



**TOGETHER**  
*for a sustainable future*

## OCCASION

This publication has been made available to the public on the occasion of the 50<sup>th</sup> anniversary of the United Nations Industrial Development Organisation.



**TOGETHER**  
*for a sustainable future*

## DISCLAIMER

This document has been produced without formal United Nations editing. The designations employed and the presentation of the material in this document do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the United Nations Industrial Development Organization (UNIDO) concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries, or its economic system or degree of development. Designations such as “developed”, “industrialized” and “developing” are intended for statistical convenience and do not necessarily express a judgment about the stage reached by a particular country or area in the development process. Mention of firm names or commercial products does not constitute an endorsement by UNIDO.

## FAIR USE POLICY

Any part of this publication may be quoted and referenced for educational and research purposes without additional permission from UNIDO. However, those who make use of quoting and referencing this publication are requested to follow the Fair Use Policy of giving due credit to UNIDO.

## CONTACT

Please contact [publications@unido.org](mailto:publications@unido.org) for further information concerning UNIDO publications.

For more information about UNIDO, please visit us at [www.unido.org](http://www.unido.org)



17093-F

Distr. LIMITEE  
ID/WG.466/10(SPEC.)  
22 avril 1987

Organisation des Nations Unies pour le développement industriel

FRANCAIS  
Original : ANGLAIS

Troisième Consultation  
sur l'industrie pharmaceutique  
Madrid (Espagne), 5-9 octobre 1987

LE DEFI DU TRANSFERT AUX PAYS EN DEVELOPPEMENT DE LA  
TECHNOLOGIE RELATIVE A LA PRODUCTION DES PRODUITS BIOLOGIQUES

Document d'information

Etabli par le Secrétariat de l'ONU\*DI\*

---

\* Traduction d'un document n'ayant pas fait l'objet d'une mise au point rédactionnelle.

V.87-84615 6481A

TABLE DES MATIERES

	<u>Page</u>
PREFACE	3
I. INTRODUCTION	3
II. ETAT ACTUEL DE L'INDUSTRIE DES PRODUITS BIOLOGIQUES	4
III. ETAT DE L'OFFRE DANS LES PAYS EN DEVELOPPEMENT	5
IV. DEMANDE ACTUELLE ET FUTURE DE VACCINS DANS LE CADRE DU PROGRAMME ELARGI DE VACCINATION	7
V. PROGRAMME TYPE DE FABRICATION DES VACCINS DANS LES PAYS EN DEVELOPPEMENT	8
VI. CONDITIONS DE LA REUSSITE DU TRANSFERT DE TECHNOLOGIE	10
VII. PROGRAMME GUDI DE PRODUCTION INDUSTRIELLE DE PRODUITS BIOLOGIQUES	12
VIII. CONCLUSIONS	13
REFERENCES	14

## PREFACE

Le présent document traite du transfert aux pays en développement de la technologie relative à la production des produits biologiques.

Depuis la deuxième Consultation sur l'industrie pharmaceutique, qui a eu lieu en novembre 1983, et la création en décembre 1983 du Groupe consultatif de l'ONUDI pour la médecine préventive, de grands progrès ont été faits dans la compréhension des divers aspects du transfert de technologie relatif à la production de produits biologiques. En mars 1986, un programme type pour la production des vaccins dans les pays en développement a été arrêté et adopté par le Groupe consultatif pour la médecine préventive. Le présent document d'information constitue une introduction à ce programme type, dans laquelle l'accent est mis sur les possibilités et les risques présentés par le transfert de technologie dans le domaine des vaccins classiques. Il soulève trois problèmes majeurs en la matière : ceux de la disponibilité de la technologie, de la possibilité de son transfert et de l'opportunité de la réalisation de ce transfert.

## I. INTRODUCTION

Reconnaissant que les programmes de vaccination constituent un élément essentiel des soins de santé primaires, dans les pays en développement en particulier, la deuxième Consultation sur l'industrie pharmaceutique tenue à Budapest (Hongrie) du 21 au 25 novembre 1983, est convenue que les points ci-après revêtaient une importance de premier plan (1) :

1) Le transfert de technologie pourrait s'opérer par étapes :

- La première étape doit consister dans la création et l'exploitation d'un service national agréé de contrôle de la qualité et d'un programme national de garantie de la qualité;
- La deuxième pourrait comprendre le transfert des techniques de mélange, de mise en ampoules et de conditionnement des vaccins. Très souvent, ce type de transfert est subordonné à l'acquisition de vaccins en vrac auprès du fournisseur de technologie. A titre préliminaire, la création d'une installation pour la production de liquides thérapeutiques utilisés pour la perfusion ou comme reconstituants, peut s'avérer cruciale afin d'assurer le transfert des techniques nécessaires au traitement de l'eau et aux opérations en milieu stérile;
- Au cours de la troisième étape, on adopterait une approche graduelle pour assimiler des technologies allant du remplissage et de l'emballage des ampoules à la fabrication effective des vaccins et de la production de vaccins classiques à celle de vaccins modernes. Les contreparties n'étaient à conseiller que si l'on disposait de techniques de production industrielle. On pourrait mettre sur pied des installations de production au niveau sous-régional pour assurer leur rentabilité.

2) Les vaccins ainsi produits doivent être conformes aux prescriptions de l'OMS.

La deuxième Consultation a recommandé que l'ONUDI prenne une série de mesures, entre autres :

- Adopter une approche graduelle en vue de créer des moyens de contrôle et de production de vaccins en progressant selon deux axes :
  - . Du remplissage et de l'emballage des ampoules à la fabrication effective des vaccins;
  - . De la production de vaccins classiques à celle de vaccins modernes.
- Exécuter de manière continue des programmes d'assistance et d'appui technique à long terme pour l'assimilation effective de la technologie et des méthodes de contrôle à transférer.

A cette fin, peu de temps après la deuxième Consultation, l'ONUDI a créé un Groupe consultatif pour la médecine préventive chargé de faire des recommandations sur les aspects techniques et économiques de l'établissement du programme de production industrielle de produits biologiques de l'Organisation ( ). Le Groupe consultatif a actuellement pour mandat de surveiller l'exécution du programme en question et de donner des conseils en la matière.

Le Groupe consultatif s'est réuni quatre fois depuis sa création : à Vienne (Autriche), les 27 et 28 février 1984, à Bogota (Colombie), les 22 et 23 novembre 1984, à Bilthoven (Pays-Bