mahajan R., Gupta K., « Food and drug administration's critical path initiative and innovations in drug development paradigm: challenges, progress and controversies », *J Pharm Bioallied Sci.* 2010;2(4):307-313.

la « *The European Medicines Agency Road Map to 2010: Preparing the Ground for the Future* »²⁹, suivie de la « *Road map to 2015* »³⁰.

La recherche pharmaceutique est par ailleurs marquée par deux phénomènes : d'une part une diminution attendue des investissements et du temps consacrés à la recherche, et d'autre part une tendance à l'externalisation de certaines activités de R&D. Il est plus difficile d'envisager actuellement les conséquences de cette deuxième tendance. Les firmes pharmaceutiques procéderaient également plus à l'acquisition de licences extérieures (« *in-licensing* »). Cette approche, déjà initiée par certaines firmes, est ailleurs préconisée dans un rapport du *Morgan Stanley Research Europe* de 2010 par exemple³¹. Elle permettrait d'accroître le retour sur investissement de la R&D et d'augmenter le nombre de médicaments atteignant le stade de la mise sur le marché. Il s'agirait en effet de réduire l'implication avant la phase III, en particulier dans les phases IIa et IIb du cycle de développement. Dans ce modèle, une partie des activités de recherche est donc confiée à des sociétés de recherche sous contrats (*Contract Research organizations* ou CRO) ou délocalisée vers des centres de recherche de pays émergents, les firmes pharmaceutiques se focalisant du coup plus sur la recherche translationnelle et la commercialisation.

Médicaments : comment améliorer le processus de R&D ?

Dans ce contexte, plusieurs axes d'efforts ont été identifiés afin de favoriser l'innovation et diminuer les coûts de R&D³² :

- ➔ Une plus grande utilisation des outils bioinformatiques permettant de modéliser, et donc de réduire la durée de la phase de développement clinique ;
- ➔ Une amélioration des connaissances sur les mécanismes de fonctionnement du corps humain au niveau moléculaire ;
- ➔ Une amélioration des connaissances en matière de physiopathologie des maladies ;
- ➔ Une collaboration accrue entre les différents acteurs impliqués dans ce processus : autorités publiques, incluant les autorités de régulation, acteurs académiques, firmes industrielles et personnels de santé.

Le cabinet d'audit, de conseil et d'expertise comptable PriceWaterhouseCoopers, premier de son secteur au niveau mondial, a lancé une série de publications sur les nécessaires évolutions dans le secteur pharmaceutique. La R&D dans le domaine pharmaceutique à l'horizon 2020 pourrait ainsi suivre le schéma suivant³³ :

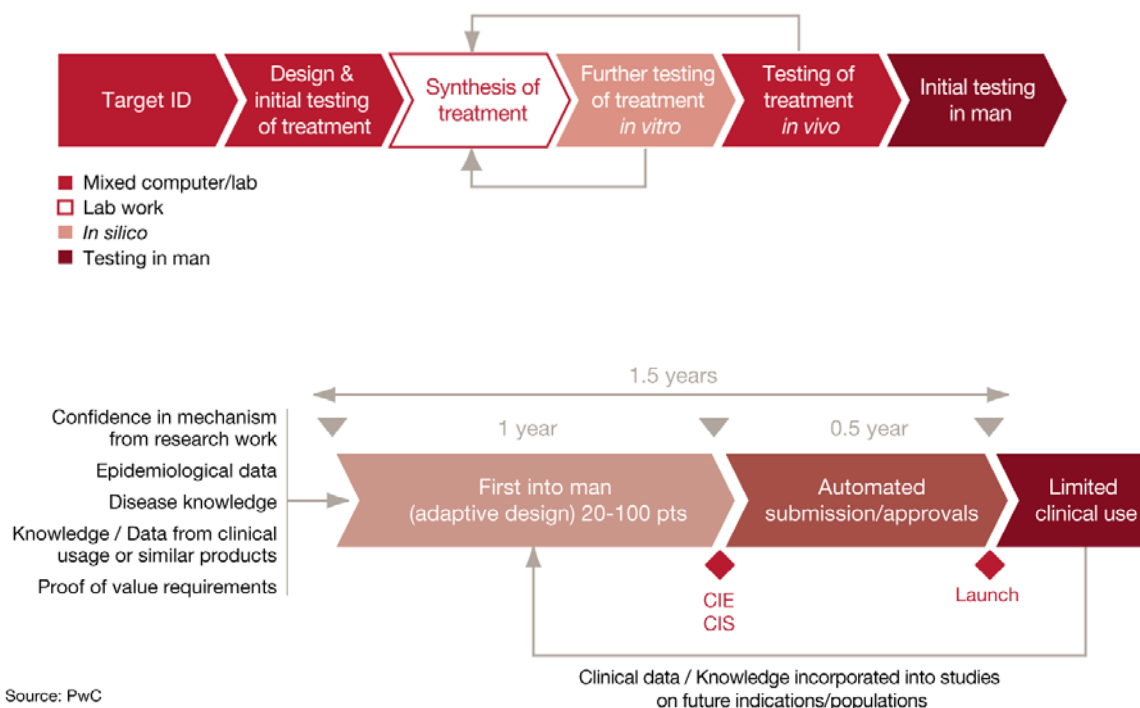
²⁹ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500005100.pdf

³⁰ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500101373.pdf

³¹ Morgan Stanley Research Europe, *Pharmaceuticals: Exit Research and Create Value*, 2010.

³² PriceWaterhouseCoopers, *Pharma 2020: Virtual R&D – Which path will you take?*, 2008.

³³ PriceWaterhouseCoopers, *Introducing the Pharma 2020 Series*, 2011.



Source: PwC

L'utilisation de modèles animaux, par ailleurs importante, n'est pas suffisante pour déterminer l'efficacité thérapeutique chez l'homme, car il peut y avoir des difficultés d'extrapolation. Il faut donc pouvoir également s'appuyer sur d'autres outils, comme la modélisation et la simulation informatique et l'emploi de modèle *in vitro* afin d'évaluer l'efficacité³⁴.

G.– Recherche *in silico*

Les outils bioinformatiques jouent un rôle important pour la recherche biomédicale et la mise au point de nouveaux traitements, rôle amené à s'amplifier. La chimie computationnelle (ou chimie numérique) peut ainsi permettre d'améliorer la phase de découverte³⁵. Elle fait appel à la simulation par modélisation numérique, donc à des codes de calcul. Il est possible d'analyser et prédire la structure tridimensionnelle des molécules, ainsi que leurs propriétés. Ces méthodes permettent d'identifier et concevoir des candidats en fonction des cibles thérapeutiques et donc d'étudier les interactions entre différents systèmes chimiques.

H.– Mise en œuvre de méthodes adaptatives

Une autre voie proposée, particulièrement adaptée pour le cas des maladies rares et qui s'inscrit également dans la perspective d'une médecine personnalisée, est de continuer à développer l'utilisation de méthodes adaptatives (prospectives, *ad hoc* ou rétrospectives), flexibles et efficaces, pour les essais cliniques et le développement. Alors que dans les

³⁴ Worek F., Aurbek N., Herkert N., John H., Eddleston M., Eyer P., Thiermann P., « Evaluation of medical countermeasures against organophosphorus compounds: the value of experimental data and computer simulations », *Chemical-Biological Interactions*, 2009;187(1-3):259-264.

³⁵ Clark M., Meshkat S., Talbot G., Konteatis Z., Ludington J., Zou J., Freedman S., Wiseman J., « Developing technologies in biodefense: computational drug design », *Drug Development Research*. 2009;70(4):279-287.

essais cliniques plus classiques des hypothèses sur les propriétés du traitement à tester sont formulées *a priori*, il n'existe pas toujours assez de données pour pouvoir le faire. Les essais adaptatifs peuvent permettre de dépasser ce problème³⁶. Il convient néanmoins à chaque fois d'évaluer leur intérêt par rapport à un essai classique.

Il devient ainsi possible de modifier le protocole et/ou les paramètres statistiques d'essais cliniques en cours, sans affecter la validité et l'intégrité de l'essai. Cette approche peut permettre de réduire la durée du développement et d'augmenter la probabilité de succès, sans compromettre la sécurité et l'efficacité et tout en permettant d'identifier les meilleurs bénéfices cliniques avec un nombre limité de sujets³⁷. Elle est aussi plus exigeante d'un point de vue logistique et de planification.

Il existe différents types d'essais adaptatifs. Les essais séquentiels par groupe, les plus fréquents, permettent l'arrêt précoce d'un essai en fonction des résultats intermédiaires, que l'efficacité apparaisse supérieure ou bien inférieure à ce qui était attendu. Il est également possible de mettre en place des essais combinés de phase II/III, de procéder à une randomisation adaptative à partir des résultats intermédiaires, d'adapter la taille de l'échantillon, d'ajuster par réévaluation continue la dose, d'adapter le déroulement de l'essai à partir de l'utilisation de biomarqueurs, de sélectionner les bras de traitement efficaces ou encore d'adapter le recrutement des patients incorporés dans l'essai (en maintenant dans un premier temps un échantillon de taille réduite avant d'accélérer le recrutement après avoir procédé aux adaptations).

Il faut cependant prendre en compte les risques de biais. Par ailleurs, une évaluation de la faisabilité et des conséquences des adaptations est primordiale. Il faut en particulier éviter les risques d'erreurs de type I, aboutissant à conclure de façon erronée qu'un traitement est efficace. L'EMA a ainsi publié des directives encadrant les essais adaptatifs, afin que leurs résultats puissent être considérés comme valides.

1.- Microdosage

Une autre approche consiste à avoir recours au microdosage. Cette technique consiste à administrer des doses extrêmement faibles aux participants impliqués dans un essai, afin d'étudier comment la substance se comporte dans l'organisme. Ces très faibles doses ne vont pas produire d'effets pharmacologiques ou indésirables, mais vont permettre d'étudier les propriétés pharmacocinétiques. Ces techniques peuvent ainsi contribuer à la décision de poursuivre ou d'abandonner les recherches, et ainsi de diminuer le nombre d'expérimentations animales³⁸.

³⁶ Schuller J., « L'essai adaptatif en recherche Clinique », *Forum Med Suisse*, 2011;11(16-17) :296-299.

³⁷ Chow S., Chang M., « Adaptive design methods in clinical trials – a review », *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2008;3(11).

³⁸ Langley J., Farnaud S., « Microdosing: Safer clinical trials and fewer animal tests », *Biosanalysis*, 2010;2(3):393-395.

Un exemple : les États-Unis

Il est intéressant de s'attacher à développer le cas des États-Unis pour deux raisons. D'une part, les réflexions sur l'évolution du cadre réglementaire et sur les enjeux liés au développement des contre-mesures médicales ont été particulièrement poussées outre-Atlantique. D'autre part, les forces armées américaines disposent, comme la France, de capacités propres de développement de contre-mesures médicales, par comparaison avec les autres pays membres de l'OTAN.

Il faut toutefois prendre en compte que les immunisations décidées par le commandement sont obligatoires pour les militaires américains, ce qui n'est pas forcément le cas dans un certain nombre de pays européens, comme le Royaume-Uni.

Forces armées et utilisation d'un produit pharmaceutique dans un cadre d'exception

Il faut noter que des essais cliniques chez l'homme ont eu lieu en vue d'obtenir des données pour les études d'efficacité au cours de la Guerre froide. *L'US Army Medical Unit* a ainsi conduit de 1954 à 1973 un programme de recherche biomédicale, appelé « *Operation Whitecoat* », au cours duquel les sujets impliqués, principalement des adventistes du 7^{ème} jour, étaient exposés à des agents pathogènes. Les protocoles de recherche devaient respecter les règles édictées par le Code de Nuremberg et être approuvés par un comité chargé d'évaluer les aspects éthiques et scientifiques³⁹. Les participants devaient fournir un consentement éclairé. Il n'y aurait pas eu de victimes ou de lésions à long terme répertoriés chez les volontaires. Ce programme a été suivi du *Medical Research Volunteer Subject program*.

Les recherches poursuivies par l'armée américaine et impliquant des êtres humains n'ont cependant pas toutes intégré la dimension éthique, comme par exemple celles ayant porté sur le LSD.

Le Code de Nuremberg, mentionné ci-dessus, définit les règles éthiques devant être respectées dans le cadre de recherches mettant en jeu des être humains. Le point 5 – « *Aucun essai ne devra être entrepris, s'il comporte un risque de mort ou d'infirmité sauf peut-être si les médecins eux-mêmes participent à l'essai* » – n'a pas été repris dans le *Wilson Memorandum* de 1953 et dans les directives et réglementations ultérieures, au motif qu'il est dangereux de risquer que la personne disposant des connaissances permettant d'assurer la sécurité des participants soit elle-même affectée.

Statut des contre-mesures médicales

Envisager l'administration à grande échelle de médicaments n'ayant pas fait l'objet d'un cycle d'étude complet, dans un cadre militaire, a considérablement modifié la donne. En effet, certains traitements étaient déjà disponibles dans le cadre du protocole

³⁹ Hay A., « A magic sword or a big itch: an historical look at the United States biological weapons programme », *Medicine, Conflict and Survival*. 1999;15(3):215-234.

IND (*Investigational New drugs*) existant, qui permet une utilisation avant la fin de la phase de développement, sous certaines conditions et surtout après obtention de l'accord éclairé du patient⁴⁰. Le Département de la Défense américain a demandé des exceptions et négocié des *Memoranda of Understanding* (MOU) en 1964, 1974 et 1987. En effet, il était confronté à un véritable dilemme : soit risquer de mettre en danger la santé de sujets humains afin de réaliser des essais cliniques, soit ne pas pouvoir procéder à l'administration de contre-mesures en l'absence de données documentant l'efficacité clinique chez l'homme⁴¹.

The « Interim Rule »

Les problèmes éthiques et l'inadéquation du MOU de 1987 sont apparus évidents en 1990, lors de la première guerre du Golfe, quand il a fallu envisager les moyens de protection des troupes projetées, dans un contexte de menace biologique et chimique (Opération *Desert Shield*). La *Food and Drug Administration* (FDA) a alors été amenée à autoriser successivement plusieurs procédures s'appliquant à ces cas d'exception.

Or ces dispositions se sont avérées incompatibles avec la réalité du terrain. Les protocoles d'administration existants n'étaient pas adaptés contre des agents chimiques ou biologiques « militarisés ». Par ailleurs, il n'était pas légal d'avoir recours de façon systématique à ce protocole d'exception, en dehors de la recherche clinique (par comparaison avec une utilisation isolée). Or l'emploi lors d'un conflit armé ne peut bien évidemment pas être assimilé à de la recherche. Enfin, la qualification d'« *investigational* » employée alors pouvait susciter la défiance des personnes.

Le consentement éclairé fait partie des principes fondamentaux définis par le Code de Nuremberg (ne s'appliquant en fait pas à un emploi préventif par les forces armées). Il a semblé difficilement envisageable d'obtenir le consentement éclairé des militaires engagés dans un conflit, pourtant requis avec le protocole IND, notamment à cause de la lourdeur administrative d'un tel procédé, sans compter qu'il pouvait également être considéré que la liberté de choix n'est que relative si un ordre est par ailleurs émis par le commandement dans ce type de circonstances – ce qui contrevient au principe même du protocole IND.

Afin de prendre en considération l'impossibilité de procéder au recueil de ce consentement pour chaque militaire, le Département de la Défense a demandé une exonération, en arguant du fait que le refus de consentement représentait un danger tant pour la santé des militaires eux-mêmes que pour le maintien de la capacité opérationnelle. Il a également fait valoir que, dans le cas du vaccin contre le botulisme, il s'agissait d'une mesure de protection et non d'un essai clinique sur les personnels militaires.

La FDA a répondu à cette demande par l'« *Interim Rule* », qui s'appliquait au contexte « *d'opérations militaires spécifiques impliquant le combat ou la menace immédiate* ». L'autorisation pouvait être accordée pour un produit spécifique pour une durée d'un an, renouvelable à la demande du DoD.

⁴⁰ D'après les FDA Kefauver-Harris Drug Amendments de 1962.

⁴¹ Stephenson J., Anderson A., *Ethical and legal dilemmas in biodefense research*, in *Textbook of Military Medicine, Medical Aspect of Biological Warfare*. Department of Defense, Office of the Surgeon General, U.S. Army, Borden Institute. 2007.

Deux produits ont été concernés par cette procédure, le bromure de pyridostigmine, prétraitement contre les effets des neurotoxiques organophosphorés, et un vaccin antituberculeux. Ce dernier n'a été administré que sur une base volontaire, ne remettant pas en cause le dispositif de l'« *Interim Rule* ». Concernant l'administration de la pyridostigmine, un certain nombre de problèmes ont été identifiés : une mauvaise information des militaires sur les modalités d'utilisation, une mauvaise traçabilité des personnes ayant pris le médicament ou des circonstances de prise. La procédure a été abandonnée en 1999, le Président étant dès lors le seul ayant l'autorité de décider d'une exonération quant au principe du consentement éclairé⁴².

Le rapport bénéfices / risques, dans le contexte spécifique de la guerre du Golfe, a intégré le fait que les personnes faisaient parties d'un ensemble et a pris en compte les objectifs de la mission. Le refus d'administration ou de prise du traitement, qui peut se traduire par l'incapacitation voire le décès, est en effet susceptible d'avoir un impact sur la capacité à réaliser la mission et de mettre en danger les autres personnels⁴³. En adoptant la même logique, il faut à l'inverse pouvoir avoir suffisamment de garanties sur la sécurité et l'efficacité du produit administré.

L'« *Interim Rule* », en créant une dichotomie entre procédures applicables aux militaires et aux civils, a fait l'objet de critiques, la légitimité de la décision du Département de la Défense sur l'emploi de la pyridostigmine ayant été mise en cause. La question du consentement éclairé fut centrale dans les débats. Elle était associée au respect de la dignité humaine, le patient devant conserver la liberté de son choix après avoir été dûment informé⁴⁴. Cet épisode a posé la question de savoir si les circonstances exceptionnelles pouvaient servir à justifier la privation d'une partie des libertés constitutionnelles. Quand la santé publique est en jeu, il n'est en effet pas toujours évident de trouver un équilibre entre libertés individuelles et intérêt collectif. Cette problématique peut d'ailleurs être transposée à la population civile, quand il devient nécessaire d'imposer des mesures, comme l'isolement ou la quarantaine, afin d'éviter la propagation d'une épidémie.

The « Animal Rule »

Connu sous l'appellation d'« *Animal Efficacy Rule* » (ou « *Animal Rule* »), ce règlement est exposé dans les parties 314 (médicaments) et 601 (produits d'origine biologique) du titre 21 du *Code of Federal Regulation* (CFR). Il est entré en vigueur le 30 juin 2002, avec la parution du *Public Health Security and Bioterrorism Preparedness and Response Act of 2002* (ou *Bioterrorism Act*). Il prévoit la possibilité d'accélérer les procédures concernant certaines contre-mesures médicales (*Fast Track*).

Il est désormais possible d'accepter les résultats de l'expérimentation animale, associés aux autres informations disponibles, comme critère d'efficacité chez l'Homme. Cependant la sécurité et les données pharmacocinétiques doivent toujours être évaluées par des

⁴² D'après l'*Executive Order 13139* et le *Strom Thurmond National Defense Authorization Act of 1999*. Certains ont cependant défendu que ce pouvoir du Président était en contradiction avec d'autres réglementations relatives à la participation des militaires à des recherches biomédicales. De plus, une exonération accordée par le Président doit être publiée au *Federal Register*, ce qui est incompatible avec la confidentialité requise.

⁴³ Annas G., « Protecting soldiers from friendly fire: the consent requirement for using investigational drugs and vaccines in combat », *American Journal of Law and Medicine*, 1998;24 (2 et 3):245-260.

⁴⁴ Bijl (de) N., « The legal protection of test subjects in clinical trials of medicinal products for human use in the European Union », *Med Law*, 2004; 23:1-7.

études cliniques. Le fabricant doit de plus continuer à effectuer des études après que le médicament ait été approuvé sous l'« *Animal Rule* ». Les critères suivants doivent ainsi être réunis :

- 1/ Il n'est pas éthique d'exposer intentionnellement des êtres humains sains à des substances toxiques et donc les études d'efficacité sur l'être humain sont interdites ;
- 2/ Il n'est pas possible de réaliser des études sur un produit après une exposition accidentelle ou hostile à des substances toxiques ;
- 3/ Le produit ne peut pas être approuvé par l'une des procédures standards de la FDA ;
- 4/ L'effet pathogène de la substance toxique et l'effet physiologique du produit sont suffisamment bien connus ;
- 5/ L'effet curatif ou prophylactique recherché est démontré chez de multiples espèces animales qui sont susceptibles de permettre de prédire la réponse chez l'être humain, ou chez une espèce pouvant servir de modèle pour l'extrapolation à l'être humain ;
- 6/ Il y a une corrélation évidente entre le résultat de l'étude chez l'animal et le bénéfice recherché chez l'être humain (par exemple, en termes de survie ou de meilleure prévention de la morbidité) ;
- 7/ Il existe des données sur la cinétique, la pharmacodynamie, ou tout autre aspect du produit permettant de déterminer la posologie efficace chez l'être humain.

Ce dispositif doit rester une procédure d'exception, applicable uniquement s'il n'y a pas de validation possible par un autre moyen, mais qui a néanmoins l'avantage d'encourager la poursuite du développement du médicament et de rendre l'accès à celui-ci plus rapide en cas de besoin.

De plus, même si le cadre est restrictif, l'utilisation du médicament est approuvée par la FDA et ne relève plus d'un protocole de recherche. Le problème du consentement éclairé ne se pose donc plus.

Si ce règlement a le mérite de permettre la mise à disposition de produits pharmaceutiques réservés à une utilisation en cas de crise sanitaire grave, mettant potentiellement en jeu le pronostic vital, il faut néanmoins rester conscient de ses limites.

Comme il n'est pas possible d'effectuer les études cliniques permettant d'évaluer l'efficacité, il est en général indispensable d'utiliser plusieurs modèles animaux, un seul ne permettant le plus souvent pas d'obtenir une bonne corrélation avec l'être humain. Cela pose la question de l'adéquation des modèles animaux et de la capacité à évaluer la pertinence de l'extrapolation. De plus, il faut prévoir la réalisation d'études d'efficacité après la mise sur le marché du produit pharmaceutique et son emploi, par exemple à l'occasion d'une crise de grande ampleur.

Les membres de l'*Alliance for Biosecurity*, regroupant une entité académique et des industriels⁴⁵, ont ainsi soumis trois recommandations afin d'améliorer ce mécanisme⁴⁶ :

- ➔ Ils demandent que les autorités publiques fournissent aux entreprises pharmaceutiques des orientations stratégiques, étant donnée la spécificité inhérente au bioterrorisme. Il peut s'agir par exemple de lignes directrices concernant la modélisation animale, en particulier pour valider le produit pour certains groupes dans la population, comme les enfants ou les personnes âgées, ou donnant des indications pour préparer les études d'efficacité réalisées après la mise sur le marché. Afin de pouvoir comparer les produits développés, il serait utile que les autorités définissent à partir des scénarios envisagés des critères d'exposition devant être utilisés pour les tests.
- ➔ Ils soulignent également qu'un travail doit être réalisé, impliquant les autorités sanitaires et les firmes pharmaceutiques, en ce qui concerne la définition de modèles animaux et de méthodes de test spécifiques à chaque menace sanitaire. Il faut en effet développer un consensus scientifique.
- ➔ Enfin, ils souhaitent que la FDA développe et adopte une interprétation commune de l'« *Animal Rule* » au sein de l'agence, comme différents services peuvent être concernés.

Sur une période de neuf ans, seulement deux produits pharmaceutiques, la pyridostigmine et le cyanokit, ont reçu des autorisations pour de nouvelles indications thérapeutiques se fondant sur l'« *Animal rule* »⁴⁷. Aucun produit biologique n'a reçu de licence.

La FDA a toutefois autorisé rapidement une nouvelle indication thérapeutique pour la pyridostigmine, comme prophylaxie contre les effets du soman. Le dossier a été resoumis par l'armée le 3 janvier 2003, suivi d'une série d'amendements. La FDA a donné l'autorisation le 5 février⁴⁸. Ce même dossier avait pourtant été présenté en 1994, dans le cadre d'une *New Drug Application* ou NDA, et refusé au motif qu'il n'était pas possible de conclure qu'il y avait des preuves substantielles de l'efficacité de la pyridostigmine pour cet usage⁴⁹.

Il y a eu des désaccords, notamment concernant le fait de savoir si les exigences de l'« *Animal Rule* » étaient respectées et si les données recueillies chez l'animal permettaient de montrer l'efficacité chez l'homme. Il s'agissait en fait de déterminer si la pathophysiologie des effets protecteurs de la pyridostigmine était suffisamment bien connue et si les effets protecteurs retrouvés chez le singe et le cobaye pouvaient être considérés comme prédisant un effet chez l'homme, car cet effet protecteur n'était pas observé de la même façon chez d'autres espèces animales.

⁴⁵ Les membres de ce groupe sont : Center for Biosecurity of the University of Pittsburg Medical Center, Acambis (GB), Avecia Biotechnology (GB), Cangene (CA), DOR BioPharma (US), Elusys Therapeutics (US), Emergent BioSolutions (US), Human Genome Sciences (US), Iomai Vaccines (US), Pfizer (US), PharmAthene, Batelle Biomedical Research Center (US), Lovelace Respiratory Research Institute (US).

⁴⁶ Kwik Gronwall G., Trent D., Borio L., Brey R., Nagao L. (on behalf of the Alliance for Biosecurity), « The FDA Animal Efficacy Rule and Biodefense », *Nature Biotechnology*, 2007;25:1084-1087.

⁴⁷ Situation en mai 2011.

⁴⁸ Lettre de la FDA statuant sur le cas de la pyridostigmine, 5 février 2003 :

www.fda.gov/downloads/Drugs/EmergencyPreparedness/BioterrorismAndDrugPreparedness/UCM133153.pdf

⁴⁹ http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/20-414_Pyridostigmine%20Bromide_admindocs_P2.pdf

La conclusion du Mémorandum présenté en 2003 par le Dr. R. Temple et justifiant l'autorisation finit par la conclusion suivante⁵⁰ :

IX. Conclusion

For reasons given above, I conclude that the application for PB for use as prophylaxis against the lethal effects of Soman poisoning should be approved under 21 CFR 314 Subpart I (the "animal efficacy rule"). The pathophysiology of the toxic effects of Soman and the protective effects of PB are reasonably well understood and the protective effect of PB, shown in monkeys, guinea pigs, rats, mice, and rabbits (shown in the last 3 species best when their endogenous carboxylesterase is inhibited), can be expected to predict the human response on an important measure, mortality. There is a reasonable basis for the human PB dose of 30 mg t.i.d. Considerable human data indicate that Soman can be given safely.

Le communiqué officiel diffusé précise pour sa part :

« The Food and Drug Administration (FDA) today announced approval of pyridostigmine bromide to increase survival after exposure to Soman "nerve gas" poisoning. The product is approved for combat use by United States military personnel [...].

The "animal efficacy rule" enabled FDA to approve pyridostigmine bromide to increase survival from Soman poisoning despite the impossibility of ethically conducting human studies on the effectiveness of the drug [...] ».

En conclusion, le statut sous lequel la pyridostigmine peut être disponible pour les forces armées a évolué et si elle devait de nouveau être utilisée, la question du consentement éclairé ne se poserait plus. Mais si le cadre réglementaire a évolué, il n'y a pas eu d'évolution concernant les aspects liés à la sécurité et l'efficacité par rapport aux dossiers antérieurs. Des études *a posteriori* font partie des mesures prévues.

Le cyanokit est un antidote administré en cas d'intoxication suspectée ou avérée par l'acide cyanhydrique. Il a reçu en 1996 une autorisation de mise sur le marché en France, à partir d'une étude prospective et de plusieurs études rétrospectives, aucune n'ayant été contre placebo.

Aux États-Unis, le cyanokit a été autorisé sur la base d'une étude contre placebo réalisée sur le chien, afin de répondre aux demandes de la FDA. La FDA s'est ainsi fondée préférentiellement sur une extrapolation à partir d'une étude sur une espèce animale, plutôt qu'à partir d'études chez l'homme mais n'ayant pas été randomisées et en aveugle⁵¹.

Enfin, un anticorps monoclonal contre les effets de la maladie du charbon, le raxibacumab, fait l'objet d'une procédure dans le cadre de l'« *Animal Rule* ». Il est développé dans le cadre d'un contrat avec la *Biomedical Advanced Research and Development Authority* (BARDA) et fait partie des contre-mesures stockées dans le cadre du *Strategic*

⁵⁰ Temple R., Center for Drugs evaluation and Research, FDA. Memorandum, NDA 20-414. 5 février 2003. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/20-414_Pyridostigmine%20Bromide_admindocs_P1.pdf

⁵¹ Aebersold P., « FDA experience with medical countermeasures under the Animal Rule », *Advances in Preventive Medicine*, 2012;2012 (ID 507571).

National Stockpile. La FDA n'a pas encore accordé d'autorisation, mettant en avant des questions concernant la qualité et la fiabilité des données pharmacocinétiques⁵².

BioShield

Le projet *BioShield* a été mis en place en 2004 afin de favoriser le développement de contre-mesures dans le domaine NRBC, partant du constat qu'il fallait inciter les industriels puisque les marchés potentiels n'étaient pas assez attractifs. Au travers de ce programme, 5,6 milliards de dollars ont été alloués pour la période de 2004 à 2013 (années fiscales). La BARDA a été créée par la suite, de même que le poste d'*Assistant Secretary for Preparedness and Response* au *Department of Health*, pour pallier l'insuffisance en ce qui concerne le soutien à la transition entre la recherche et la phase de développement. Étant donné le taux d'échec dans le domaine de la R&D, certaines critiques dénoncent toutefois le fait que des projets qui ne vont pas aboutir sont financés.

BioShield permet de garantir aux industriels que le gouvernement fera l'acquisition de leurs produits, donc qu'il y aura bien un marché.

Le mécanisme de l'IND n'était pas satisfaisant et il fallait une alternative permettant de répondre aux enjeux en matière de contre-mesures médicales. Avec l'« *Emergency Use Authorization* » (EUA), le *Project BioShield Act of 2004* a instauré la possibilité pour la FDA de procéder, en cas d'urgence (pas forcément liée à un acte intentionnel), à une autorisation de produits pharmaceutiques, diagnostics et dispositifs médicaux n'ayant pas d'autorisation ou pour une indication autre(s) que celle(s) figurant dans le cadre de l'autorisation. Le contexte d'urgence doit être caractérisé (par une *Declaration of Emergency*).

La FDA doit pouvoir faire une évaluation du ratio bénéfices / risques. Étant donné le délai très contraint en cas d'urgence, elle recommande aux firmes ayant des candidats médicaments ou vaccins de lui faire parvenir les données dont elles disposent sans attendre la survenue d'une situation de crise. Les personnes amenées à recevoir le traitement doivent être informées des bénéfices escomptés et des risques, et peuvent le refuser. Cette disposition concerne également les militaires, sauf si le Président en décide autrement. Il y a donc obligation d'information, mais il n'est pas nécessaire de suivre la procédure de recueil de consentement éclairé telle qu'elle est prévue dans le cadre de la recherche biomédicale, et donc du protocole IND.

Une EUA a ainsi été délivrée en 2005 pour un vaccin contre la maladie du charbon destiné à la vaccination des forces armées (*Anthrax Vaccine Adsorbed* ou AVA). Fin 2004, une décision de justice avait en effet affirmé que l'emploi de ce vaccin pour la prévention du charbon d'inhalation était un usage non autorisé d'un vaccin par ailleurs autorisé pour d'autres indications thérapeutiques. Le DoD a alors sollicité une EUA, qui a été accordée, avec cependant l'obligation d'informer les militaires et de créer la possi-

⁵² Update to Briefing Package for Anti-Infective Drugs Advisory Committee on Raxibacumab, BLA 125349. 27 octobre 2009.

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM187820.pdf>

bilité pour les personnels de refuser de se soumettre à la vaccination sans que cela n'entraîne de conséquences⁵³. La situation s'est ensuite débloquée fin 2005.

Parmi les problématiques discutées par rapport à l'avenir de *BioShield* figurent en particulier la possibilité de modifier le processus d'acquisition et de développement des contre-mesures, de réorienter les efforts fédéraux afin d'encourager le développement de contre-mesures à large spectre, ou encore la question de savoir comment remplacer les produits pharmaceutiques arrivant à expiration⁵⁴.

⁵³ Nightingale S., Prasher J., Simonson S., « Emergency Use of Authorization (EUA) to enable use of needed products in civilian and military emergencies, United States », *Emerging Infectious Diseases*, 2007;13(7):1046-1051.

⁵⁴ Gottron F., « An examination of US project BioShield – Analysis », *Eurasia Review*, 2 juillet 2011.
<http://www.eurasiareview.com/02072011-an-examination-of-us-project-bioshield-analysis/>

Service de santé des armées et contre-mesures thérapeutiques

La Direction des approvisionnements et des établissements centraux du Service de santé des armées

La Direction des approvisionnements et des établissements centraux du Service de santé des armées (DAECSSA) représente l'organe de direction de la chaîne de ravitaillement sanitaire. Elle procède à l'approvisionnement par des achats de dispositifs médicaux, spécialités pharmaceutiques et matériels techniques. Le Bureau Pharmacie est plus particulièrement en charge de l'acquisition des spécialités pharmaceutiques, ainsi que des réactifs de laboratoire.

Les procédures de passation doivent respecter le Code des marchés publics (appel d'offres, procédures négociées, « marchés passés selon une procédure adaptée », voire procédure de dialogue compétitif). Le plus souvent, on peut distinguer une phase d'expression des besoins, qui se traduit par un cahier des charges, suivie d'une phase de mise en concurrence, puis d'une sélection s'appuyant sur des expertises. Il y a enfin notification au fournisseur. Le choix des fournisseurs doit privilégier la valeur technique des produits, les autres critères pris en compte pouvant être le prix, le coût d'utilisation, ainsi que le délai de livraison⁵⁵.

Une lettre de cadrage envoyée par la DCSSA en janvier 2006 au directeur de la DAECSSA, dans le cadre de la refonte du ravitaillement, confirme la stratégie de demande d'AMM pour les médicaments spécifiques et non spécifiques, car elle représente une « *condition essentielle pour la recherche de débouchés commerciaux vers des parties prenantes extérieures aux armées* »⁵⁶.

Production par la Pharmacie centrale des armées

La Pharmacie centrale des armées (PCA), bénéficiant d'une autorisation d'ouverture de l'AFSSAPS, possède deux statuts : elle est à la fois une pharmacie à usage intérieur (PUI) et un établissement pharmaceutique de fabrication et d'exploitation de médicaments destinés à un usage humain. Elle produit ainsi des médicaments bénéficiant d'une Autorisation de Mise sur le Marché, des préparations hospitalières et des produits officinaux divisés. Elle doit donc respecter les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), ainsi que certains éléments des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL).

Ayant pour mission de répondre aux besoins spécifiques des armées et d'assurer son autonomie, elle doit donc prendre en compte les conditions opérationnelles et le retour d'expérience concernant l'utilisation des médicaments. De plus, même quand une spécialité existe et est disponible, l'industrie pharmaceutique n'a pas toujours la

⁵⁵ Guigon P., Breton D., Favaro P., Mendes-oustric A-C, Clair P., « Expertises techniques conduites dans le cadre des achats nécessaires à la chaîne du ravitaillement sanitaire », *Médecine et armées*, 2005;33(3):257-260.

⁵⁶ Besse Bardot I., Clair P., Graffeuil S., « Évolution du statut réglementaire des médicaments fabriqués par la Pharmacie centrale des armées de 2000 à 2006. Perspectives actuelles », *Médecine et armées*, 2009;37(4):319-324.

capacité de répondre aux besoins du SSA, tant en termes de quantité que de délai d'approvisionnement. Concernant la nécessaire dimension opérationnelle, la PCA a par exemple transmis pour validation opérationnelle à la Section technique de l'armée de terre (STAT) un nouveau conditionnement secondaire pour la pyridostigmine. La PCA doit en outre respecter les dispositions du Code de la santé publique (CSP) et les exigences des autorités de santé compétentes.

Elle contribue par ailleurs aux missions de santé publique. Les actes terroristes en 2001 aux États-Unis ont engendré une réorientation de la stratégie du SSA en ce qui concerne les AMM. Ils ont en effet conduit les autorités de santé publique à demander au SSA d'être en mesure de mettre les contre-mesures médicales fabriquées en interne à la disposition de la population. La participation dans le Plan Pandémie grippale, avec la production de comprimés d'Oseltamivir, ou la fabrication de comprimés d'iode avec un dosage permettant une administration pédiatrique montrent également cet engagement au profit de la santé publique⁵⁷.

Étant données les missions dévolues à la PCA et les demandes des autorités publiques, le choix a été fait de demander des AMM pour les médicaments, incluant les médicaments génériques, comme la doxycycline, fabriqués par la PCA, à chaque fois que c'est possible. Les procédures sont simplifiées pour les dossiers d'AMM concernant des génériques. La spécialité de référence doit être ou avoir été commercialisée en France. Il n'est dans ce cas par exemple pas nécessaire de transmettre des informations portant sur la sécurité et l'efficacité. Par contre, le demandeur doit fournir une étude de bioéquivalence, ainsi que des études de stabilité.

Par ailleurs, lorsque la DAECSSA procède à des appels d'offres, le laboratoire de contrôle de la PCA dispose de la capacité de procéder à des contrôles des articles de conditionnement entrant dans la fabrication des médicaments et peut évaluer la qualité des échantillons fournis⁵⁸. Il faut noter que les prix des différents produits testés ne sont pas communiqués à la PCA lorsqu'elle doit réaliser une expertise.

Lors de l'évaluation d'un dossier d'AMM et de la qualité du médicament, l'AFSSAPS va prendre en compte les conditions spécifiques d'utilisation du médicament et peut demander de procéder à des évaluations complémentaires, sortant du cadre des textes standardisés. Il faut par exemple tenir compte des conditions de température et d'humidité, et d'exposition à la lumière qui vont affecter la conservation et la stabilité. De nombreux théâtres d'opérations sont localisés dans des zones climatiques non tempérées. Des études complémentaires ont ainsi été demandées lors de l'évaluation en 2007 de l'INEUROPE[®], seringue bicompartimentale pour auto-injection, en complément des études relevant des recommandations européennes (ICH Q1A), afin d'étudier l'utilisation en région froide et la conservation dans les conditions d'utilisation avant et après reconstitution⁵⁹.

⁵⁷ *Ibidem*.

⁵⁸ Guigon P., Breton D., Favaro P., Mendes-oustric A-C, Clair P., « Expertises techniques conduites dans le cadre des achats nécessaires à la chaîne du ravitaillement sanitaire », *Médecine et armées*, 2005;33(3):257-260.

⁵⁹ Rousseau J-M., Besse-Bardot I., Franck R., Libert N., Lallement G., Clair P., « Intérêt de la seringue INEUROPE[®] devant une intoxication par un neurotoxique de guerre », *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*, 2009;28(5):482-488.

Étiquetages et conditionnements doivent donc aussi être sélectionnés et adaptés en fonction des modalités d'emploi des médicaments par les armées⁶⁰. Le choix a par exemple été fait de conditionner les médicaments antipaludéens – doxycycline Pharmacie centrale des armées 100 mg, comprimés, et NOPALU[®] – en flacon Polyéthylène haute densité (PEHD), protégeant plus efficacement contre l'humidité que les blisters. Il faut également considérer la facilité et la rapidité d'utilisation, en particulier quand le produit peut devoir être auto-administré par le militaire lui-même, sur le terrain, en urgence. C'est par exemple le cas de l'atropine (sulfate) Pharmacie centrale des armées 2 mg, préparation hospitalière conditionnée dans un dispositif d'auto-injection plastique Uniject.

Les mentions obligatoires devant figurer sur l'étiquetage du conditionnement extérieur ou, dans certains cas, du conditionnement primaire sont précisées par le Code de la santé publique⁶¹. Certaines mentions, validées par l'AFSSAPS, peuvent dépendre d'un usage spécifique, par exemple si les médicaments doivent être utilisés pour un usage militaire ou dans le contexte d'une menace sanitaire grave :

- ➔ Pyridostigmine (comprimés), antidote en cas d'intoxication par les organophosphorés : les mentions « utilisation uniquement militaire » et « à ne prendre que sur instructions des autorités compétentes » figurent sur les blisters et étuis ;
- ➔ Iodure de potassium 65 et 130 mg, antidote : « à prendre sur ordre des autorités compétentes » ;
- ➔ Oseltamivir PG 30 mg (comprimés), antiviral : « ce médicament est destiné à être utilisé uniquement en cas de pandémie grippale ».

Une notice d'information doit également être associée, sauf si toutes les informations figurent sur le conditionnement extérieur ou le conditionnement primaire. Le Directeur général de l'AFSSAPS peut éventuellement accorder des exonérations, soit si le médicament ne doit pas être donné directement au patient, soit quand le médicament est mis à disposition à titre exceptionnel, par exemple en l'absence de spécialité pharmaceutique disposant d'une AMM en France.

La procédure d'AMM et le fait que certaines spécialités soient également destinées à un emploi dans le cadre de santé publique ont conduit la PCA à adopter les nouvelles exigences réglementaires en matière de réalisation de tests de lisibilité et d'identification en braille. Il y a ainsi eu ajout d'informations en braille sur le conditionnement secondaire des comprimés d'iodure de potassium. L'AFSSAPS a par ailleurs demandé un test de lisibilité pour la doxycycline, qui peut être utilisée contre la maladie du charbon (entre autres indications), dans le cadre de l'évaluation du dossier d'AMM, ce qui a eu pour conséquence d'améliorer la lisibilité de l'étiquette-notice en ajoutant des feuillets. Le dosage et la forme pharmaceutique pourraient aussi être indiqués en braille.

La polyvalence de l'établissement dans le domaine des formes injectables et non injectables est assurée grâce à la fabrication de médicaments non spécifiques ou génériques. La PCA dispose également de la capacité de produire des formes lyophilisées. Cet

⁶⁰ Besse-Bardot I., Pejak P., Bardot S., Pech A., « Étiquetage et conditionnements des médicaments de la Pharmacie central des armées : garantir le bon usage et adapter le développement pharmaceutique aux contraintes opérationnelles », *Médecin et armées*, 2011;39(1):71-80.

⁶¹ Article R5121-138 à 142.

établissement de 8 000 m², dont un quart sous atmosphère contrôlée, comprend des lignes de fabrication et de conditionnement, ainsi qu'un laboratoire de contrôle.

Destinataires des produits pharmaceutiques produits par la Pharmacie centrale des armées

Outre pour les armées, la Pharmacie centrale des armées peut être sollicitée par d'autres ministères ou des établissements publics (ex : CEA, EPRUS, hôpitaux publics), de même que par des organismes privés ou semi-privés (ex : AREVA, DCNS, EDF). Les demandes doivent alors passer par la direction des approvisionnements en produits de santé des armées (DAPSA). D'après la politique définie, lorsque l'approvisionnement ne relève pas de conventions, marchés, accords-cadres ou d'instruction, ces demandes seront honorées en fonction d'un certain nombre de critères, à savoir la disponibilité des stocks, l'état de la trésorerie et le niveau de consommation des marchés⁶².

Les contre-mesures médicales (hors instruction) relevant du domaine NRBC et produites par la PCA peuvent ainsi être délivrées aux organismes et entités ci-dessous :

1/ Organisme de la défense :

- ➔ Service médical du Bouchet ;

2/ Organismes étatiques ne dépendant pas du ministère de la Défense mais armés par des personnels militaires :

- ➔ Brigade des sapeurs-pompiers de Paris ;
- ➔ Bataillon des marins-pompiers de Marseille ;
- ➔ Formations militaires rattachées à la Direction de la sécurité civile ;
- ➔ Centre spatial guyanais de Kourou (CSG) ;
- ➔ Groupement de sécurité de l'armement nucléaire de la gendarmerie ;

3/ Autres organismes étatiques et organismes privés ou semi-privés :

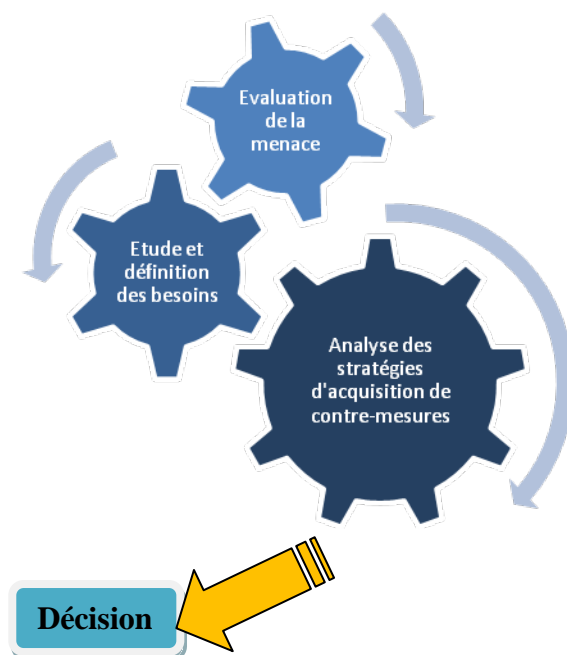
- ➔ EPRUS, selon accords et conventions ;
- ➔ Organismes du CEA ;
- ➔ AREVA ;
- ➔ DCNS (exclusivement pour la pyridostigmine et les auto-injecteurs bi-compartiments, dans le cadre de la maintenance des frégates étrangères) ;
- ➔ EDF, selon accords et conventions ;
- ➔ Hôpitaux-publics ;
- ➔ Institut Laue-Langevin ;
- ➔ Service de santé et de secours médical des services départementaux d'incendie et de secours (SDIS).

⁶² Directive n° 1929/DEF/DCSSA/OSP/PRE relative au traitement des cessions à titre onéreux réalisées par le service de santé des armées, 3 juin 2010 (Bulletin officiel des armées, Edition chronologique n° 30 du 23 juillet 2010).

Le Service de santé des armées a été mis à contribution dans le cadre du Plan Pandémie grippale et l'État a demandé à la Pharmacie centrale des armées de fabriquer des comprimés d'Oseltamivir 30 mg, sécables. Une convention a été signée entre la DCSSA et la direction générale de la santé (DGS). Le stockage national a également été confié au SSA⁶³. Cette démarche a permis à la France de disposer d'une capacité propre de production, sur le territoire national. Le principe actif a été commandé en vrac aux laboratoires Roche, titulaires de l'AMM pour le Tamiflu, qui ont donné des garanties en ce qui concerne la sécurisation des approvisionnements en matières premières. Le procédé de fabrication du principe actif par synthèse a été transmis par les laboratoires Roche à plusieurs entreprises européennes, dont Sanofi en France. Il y a eu simultanément des commandes d'excipients en adéquation avec la quantité de phosphate d'Oseltamivir⁶⁴.

Un essai de bioéquivalence a permis de comparer les comprimés d'Oseltamivir fabriqués par la PCA avec les gélules de Tamiflu des laboratoires Roche. Les comprimés sont également adaptés à l'usage pédiatrique, en raison de leur dosage et de la forme sécable. Le 6 octobre 2009, la PCA a déposé une demande d'AMM pour ces comprimés, à la demande du directeur général de l'AFSSAPS, dans l'indication thérapeutique de « Traitement et prophylaxie de la grippe en cas de pandémie officiellement déclarée ». Une AMM dite dérogatoire a été accordée le 24 novembre 2009. L'utilisation de ce médicament serait encadrée par la loi de santé publique de 2004, introduisant la notion de menace sanitaire grave.

Stratégies d'acquisition de contre-mesures médicales



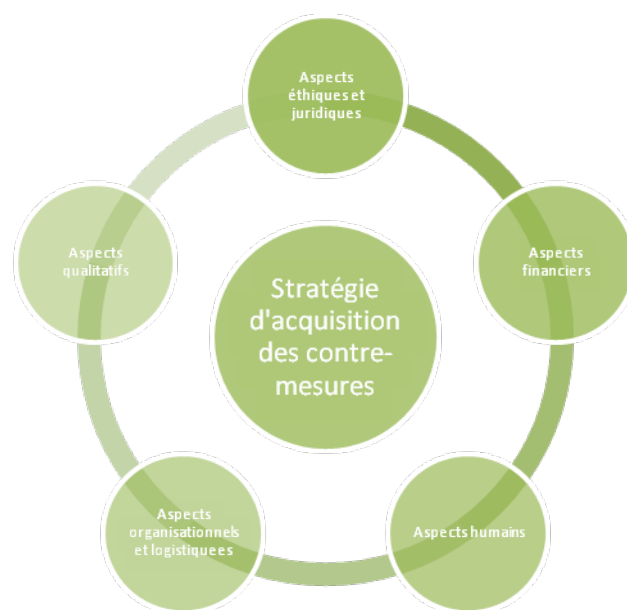
⁶³ Vlaminc J., Rouanet P., Marionnet J., « Coopération des ministères de la Défense et de la Santé pour la gestion des crises », *Médecin et armées*, 2007;35(3):205-208.

⁶⁴ Question n° 85689 de M. Denis Jacquat au ministère de la Santé et des Solidarités. 2006. <http://questions.assemblee-nationale.fr/q12/12-85689QE.htm>

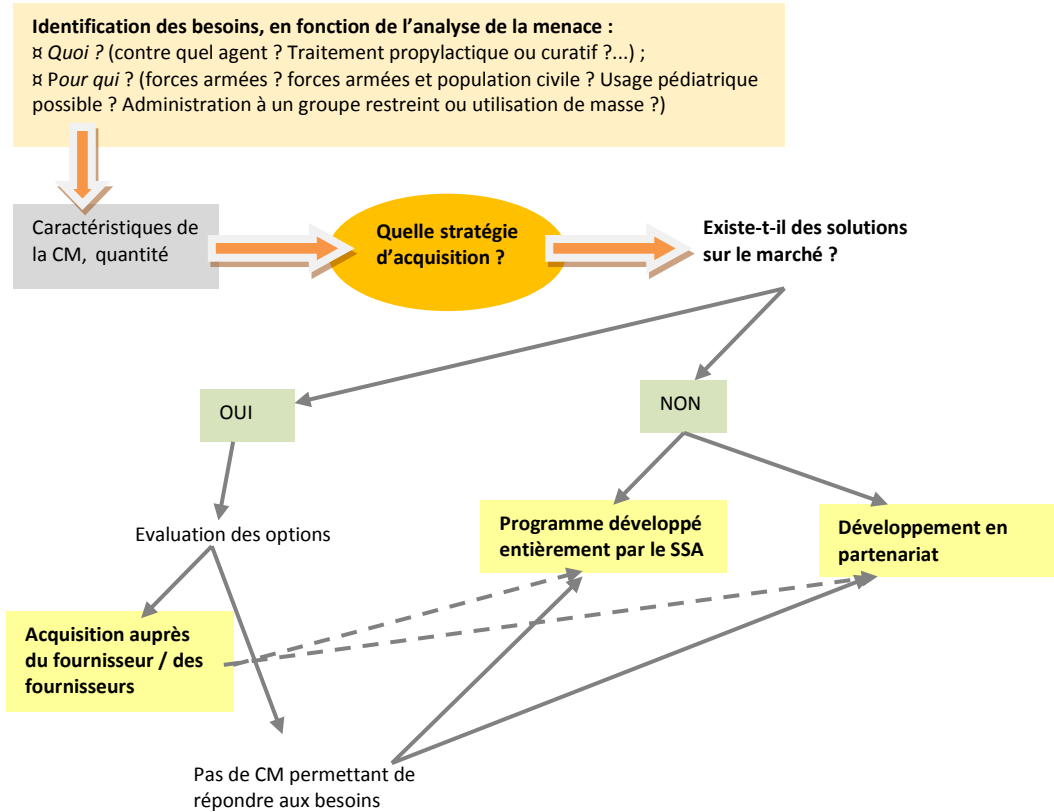
Plusieurs stratégies d'acquisition peuvent être envisagées pour le Service de santé des armées :

- ➔ L'achat de produits pharmaceutiques auprès de fournisseurs ;
- ➔ Le développement et la production de produits pharmaceutiques par le Service de santé des armées (Institut de Recherche Biomédicale des Armées, IRBA, et Pharmacie Centrale des Armées, PCA) ;
- ➔ Collaborations et partenariats entre Service de santé des armées, laboratoires de recherche publics ou privés, et industriels.

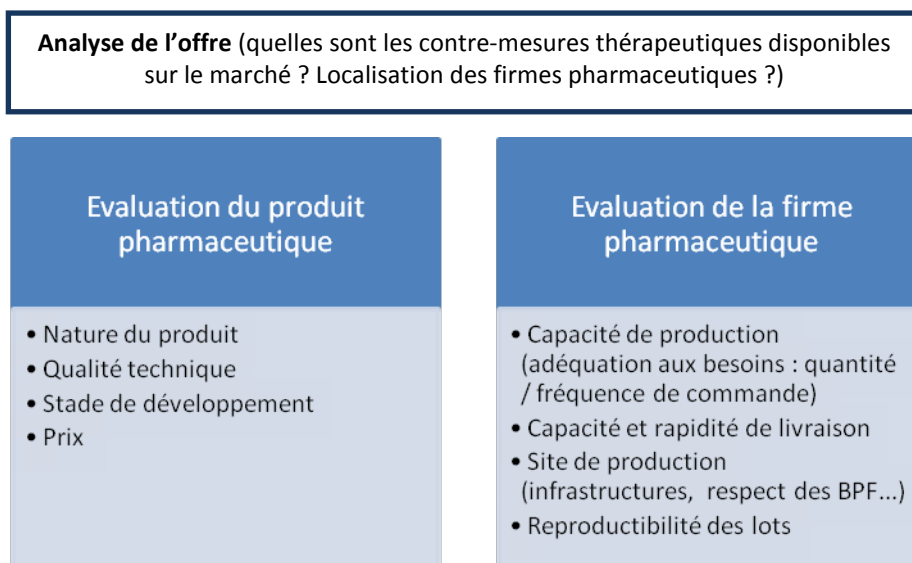
Le choix de la stratégie d'acquisition va dépendre de plusieurs facteurs :



L'une des options est peut être de développer plusieurs traitements qui pourraient être administrés conjointement afin d'augmenter la probabilité d'obtenir des résultats. Les différentes options d'acquisition ne sont pas forcément exclusives.



Acquisition de produits pharmaceutiques auprès de fournisseurs



Cette stratégie d'acquisition repose sur la capacité du fournisseur à garantir la disponibilité et la rapidité des approvisionnements, mais également la qualité et la reproductibilité des lots, ce qui implique d'avoir des capacités de contrôle de cette qualité.

Les possibilités d'approvisionnement peuvent être contraintes, en fonction de la demande et de la capacité de production de l'entreprise. Cette question s'est notamment posée au moment de l'affaire des enveloppes contaminées par des spores de *Bacillus anthracis*, avec la volonté de plusieurs gouvernements de disposer de stocks suffisants d'un antibiotique, la ciprofloxacine, produit par Bayer. Confrontées à une situation d'urgence de grande ampleur, les autorités américaines et canadiennes ont en effet envisagé de produire en masse un générique, en dépit du brevet. Cet épisode a soulevé la question de la législation régissant les brevets et droits de propriété intellectuelle, et en particulier sur la portée de l'accord TRIPS (Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce). Les provisions de cet accord ne sont pas forcément adaptées en cas de crise majeure⁶⁵.

Un exemple plus récent concerne la production de Tamiflu[®], mais les laboratoires Roche ont donné des garanties quant aux approvisionnements et transmis les méthodes de production à d'autres laboratoires. Le choix a, dans ce cas, été de disposer d'une capacité de production nationale de comprimés (voir ci-avant le rôle de la Pharmacie des armées).

Par ailleurs, il faut envisager une discontinuité de l'offre, et ce pour différents motifs :

- ➔ Décision d'arrêt de production et de commercialisation par la firme pharmaceutique (en fonction notamment de la rentabilité et du marché) ;
- ➔ Cessation d'activité de la firme pharmaceutique ;
- ➔ Suspension des activités suite à un incident ou sur décision administrative.

A titre d'exemple, les responsables de Ben Venue (groupe Boehringer Ingelheim), aux États-Unis, ont décidé de suspendre leurs activités de production et de distribution et le redémarrage, qui dépend de la capacité à mettre en œuvre des mesures correctives, n'apparaît pas prévu à court terme. Une inspection conjointe menée par la FDA, l'AFSSAPS et l'Agence britannique en novembre 2011 avait en effet mis en évidence l'incapacité à garantir la stérilité des produits fabriqués étant données les conditions, ainsi qu'un risque de présence de particules d'acier inoxydable dans certains produits. Cette situation implique pour les autorités sanitaires compétentes d'organiser le cas échéant des rappels de lots, mais aussi d'étudier les conséquences pour les patients et structures de soins concernées et de prendre les décisions qui s'imposent (Quelles alternatives thérapeutiques ? Y a-t-il d'autres fournisseurs ?)⁶⁶.

⁶⁵ Oriola T., « Against the plague: exemption of pharmaceutical patent rights as a biosecurity strategy », *Journal of Law, Technology and Policy*, 2007;2007(2):287-301.

D'une part, les autorités américaines ont envisagé les options leur permettant de produire cet antibiotique, par exemple en recourant à une licence obligatoire permettant la fabrication de générique. D'autre part, étant donné le poids du secteur pharmaceutique, les États-Unis restent réticents quant à des mesures qui affaibliraient la protection des droits de propriété intellectuelle et des brevets.

⁶⁶ AFSSAPS. Approvisionnement du marché à la suite de l'arrêt du site de production de médicaments de Ben Venue (USA) – point d'information. 9 décembre 2011.

Pour certaines contre-mesures médicales, par exemples les immunoglobulines, il existe un nombre très limité de firmes ou établissements pharmaceutiques auprès desquels il est possible de s'approvisionner.

Cette approche introduit donc une notion de dépendance.

Développement d'un programme de R&D en vue de l'acquisition de contre-mesures thérapeutiques



Il est possible d'envisager soit un développement en interne par le Service de santé des armées, soit un recours à des partenariats ciblés. Outre les aspects scientifiques et techniques qui doivent être évalués, il faut également tenir compte des ressources humaines et financières qui pourront être allouées.

Les forces armées ont un besoin exprimé dans le domaine de la biodéfense, impliquant l'existence d'activités de recherche portant sur l'amélioration des moyens diagnostiques, thérapeutiques et prophylactiques⁶⁷. Etant donné le panorama de la recherche biomédicale, le nombre restreint de travaux de recherche en France dans ce domaine et l'intérêt limité des firmes pharmaceutiques, les laboratoires de recherche dépendant du ministère de la Défense sont amenés à conserver un rôle important en matière de recherche de biodéfense, le résultat de ces recherches pouvant également bénéficier à la protection de la population civile. La création de l'Institut de recherche biomédicale des armées (IRBA) offre un atout majeur dans ce contexte.

Le développement des partenariats fait partie des solutions, afin de pouvoir capitaliser à partir de la recherche universitaire et du savoir-faire des firmes pharmaceutiques. Etant donnée la nature du marché en ce qui concerne les contre-mesures médicales, la mise en place de partenariats publics-privés permet d'optimiser les résultats mais aussi de partager les risques de R&D⁶⁸. Les partenariats dans le domaine de la biodéfense résultent souvent d'une impulsion des autorités publiques, face aux défaillances du marché. Cette option rejoint la tendance observée de manière plus générale dans le secteur pharmaceutique, avec l'externalisation d'un certain nombre d'activités (voir 3.2.).

Le développement de partenariats permet ainsi de mutualiser les connaissances, les coûts et les risques. Il peut s'agir de partenariats public-privé, mais aussi de partenariats entre différents pays ayant identifié des besoins communs en matière de biodéfense. Les États-Unis, le Royaume-Uni, le Canada et l'Australie sont par exemple associés dans le

⁶⁷ Szinicz L., Worek F., Thiermann H., Kehe K., Eckert S., Eyer P., « Development of antidotes: problems and strategies », *Toxicology*, 2007;233(1-3):23-30.

⁶⁸ OCDE, Biotechnologie et durabilité, « La lutte contre les maladies infectieuses », 2003.

Projet pour les contre-mesures médicales pour les menaces de guerre biologique, permettant l'élaboration et l'acquisition communes de contre-mesures médicales. Dans ce cadre, trois programmes ont été mis en place : sur les vaccins et immunoglobulines antivarioliques, sur un vaccin amélioré contre la peste, et sur un système de contre-mesures médicales contre le botulisme. D'autres initiatives sont prévues.

Il existe déjà au sein du SSA une volonté de développer des partenariats, avec des collaborations en cours par exemple avec l'INSERM ou l'Institut Pasteur. Au-delà des grands instituts et organismes, il est également important de repérer les petites sociétés innovantes, par exemple dans le secteur des biotechnologies ou de la modélisation informatique. La DGA et la DGCIS (Direction Générale de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services du ministère de l'Économie, des Finances et de l'Industrie) financent par exemple en partie un projet de Rhenovia, mené en collaboration avec l'IRBA, dans le cadre du dispositif RAPID (Régime d'Appui aux PME pour une Innovation Duale). Ce projet est destiné à élargir le champ d'application d'une plateforme de biosimulation de neurotoxicité à l'évaluation des conséquences neurobiologiques de l'exposition à des agents neurotoxiques militarisables, afin de développer des contre-mesures médicales plus efficaces.

Conclusion

Alors que le processus de développement et de mise sur le marché des médicaments est extrêmement codifié et surveillé, le contexte exceptionnel d'utilisation de ces molécules va justifier, voire imposer des adaptations de la réglementation. A partir du constat qu'il n'est pas possible de procéder à des essais cliniques chez l'homme permettant de démontrer l'efficacité des candidats médicaments, il faut envisager comment mettre en place une procédure permettant leur emploi en situation d'exception.

En étudiant la problématique des contre-mesures médicales du point de vue réglementaire, il faut veiller à bien identifier deux situations différentes, avec d'un côté la recherche biomédicale, avec la question des essais cliniques, et de l'autre l'autorisation d'utilisation d'un médicament.

La problématique pour les forces armées est spécifique, étant donné les menaces et les risques auxquels leurs personnels peuvent être confrontés et la nécessité de devoir, en conséquence, assurer au mieux la protection des militaires déployés. En cherchant à développer et adapter des procédures et moyens de mettre à disposition les médicaments et vaccins spécifiques qui ne bénéficient pas d'une AMM, il est crucial de ne pas donner l'impression d'un relâchement des exigences en matière de sécurité et efficacité quand le ministère de la Défense est concerné.

Les pistes d'améliorations dans le domaine des contre-mesures médicales vont reposer sur une approche interdisciplinaire. Développer une approche plus intégrée, envisageant les différents axes de recherche qui doivent être investis, doit permettre d'améliorer le processus de développement et d'acquisition des contre-mesures médicales. Ces axes de recherches incluent :

- ⇒ **Agents biologiques et maladies** : amélioration des connaissances dans le domaine des sciences omiques et de la physiopathologie ;
- ⇒ **Contre-mesures médicales** : programmes de R&D ciblés, recherches sur les traitements à large spectre ;

- ⇒ **Essais cliniques – aspects scientifiques et techniques :**
 - Amélioration des connaissances concernant les modèles animaux et l'extrapolation des résultats à l'être humain ;
 - Recherche sur les méthodologies et outils permettant d'accélérer la durée de la R&D (ex : méthodes *in vitro*, outils bioinformatiques, méthodes adaptatives) ;
 - Recherche translationnelle ;
- ⇒ **Essais cliniques – Aspects réglementaires :** recherches sur les améliorations et évolutions réglementaires possibles permettant de mettre à disposition de la population et des forces armées les contre-mesures médicales en cas de nécessité, en se fondant sur les avancées scientifiques et techniques ;
- ⇒ **Administration des contre-mesures médicales :** recherches sur la vectorisation et les systèmes d'administration ciblés (ex : apport des nanotechnologies, administration par voie nasale) ;

Afin de pouvoir développer des stratégies cohérentes, il faut également continuer à rechercher en pratique une meilleure collaboration et un meilleur partage de l'information, afin notamment de limiter les pertes de temps et d'augmenter les probabilités de succès. Il est indispensable de connaître les différents acteurs, leur rôle et leurs compétences en matière d'expression des besoins, de financement, d'activités de R&D et de production :



Enfin, au niveau national, deux évolutions pourraient avoir un impact, difficilement évaluable à l'heure actuelle, sur la recherche biomédicale et le développement de contre-mesures :

➔ Évolution de la réglementation sur les micro-organismes et toxines hautement pathogènes :

Les opérations comportant l'utilisation de micro-organismes et toxines hautement pathogènes (MOT) inscrits sur une liste, en application de l'article L 5139-1 du CSP, sont encadrées par une réglementation spécifique, permettant de prendre en compte les

risques liés à la sécurité et la sûreté biologiques. Les textes réglementaires adoptés en 2001 ont été révisés en 2010,

Toutes les personnes procédant à ces opérations doivent demander une autorisation, en vertu de la loi de 2004, dont le décret d'application a été publié en juin 2010. Les demandes d'autorisation doivent désormais inclure un dossier technique. La période de transition doit s'achever le 30 juin 2012.

Il sera important de suivre l'impact de ces changements réglementaires sur les activités de recherche impliquant des agents pathogènes inscrits sur les listes, puisque figurent parmi eux ceux contre lesquels les forces armées cherchent à acquérir et développer des moyens de protection.

➔ *La réforme du contrôle des médicaments, dans le contexte du scandale du Médiator® :*

L'AFSSAPS va être remplacée par une Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, avec des pouvoirs accrus.

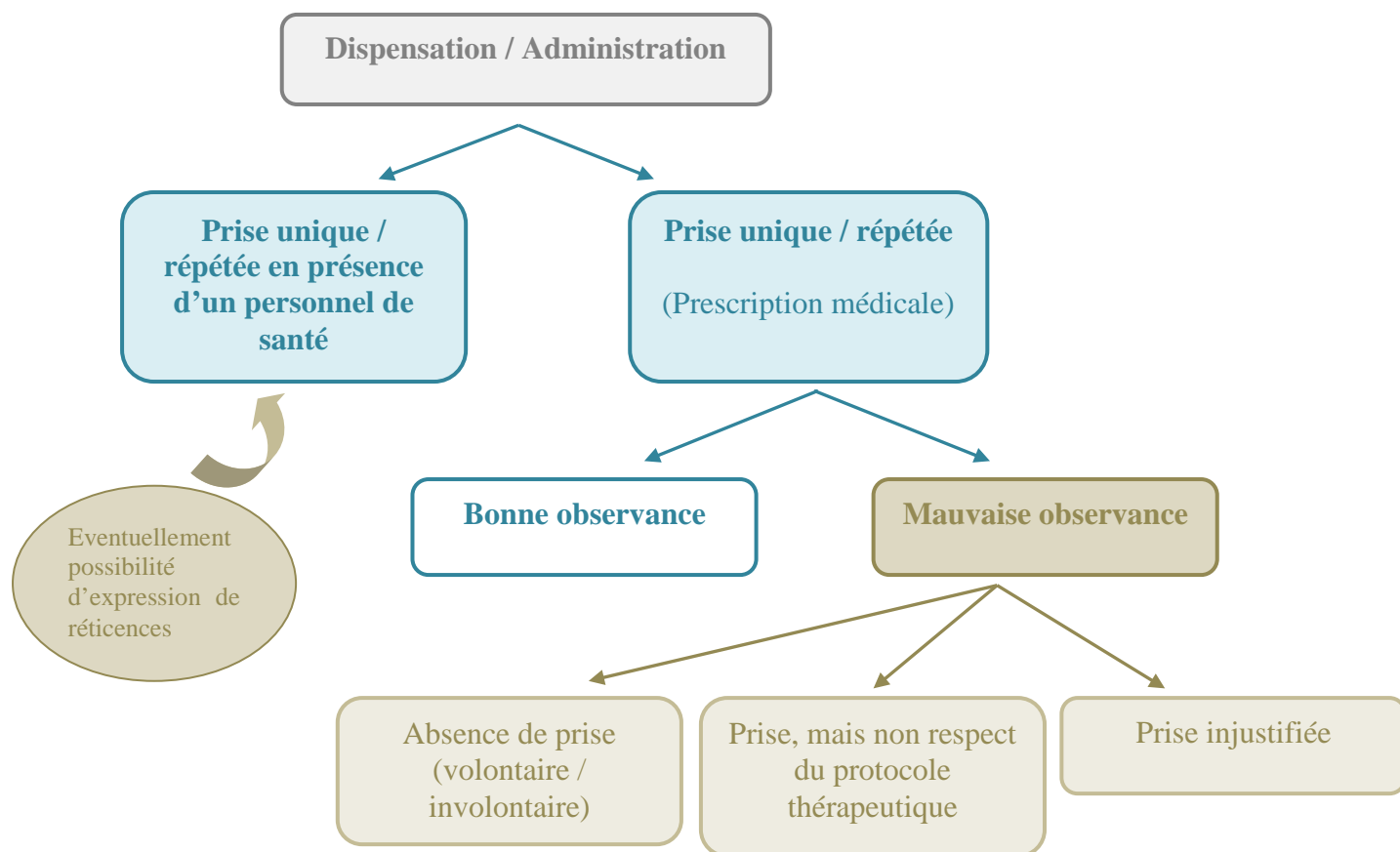
Observance et contre-mesures médicales

L'observance peut être définie comme le niveau de concordance entre les recommandations du médecin et le comportement du patient, principal acteur de son traitement.

La non-observance est un problème thérapeutique qui peut avoir de nombreuses causes, et peut avoir une incidence en termes de morbidité voire de mortalité, et donc, en ce qui concerne les armées avoir un impact sur la capacité opérationnelle. Parmi les causes retrouvées figurent en particulier la personnalité du patient et son mode de vie, le niveau d'information et les préjugés, l'attitude du médecin, le nombre de prises, ou encore la complexité du protocole thérapeutique.

Les problématiques vont différer en fonction de la forme du médicament et du mode d'administration afférent (par exemple, comprimés par voie orale versus vaccin par voie sous-cutanée).

En ce qui concerne un traitement reposant sur l'intervention du sujet lui-même :



Éléments sociologiques relatifs aux médicaments

La consommation ne semble pas être un bon indicateur pour mesurer l'acceptation sociale des médicaments. En effet, les États-Unis, l'un des pays où la consommation est la plus élevée au monde, est probablement celui dans lequel s'expriment avec le plus de violence les critiques à leur encontre⁶⁹. Les conclusions de différentes études, notamment de sociologie, peuvent cependant être mobilisées pour comprendre la relation que les individus, notamment les patients, entretiennent vis-à-vis des produits (et même des praticiens). Pour clarifier la présentation, facteurs d'acceptation et de refus ont été distingués. Mais ces deux ensembles se recoupent empiriquement. Dans une assez large mesure, popularité et scepticisme sont ainsi dialectiquement liés.

Facteurs favorisant l'acceptation

Malgré certaines « affaires » récentes, la perception des Français à l'égard des médicaments demeure extrêmement positive⁷⁰. Les produits sont ainsi généralement associés à des termes positifs (soulagement, guérison...). Mais nos compatriotes sont également conscients qu'il s'agit de substances qui peuvent se révéler dangereuses.

⁶⁹ Vuckovic (N.), Nichter (M.), « Changing Patterns of Pharmaceutical Practice in the United States », *Social Science & Medicine*, 44, 1997, pp. 1285-1302.

⁷⁰ Bedeau (L.), Piquandet (J.), *Observatoire sociétal du médicament*, TNS-Sofres, 24 mai 2011.

Différents éléments semblent jouer sur l'acceptation des médicaments par les individus ou les collectifs. Geest et Whyte ont ainsi isolé cinq facteurs expliquant la « popularité » d'une substance⁷¹.

L'« expérience pratique »

Lorsque les individus ont eu à utiliser un médicament et que celui-ci s'est révélé efficace, ils conservent bien évidemment un souvenir de cette expérience positive. Si le produit a été employé à des fins de soin et non de prophylaxie, la rapidité de la guérison lors de la précédente utilisation et l'absence de séquelles vont notamment jouer sur cette appréciation.

La « tangibilité »

La forme que prend le médicament, son « aspect concret » est également susceptible d'avoir un effet sur la confiance que les individus lui portent. À nouveau, cette dimension joue avec plus de force lorsqu'une pathologie est développée.

Dans ce cadre, les médicaments sont dotés en eux-mêmes d'un pouvoir explicatif : ils aident les patients (et leur environnement) à repérer et à comprendre intellectuellement la maladie et ses causes. Ils influencent la communication⁷². Les médicaments sont des révélateurs des pathologies. À partir de leur emploi, il est éventuellement possible de déduire la maladie d'un individu. Dans certains cas, la prescription de médicaments particuliers va même jouer un rôle de légitimation : elle « confirme » la maladie et justifie le statut de malade de l'individu.

La « xénophilie »

Certaines populations croient parfois que le niveau de maîtrise biomédical est supérieur « ailleurs », c'est-à-dire en dehors de leur milieu médical habituel. L'origine « exotique » d'un médicament est alors perçue comme une promesse de supériorité. Il est ainsi courant d'entendre des patients (ou leurs familles) affirmer qu'une thérapie différente de celle qui leur est appliquée est disponible dans un autre établissement que celui dans lequel ils sont soignés, voire même est en développement dans un autre pays. Dans ce cadre, l'apparence du médicament mais également son *packaging* peuvent avoir une réelle influence. Ils peuvent conforter l'impression qu'il constitue un produit *high tech*⁷³.

⁷¹ Voir notamment Geest (S.) van der, Whyte (S.), « Popularité et scepticisme : opinions contrastées sur les médicaments », *Anthropologie et Sociétés*, vol. 27, n° 2, 2003, pp. 97-117.

Par « popularité », ces chercheurs qualifient la connaissance et la reconnaissance de l'utilisateur (consommateur). Dans une très large mesure, celle-ci est bien évidemment dépendante des efforts de *marketing* des fabricants (entreprises pharmaceutiques), mais également des préférences et des habitudes des praticiens (surtout pour les médicaments prescrits).

⁷² Cassell a ainsi montré que, d'un point de vue psychologique, les substances « tangibles », susceptibles d'être avalées ou appliquées à une partie précise du corps, aident à transformer, chez la personne, des expériences partiellement subjectives – être malade – en expériences plus objectives. Ces substances permettent de traduire des sensations insaisissables (la douleur et le malaise) en phénomènes réels. Elles facilitent l'explication, la communication et donc l'action thérapeutique (Cassel (E. J.), « Disease as an "It": Concepts of Disease Revealed by Patients' Representations of Symptoms », *Social Science & Medicine*, 10, 1976, pp. 143-146).

⁷³ Bode a ainsi montré que l'« aura » de la technologie occidentale avait été employée en Indonésie par les producteurs de médicaments traditionnels (Bode (M.), « Indian Indigenous Pharmaceuticals: Tradition, Modernity and Nature », dans Ernst (W.), dir., *Plural Medicine: Orthodox and Heterodox Medicine in Western and Colonial Countries During the 19th and 20th Centuries*, Londres, Routledge, 2002, pp. 187-207).

Les échanges symboliques

La prescription d'un médicament et sa prise aidée ne sont pas que des actes thérapeutiques. Il s'agit également de supports pour des échanges sociaux. Le produit est en quelque sorte un médiateur entre le patient et le médecin (ou les personnels soignants). Dans une certaine mesure, les qualités reconnues à ce dernier lui sont transmises. Les effets escomptés par le patient d'un médicament vont donc initialement dépendre des qualités et des intentions du donneur.

Dans certains cas, les médicaments sont perçus comme l'essence même de la pratique médicale. La prescription est alors l'élément principal attendu. Dans de telles situations, le médecin peut même être incité à prescrire pour « faire plaisir », pour répondre à une attente parfois pressante.

L'autonomie

Les soins, la gestion de la maladie constituent dans certains cas des périodes durant lesquelles la dépendance et donc le contrôle social des patients sont plus élevés. Famille, amis et surtout personnel médical, notamment dans le cadre d'une hospitalisation, sont ainsi présents. Les relations sociales sont recomposées.

Dans ce cadre, les médicaments peuvent éventuellement devenir l'un des facteurs d'autonomisation du patient. Lorsque celui-ci est capable de les prendre tout seul, le contrôle social est généralement moins fort. En eux-mêmes, les médicaments diminuent la dépendance envers les praticiens médicaux ou envers les « autres ».

Facteurs favorisant le rejet (ou une mauvaise utilisation)

Dans les différentes études menées sur la perception sociale du médicament, il est extrêmement fréquent de trouver, dans les discours des personnes interrogées, des expressions révélant la méfiance et le dénigrement, plus globalement marquant une volonté de résistance. Généralement, le principal élément employé pour justifier cette opposition est un rejet de la substance elle-même. Elle est alors qualifiée de toxique, de non naturelle ou d'agressive. Parfois même, elle est considérée comme éprouvant l'immunité naturelle du corps. Dans certains cas, elle est susceptible de provoquer une dépendance. Mais lorsque ces discours sont étudiés plus précisément et remis en contexte, différents éléments peuvent être identifiés qui semblent jouer sur le scepticisme développé par les individus.

La relation patient-médecin

Comme il l'a déjà été indiqué, le médicament est l'une des dimensions constitutives du rapport entre le patient et son médecin. Or si certains individus considèrent que la prescription doit être la conclusion logique et normale de la consultation, d'autres y sont opposés. Britten, dans une étude menée sur des patients londoniens, constatait que, parmi ceux qui avaient décidé de ne pas observer leurs prescriptions, se trouvaient des personnes reprochant au médecin de prescrire trop de médicaments. Certains percevaient l'ordonnance comme un prétexte pour écourter la consultation⁷⁴. Ils affirmaient

⁷⁴ Britten (N.), « Lay Views of Drugs and Medicines: Orthodox and Unorthodox Accounts », dans Williams (S. J.), Cainan (M.), dir., *Modern Medicine: Lay Perspectives and Experiences*, Londres, University Cambridge Press, 1996, pp. 43-73. D'autres études, notamment britanniques, ont proposé des conclusions similaires.

vouloir surtout recevoir plus d'attention à leurs problèmes et de conseil pour les régler que des substances.

Partant de conclusions similaires, Verbeek-Heida précisait pour sa part que certaines Néerlandaises refusaient de prendre des comprimés prescrits sans information pertinente de la part de leur médecin. À défaut de ces informations, elles finissaient par recourir à des médicaments alternatifs qu'elles connaissaient déjà ou pour lesquels elles disposaient de données qu'elles jugeaient suffisantes⁷⁵.

Plus largement, la relation patient-médecin semble avoir considérablement évolué ces dernières décennies⁷⁶. Auparavant, elle répondait assez largement à un modèle « paternaliste ». Désormais, une reconnaissance de l'autonomie du patient semble être demandée (et acceptée, dans une certaine mesure, par les praticiens eux-mêmes). Elle est parfois assimilée à une perte d'autorité du médecin. Mais les évolutions dans ce domaine peuvent également être assimilées à l'émergence d'une relation d'essence commerciale entre un consommateur et un prestataire de service (de santé).

L'adoption de stratégies thérapeutiques personnelles

Même si cette volonté d'autonomie par rapport au praticien ne peut être interprétée comme une véritable défiance, elle aboutit souvent en France à une automédication « décomplexée ». Dans un sondage très récent réalisé pour le LEEM, syndicat des industries productrices de médicaments, l'institut TNS-Sofres constatait ainsi que, face à la maladie, les Français n'ont pas systématiquement le réflexe de consulter leur médecin⁷⁷. Une minorité significative préfère attendre et se soigner avec ce dont elle dispose. De même, 75 % des répondants reconnaissent acheter des médicaments sans ordonnance, parfois souvent⁷⁸. Enfin, une majorité de Français (54 %) reconnaît avoir déjà réutilisé un médicament qui leur avait été préalablement prescrit sur ordonnance sans en avoir parlé à leur médecin⁷⁹.

Même lorsque les produits ont été prescrits, les individus adoptent parfois des stratégies personnalisées. Dans une étude sur l'utilisation des médicaments chez les épileptiques aux États-Unis, Trostle a ainsi relevé qu'une majorité des sondés ne prenaient pas leurs médicaments antispasmodiques conformément aux instructions de leur médecin⁸⁰. Certaines personnes arrêtaient d'en prendre plusieurs jours, d'autres cessaient définitivement la prise ou changeaient les dosages. Pour ce chercheur, dans bien des cas, ces comporte-

⁷⁵ Verbeek-Heida (P. M.), « Vrouwen en de Zorg voor Geneesmiddelen, 1898-1998 », dans van Daalen (R.), Gijswijt-Hofstra (M.), dir., *Gezond en Wel. Vrouwen en de Zorg voor Gezondheid in de Twintigste Eeuw*, Amsterdam, Amsterdam University Press, 1998, pp. 107-121.

⁷⁶ Sur ces évolutions, voir Fainzang (S.), *Médicaments et société. Le patient, le médecin et l'ordonnance*, Paris, PUF, 2006.

⁷⁷ Bedeau (L.), Piquandet (J.), *Observatoire sociétal du médicament*, op. cit., p. 7.

Un quart seulement des répondants affirment consulter tout de suite un médecin quand ils se sentent malades.

⁷⁸ Ce réflexe concerne toutefois ce que les journalistes appellent la « bobologie », c'est-à-dire les maux relativement bénins (toux, rhume, migraine, douleurs ou inflammations).

⁷⁹ Bedeau (L.), Piquandet (J.), *Observatoire sociétal du médicament*, op. cit., pp. 7-8.

⁸⁰ Trostle (J. A.), « Doctors' Orders and Patients' Self-Interest », dans Schmidt (D.), Leppik (I. E.), dir., *Compliance in Epilepsy*, Amsterdam, Elsevier, 1988, pp. 57-69.

ments relevaient de choix véritables, notamment de stratégies rationnelles et logiques⁸¹. Lors de leur parcours de soin, certains ont testé différents types de médicaments et de dosages. Ils ont pu constater leurs effets respectifs sur leurs crises et ont tenté de trouver par eux-mêmes la solution la plus adéquate. Ce constat, confirmé par d'autres chercheurs, s'applique en réalité à bien d'autres cas que l'épilepsie.

Certaines études ont permis de démontrer qu'il existait un effet de l'âge (voire un effet générationnel) dans les pratiques d'automédication. Les patients les plus âgés semblent en effet plus enclins à accepter et même demander des médicaments à leur médecin⁸². À l'inverse, en France, les plus jeunes (moins de 35 ans) sont les plus susceptibles d'acheter des médicaments sans ordonnance ou de réutiliser des produits préalablement prescrits.

Dans certains cas, la prescription peut même être rejetée ou l'ordonnance réinterprétée : « *certain patients refusent de suivre un traitement s'il leur paraît non cohérent avec l'interprétation qu'ils ont de leur maladie, lorsque celle-ci n'est pas conforme au diagnostic de leur médecin* »⁸³. Ils mobilisent ainsi les différents types de savoirs qu'ils ont acquis sur la maladie et le médicament pour déjuger l'analyse du praticien.

Le médicament révélateur de la pathologie

Pour certaines personnes, les médicaments sont représentatifs de la maladie. Paradoxalement, ils rappellent donc ce qu'ils sont censés supprimer. Le choix de ne pas respecter les prescriptions peut alors relever de la volonté de ne pas accentuer la stigmatisation que la maladie génère parfois.

Le refus de la dépendance

Dans certains cas, la prise de médicament est perçue par le patient comme un gain d'autonomie lors de son parcours de soin (voir ci-avant). Mais pour nombre de personnes, les substances sont, à l'inverse, considérées comme un facteur d'oppression. Elles procurent en effet aux membres du personnel médical un moyen de contrôle sur les individus. Certains patients refusent donc d'être « encadrés » par leur intermédiaire. Dans ce cadre, le non-respect de la prise est alors un acte de rébellion, de résistance⁸⁴. La perception à l'égard des médicaments est ambiguë et oscille, parfois pour le même patient, entre maîtrise de soi et contrôle social oppressif. Les pratiques d'automédication, auxquelles il vient d'être fait référence, se rattachent sans doute pour certaines à ce désir d'autonomie.

⁸¹ Il faut toutefois constater que, dans nombre de cas, la non-conformité à la prescription relève surtout de l'oubli ou du fait que les personnes ne perçoivent par leurs médicaments comme quelque chose d'important. Elle peut même être liée à une forme de déni de la maladie ou de sa sévérité.

⁸² Par exemple, Little (P.) *et al.*, « Preferences of Patient Centered Approach to Consultation in Primary Care: Observational Study », *British Medical Journal*, n° 322, 2001, pp. 468-472.

⁸³ Fainzang (S.), « Transmission et circulation des savoirs sur les médicaments dans la relation médecin-malade », dans Collin (J.), Otero (M.), Monnais (L.), *dir.*, *Le médicament au cœur de la socialité contemporaine. Regards croisés sur un objet complexe*, Montréal, Presses de l'Université de Québec, 2006, p. 271.

⁸⁴ Ces comportements de résistance se retrouvent notamment dans les hôpitaux psychiatriques. Voir van Dongen (E.), « Middelen van Onderdrukking en Verzet: De Sociale Betekenis van Medicijnen in een Psychiatrische Afdeling », *Medische Antropologie*, vol. 2, n° 1, 1990, pp. 39-50.

Facteurs « culturels »

Le refus de prendre des médicaments peut être lié à une critique de l'industrie pharmaceutique. Il peut également être associé à une vision négative du progrès technologique, perçu comme engendrant plus de risques et de désagréments que d'avantages. Dans certains cas, ces objections peuvent même avoir un fondement religieux.

En réalité, ces critiques ne sont pas nouvelles. Dans les années 1960 et 1970, existaient déjà des oppositions à la « médicalisation » des sociétés, c'est-à-dire à la tendance à vouloir traiter de manière médicale des comportements ou des phénomènes que certains individus et mouvements considéraient comme ne relevant pas de pathologies. Ces groupes affirmaient déjà que la médecine et la biomédecine outrepassaient leurs domaines d'action et tendaient à englober des questions non médicales⁸⁵.

Dans ce cadre, l'attitude des groupes pharmaceutiques est souvent pointée du doigt. Tout comme les médecins, ils sont parfois accusés de préférer les profits à la santé⁸⁶. Leurs pratiques commerciales sont dénoncées en ce qu'elles sont perçues comme incitant les praticiens à prescrire et les individus à consommer, alors même que les médicaments n'auraient pas nécessairement de vertu thérapeutique réelle, voire même pourraient être dangereux. Leur prescription excessive est alors présentée comme l'une des preuves de ces pratiques douteuses.

Ces critiques renforcent celles concernant les médicaments eux-mêmes. Les substances sont décrites par certains comme extérieures au corps, et pouvant avoir un effet néfaste. Dans les propos relevés par Britten⁸⁷, se trouvait notamment l'idée que les médicaments ne combattent en réalité que les symptômes et pas les causes des troubles. Mais le *marketing* des groupes pharmaceutiques et la complaisance des praticiens se cumulent pour engendrer leur consommation.

L'impact des « affaires » : un effet de renforcement des facteurs d'opposition

Au cours des vingt-cinq dernières années, différentes « affaires » se sont succédé dans le domaine sanitaire (sang contaminé, vache folle, hépatite B...). La première, le « scandale du sang contaminé », a en quelque sorte servi de matrice pour les autres. Elle a permis l'émergence ou l'affirmation de représentations critiques de l'État (perçu comme négligeant), du marché (les entreprises privilégiant les profits à la santé des patients) et des praticiens (incompétents, imprudents et/ou liés aux entreprises). Surtout, elle a légitimé le fait que les politiques de santé devaient être traitées dans l'espace public, au besoin en interpellant les responsables politiques et administratifs. Dans une très large mesure, avec cette première « affaire », les problèmes de santé publique n'ont plus été uniquement traités par des experts : ils sont devenus des sujets largement médiatisés, intéressant un plus grand nombre d'acteurs, notamment issus de la société civile (associations).

Ces affaires ont bien évidemment renforcé certaines des critiques « traditionnelles » des opposants aux médicaments. Elles ont par ailleurs révélé et accéléré la tendance à la

⁸⁵ Voir par exemple, Illitch (I.), *Limits to Medicine. Medical Nemesis: The Expropriation of Health*, Harmondsworth, Penguin, 1976.

⁸⁶ L'« affaire » du médiateur relève très clairement de ce schéma.

⁸⁷ Britten (N.), « Lay Views of Drugs and Medicines: Orthodox and Unorthodox Accounts », *op. cit.*

judiciarisation des questions médicales. Le procès, en particulier le procès pénal, est devenu l'un des objectifs vers lequel s'orientent certains acteurs, afin de faire reconnaître la dangerosité d'une substance, ainsi que la responsabilité du fabricant, voire de l'État et des praticiens).

Surtout, le sang contaminé puis les autres « affaires » ont eu pour conséquence de modifier la gestion des problèmes de santé publique, en imposant qu'une attention permanente soit consacrée aux signes précurseurs de dangers. La création de l'Institut de Veille Sanitaire est l'une des manifestations de ce changement. Plus largement, s'est imposée, dans le domaine médical et sanitaire, l'idée qu'un principe de précaution devait être appliqué, et juridiquement consacré⁸⁸.

Vaccination et perceptions

Les injections

Les injections disposent d'une place à part parmi les modes d'administration. Dans les représentations, elles sont généralement perçues comme potentialisant les substances qu'elles délivrent. Ce sentiment est lié au fait que, grâce à elles, le produit est directement introduit dans le corps de la personne blessée ou malade, accélérant la diffusion.

Mais les perceptions sont assez largement contradictoires. L'injection constitue une intrusion dans le corps. Cette effraction corporelle renforce le sentiment que le médicament est « extérieur » à l'individu et n'est pas naturel. Par ailleurs, l'impression d'une diffusion directe et rapide aiguise les inquiétudes quant à la trop grande puissance éventuelle du produit.

Perception de la vaccination en France

L'enquête Nicolle, réalisée par l'INPES et l'InSV en 2006 sur la vaccination, a permis de démontrer que les Français ont globalement une bonne opinion de la vaccination⁸⁹. La très grande majorité en mesure les enjeux, tant aux niveaux individuel que collectif, alors même que certaines des maladies les plus graves prévenues par la vaccination ont assez largement disparu de la mémoire collective. Cette forte acceptation est sans doute liée à une banalisation de la technique : à partir des années 1980, de nouveaux vaccins ont été régulièrement produits⁹⁰. Par ailleurs, ils n'ont pas été rendus obligatoires, mais ont été simplement recommandés – limitant les critiques des collectifs « anti-vaccins ».

De même, l'existence de nouvelles menaces épidémiques, en particulier le sida, au cours des dernières décennies a changé l'image du « vaccin » : il a de moins en moins été perçu comme une survivance dépassée mais comme une source d'espoir dans la prévention de certaines maladies. Ce changement cognitif a été favorisé par le fait que les vaccins sont désormais produits par génie génétique – ce qui leur confère un statut d'outils à très forte valeur ajoutée scientifique et technologique.

⁸⁸ Pour une définition du principe de précaution, Godard (O.), *dir.*, *Le principe de précaution dans la conduite des affaires humaines*, Paris, MSH/INRA, 1997.

⁸⁹ Gautier (A.), Jauffret-Roustide (M.), Jestin (C.), *dir.*, *Enquête Nicolle 2006, Connaissances, attitudes et comportements face au risque infectieux*, Saint-Denis, INPES, Coll. Etudes Santé, 2008.

⁹⁰ Bertrand (A.), Torny (D.), *Libertés individuelles et santé collective. Une étude socio-historique de l'obligation vaccinale. Rapport final*, Centre de recherche Médecine, Sciences, Santé et Société – EHESS, Convention CNRS / DGS SD5C 03-673, novembre 2004, p. 47.

Mais l'opposition à la vaccination, en particulier à l'obligation vaccinale, demeure. Elle est en réalité assez ancienne. Généralement, les groupes et les individus portant cette revendication ne refusent pas les politiques de santé publique. C'est le cas particulier de la vaccination qu'ils contestent, en promouvant d'autres modèles, notamment hygiénistes. Ils préconisent l'emploi de politiques de communication et de sensibilisation, voire de lutte, s'appuyant sur d'autres méthodes (hygiène des mains, des aliments, isolement des malades...).

Leurs arguments ont peu évolué depuis l'adoption des lois obligeant la vaccination⁹¹ : ces groupes mettent en cause l'efficacité vaccinale et insistent sur les risques liés à la procédure. Pour étayer leurs critiques, ils proposent donc des récits circonstanciés des accidents vaccinaux. Ces exemples servent à démontrer la dangerosité générale du geste vaccinal. De manière plus spécifique à tel ou tel vaccin, le refus s'appuie parfois sur un discours épidémiologique comparatif (synchronique ou diachronique), utilisé pour souligner l'inefficacité ou la dangerosité de la vaccination de masse. Par ailleurs, certains critiques de la vaccination affirment que la promotion de cette solution relève d'une collusion entre les industries pharmaceutiques productrices et des médecins qui leur sont liés. Ils dénoncent une confusion des intérêts (critique que l'on retrouve globalement pour la consommation de médicaments – voir ci-avant). Surtout, ils accusent ces acteurs d'exagérer volontairement les menaces épidémiques.

Les groupes recourent également à un autre registre d'opposition, plus philosophique : pour eux, l'obligation constitue une atteinte à la liberté individuelle, et donc une violence de l'État à l'encontre des citoyens⁹². Ils militent pour la défense du libre arbitre dans ce domaine.

Il est important de noter que, parmi les opposants à la vaccination, se trouvent des praticiens. Les médecins sont souvent à l'origine des critiques. De la sorte, les groupes et individus refusant la vaccination sont capables de mobiliser assez largement des arguments scientifiques.

En différentes occasions, les oppositions à la vaccination se sont exprimées au sein même des armées. En 1977, une circulaire du ministère de la Défense avait ainsi été publiée pour clarifier la situation des appelés lorsqu'ils devaient se soumettre aux vaccins obligatoires relevant de la population militaire. Certains conscrits refusaient en effet les vaccinations légales et réglementaires en alléguant leur appartenance à des associations pour la liberté des vaccinations, ou leur intolérance vis-à-vis des produits (proposant des certificats médicaux de praticiens civils obtenus avant leur incorporation).

L'influence des informations disponibles sur les médicaments et la maladie

Grâce aux nouvelles technologies de l'information, en particulier internet, la diffusion des données médicales, notamment sur les médicaments et les vaccins, a été facilitée.

⁹¹ En France, la vaccination variolique est devenue obligatoire assez tardivement, en 1902. Dès les années 1870, des obligations vaccinales professionnelles avaient toutefois commencé à être imposées (1876 pour les soldats). Mais ce ne fut que dans les années 1940 que l'opposition à la vaccination obligatoire s'est véritablement développée.

⁹² Dans certains États, comme l'Angleterre ou les États-Unis, les législations créant l'obligation vaccinale ont ainsi été amendées, à la suite de contestations, de manière à inclure une clause de conscience – elle-même combattue.

Mais ces informations, chaque jour plus nombreuses, sont très inégales quant à leur qualité et leur intérêt pratique. Pour le patient qui y recourt, l'enjeu est donc de parvenir à sélectionner la bonne information. Un médicament sans information ou avec des informations erronées ou incomplètes peut notamment être inefficace ou dangereux.

En France, le médecin demeure la source à laquelle les populations font le plus confiance (loin devant le pharmacien)⁹³. Mais nos concitoyens sont assez critiques quant à l'information fournie par les praticiens, notamment lorsque ceux-ci prescrivent des médicaments. Une forte minorité (40 %) la juge en effet insuffisante⁹⁴. Face à ces carences, 4 Français sur 10 reconnaissent ainsi chercher des informations sur les produits prescrits⁹⁵. Preuve que le statut du médicament demeure fragile, cette recherche supplémentaire d'informations est essentiellement motivée par des interrogations sur les effets indésirables éventuels et les contre-indications. Dans ce cadre – et contrairement à une idée reçue –, la confiance accordée aux informations obtenues sur internet est très faible. Mais la recherche de données par ce biais est toutefois extrêmement courante. Les Français ont cependant une démarche relativement rationnelle à l'égard des produits puisqu'une très grande majorité d'entre eux affirme lire systématiquement la notice des médicaments.

La vaccination dans les armées

En France, le Service de santé des armées a adopté une stratégie de protection à la fois collective et individuelle. D'après l'article D4122-13 du Code de la défense, les obligations en matière de vaccinations applicables aux militaires sont fixées par instruction du ministre de la Défense.

Une circulaire définit ainsi le calendrier vaccinal, précisant les obligations et les modalités d'administration des différents vaccins⁹⁶. Les obligations légales relèvent de l'article L. 3111-1 à L. 3111-4, complété par les vaccinations réglementaires dans les armées.

Pour mémoire, la circulaire ministérielle n° 2800/DEF/DCSSA/TEC/2 du 7 août 1981 permettait toutefois de refuser les vaccinations sans motif de contre-indication médicale, mais pour des raisons religieuses, philosophiques ou autres.

Controverses autour de la vaccination contre le charbon

Lors de la première guerre du Golfe en 1991, de nombreux soldats américains et britanniques ont été vaccinés contre la maladie du charbon. Dans les années qui ont

⁹³ Bedeau (L.), Piquandet (J.), *Observatoire sociétal du médicament*, op. cit., p. 8.

⁹⁴ Comme l'indique Fainzang, cette critique n'est pas infondée : « *Le savoir transmis par le médecin reste parfois partiel. Non pas seulement parce que les médecins sont peu enclins à consacrer du temps à la transmission de l'information, mais parce que cette information leur paraît parfois préjudiciable à la santé de leur patient. C'est ainsi que certains médecins prescrivent à leurs malades des médicaments en dissimulant, voire en niant leurs possibles effets secondaires, craignant que cette information ne soit un obstacle au choix du patient de se laisser soigner* » (Fainzang (S.), « Transmission et circulation des savoirs sur les médicaments dans la relation médecin-malade », op. cit., p. 272).

⁹⁵ Plus largement, 6 Français sur 10 utilisent internet pour des recherches d'informations sur la santé (notamment sur les maladies). Voir Mc Daid (D.), Park (A.), *Online Health: Untangling the Web*, Bupa health 2010, 4 janvier 2011.

⁹⁶ Circulaire N° 178/DEF/DCSSA/AST/TEC/EPID fixant le calendrier vaccinal dans les armées pour l'année 2010 (BOC N°21 du 21 mai 2010, texte 40).

suivi, ces vaccinations ont été accusées d'être en partie responsables du Syndrome de la guerre du Golfe. Des études ont semblé montrer une association entre la vaccination et l'apparition par la suite de symptômes physiques mais ce lien reste sujet à controverses, d'autant plus qu'il faut prendre en considération le fait que ces soldats aient pu être exposés à plusieurs facteurs.

Une étude de cohorte fait ainsi apparaître que les vétérans ayant reçu le vaccin contre la maladie du charbon rapporte plus d'effets secondaires après la vaccination que ceux qui ne l'ont pas eu. Par ailleurs, elle montre qu'une évolution défavorable à long terme de la santé est associée à la vaccination contre la maladie du charbon par les vétérans ayant été déployés, association qui n'est pas présente pour ceux qui n'ont pas été déployés, même s'il faut noter qu'un nombre moins élevé d'entre eux a été vacciné⁹⁷. A l'inverse, d'autres études ne mettent pas en évidence de corrélation entre vétérans ayant été vaccinés et ceux ne l'ayant pas été. Une différence est cependant notée pour ceux qui pensent avoir été vaccinés sans qu'il n'y ait de confirmation⁹⁸, de même que quand il y a eu vaccination sans consentement éclairé. Il semble ainsi que le fait de faire des choix non éclairés puisse se traduire par des manifestations d'anxiété, de sensibilité et d'amplification des symptômes, entraînant une augmentation des déclarations d'effets secondaires⁹⁹. Le fait que ces études reposent sur une évaluation subjective par les vétérans eux-mêmes peut introduire un biais qui ne doit pas être négligé¹⁰⁰.

Les controverses à propos de la vaccination contre la rougeole ont également contribué à l'érosion de la confiance en matière de vaccination dans la population générale. Le *Lancet*, qui avait diffusé la publication faisant un lien entre rougeole et autisme et suscité la défiance, l'a depuis retirée de ses archives, après que 10 des 13 auteurs se soient rétractés¹⁰¹. D'importantes failles méthodologiques et éthiques ont en effet été identifiées. Cependant, après 12 ans de controverses, la suspicion reste et il faut prendre en compte les conséquences sur la perception et le taux de vaccination. La diminution de la prévalence des maladies infectieuses a également une incidence, modifiant la perception du rapport bénéfices / risques au détriment de la vaccination.

La vaccination contre la maladie du charbon a toujours été effectuée sur une base volontaire chez les militaires britanniques, même si la manière de la mettre en œuvre pouvait faire penser qu'elle était obligatoire. Cependant, étant donné l'impact de ces épisodes sur la perception de la vaccination par les personnels militaires, le lien avec le syndrome de la guerre du Golfe apparaissant désormais évident au niveau médiatique si ce n'est au niveau scientifique, les autorités britanniques ont pris la décision d'insister sur le caractère volontaire de la vaccination contre le charbon en 2003, lors du déclen-

⁹⁷ Schumm W. R., Reppert E. J., Jurich A. P., Bollman S. R., Webb F. J., Castelo C. S., Stever J. C., Sanders D., Bonjour G. N., Crow J. R., Fink C. J., Lash J. F., Brown B. F., Hall C. A., Owens B. L., Krehbiel M., Deng L. Y., Kaufman M., « Self-reported changes in subjective health and anthrax vaccination as reported by over 900 Persian Gulf War era veterans », *Psychol Rep.* 2002;90(2):639-53.

⁹⁸ Smith B., Leard C. A., Smith T. C., Reed R. J., Ryan M.A., « Millennium Cohort Study Team. Anthrax vaccination in the Millennium Cohort: validation and measures of health », *Am J Prev Med.* 2007;32(4):347-53.

⁹⁹ Murphy D., Greenberg N., Bland D., Health concerns in UK Armed Forces personnel. *J R Soc Med.* 2009;102:143-147 et Petrie K., Moss-Morris R., Grey C., Shaw M., The relationship of negative affect and perceived sensitivity to symptom reporting following vaccination, *Br J Health Psychol.* 2004;9:101-111.

¹⁰⁰ Mahan C. M., Kang H. K., Dalager N. A., Heller J. M., Anthrax vaccination and self-reported symptoms, functional status, and medical conditions in the National Health Survey of Gulf War Era Veterans and Their Families, *Ann Epidemiol.* 2004;14(2):81-8.

¹⁰¹ Eggertson L., Lancet retracts 12-year-old article linking autism to MMR vaccines, *CMAJ.* 2010;182(4):E199-200.

chement de l'intervention en Irak, avec la recherche d'un consentement explicite et non implicite comme c'est le cas pour les autres vaccins¹⁰². L'objectif était de renforcer la confiance. Cette politique s'est finalement avérée paradoxalement contreproductive, générant la suspicion concernant l'efficacité et la sécurité du vaccin à cause de la différence créée par rapport aux autres vaccinations. Le programme d'information a apparemment contribué au refus de vaccination, les informations ne répondant pas aux attentes des personnels qui voulaient des éclaircissements par rapport aux idées véhiculées (par exemple, le lien entre vaccination et anomalies congénitales)¹⁰³.

Une étude australienne analysant la couverture médiatique en Australie suivant le refus de vaccination contre la maladie du charbon par des marins australiens (informés seulement après avoir embarqué de la menace biologique et de la vaccination), en 2003, illustre bien les différents avis retrouvés dans les publications sur le sujet (la plupart des études identifiées dans *PubMed* étudient les cas des forces armées américaines et britanniques) :

Summary of opposing and supporting discourses on anthrax vaccination	
Opposition to anthrax vaccination	Support for anthrax vaccination
Role of Government	
<i>Overkill by Government</i> The vaccine is unnecessary	<i>Government as Protector</i> Duty of care to protect our troops
Comparisons with anthrax troop vaccination programs in other countries	Civil rights maintained. Vaccination is voluntary
<i>Coercion</i> Sailors were coerced/threatened with retribution	<i>Storm in a teacup</i> Overwhelming majority of troops vaccinated (Refusers as deviants)
Consent form treated with suspicion	Individual soldiers express confidence in vaccine Senior military officials and politicians vaccinated (take "own medicine", put "money where their mouth is")
<i>Bungling Bureaucrats</i> The administration of the vaccine was bungled	
Military Personnel	
<i>Sailors as brave whistleblowers</i>	<i>Sailors as mutinous cowards</i>
<i>Sailors as Guinea pigs</i> The vaccine is experimental	<i>Refusing sailors don't know what's good for them</i> Anthrax is deadly disease Vaccine is safe and effective
<i>Victims – Compelling personal testimony that anthrax vaccine causes serious side effects</i>	<i>Source of information unworthy</i> The internet cannot be trusted as a source of information <i>It is a farce</i> Sailors going to war with a country armed with weapons of mass destruction fear anthrax vaccine

Source : Ackermann D., Chapman S., Leask J., « Media coverage of anthrax vaccination refusal by Australian Defence force personnel », *Vaccine*, 2004;23:411-417.

Aux États-Unis, dans l'affaire *United States vs. Chaldwell* par exemple, les convictions religieuses ont aussi été invoquées pour justifier un refus de vaccination (contre la variole, les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes, et la grippe). La cour a cependant statué que les décisions de commandement relatives à la vaccination obligatoire primaient sur les convictions religieuses¹⁰⁴.

¹⁰² Murphy D., Dandeker C., Horn O., Hotopf M., Hull L., Jones M., Marteau T., Rona R., Wessely S., « UK armed forces responses to an informed consent policy for anthrax vaccination: a paradoxical effect? », *Vaccine*, 2006;24(16):3109-14.

¹⁰³ Murphy D., Greenberg N., Bland D., « Health concerns in UK Armed Forces personnel », *J R Soc Med*. 2009;102:143-147.

¹⁰⁴ Swendiman K., « Mandatory vaccinations: precedent and current laws », CRS Report for Congress. 2011.

Annexe 1 CODE DE NUREMBERG (1947)

THE NUREMBERG CODE [from Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10. Nuremberg, October 1946 – April 1949. Washington D.C.: U.S. G.P.O, 1949-1953.]

Permissible Medical Experiments

The great weight of the evidence before us is to the effect that certain types of medical experiments on human beings, when kept within reasonably well-defined bounds, conform to the ethics of the medical profession generally. The protagonists of the practice of human experimentation justify their views on the basis that such experiments yield results for the good of society that are unprocurable by other methods or means of study. All agree, however, that certain basic principles must be observed in order to satisfy moral, ethical and legal concepts:

1. The voluntary consent of the human subject is absolutely essential.

This means that the person involved should have legal capacity to give consent; should be so situated as to be able to exercise free power of choice, without the intervention of any element of force, fraud, deceit, duress, over-reaching, or other ulterior form of constraint or coercion; and should have sufficient knowledge and comprehension of the elements of the subject matter involved as to enable him to make an understanding and enlightened decision. This latter element requires that before the acceptance of an affirmative decision by the experimental subject there should be made known to him the nature, duration, and purpose of the experiment; the method and means by which it is to be conducted; all inconveniences and hazards reasonably to be expected; and the effects upon his health or person which may possibly come from his participation in the experiment. The duty and responsibility for ascertaining the quality of the consent rests upon each individual who initiates, directs or engages in the experiment. It is a personal duty and responsibility which may not be delegated to another with impunity.

2. The experiment should be such as to yield fruitful results for the good of society, unprocurable by other methods or means of study, and not random and unnecessary in nature.

3. The experiment should be so designed and based on the results of animal experimentation and a knowledge of the natural history of the disease or other problem under study that the anticipated results will justify the performance of the experiment.

4. The experiment should be so conducted as to avoid all unnecessary physical and mental suffering and injury.

5. No experiment should be conducted where there is an a priori reason to believe that death or disabling injury will occur; except, perhaps, in those experiments where the experimental physicians also serve as subjects.

6. The degree of risk to be taken should never exceed that determined by the humanitarian importance of the problem to be solved by the experiment.

7. Proper preparations should be made and adequate facilities provided to protect the experimental subject against even remote possibilities of injury, disability, or death.

8. The experiment should be conducted only by scientifically qualified persons. The highest degree of skill and care should be required through all stages of the experiment of those who conduct or engage in the experiment.

9. During the course of the experiment the human subject should be at liberty to bring the experiment to an end if he has reached the physical or mental state where continuation of the experiment seems to him to be impossible.

10. During the course of the experiment the scientist in charge must be prepared to terminate the experiment at any stage, if he has probably cause to believe, in the exercise of the good faith, superior skill and careful judgment required of him that a continuation of the experiment is likely to result in injury, disability, or death to the experimental subject.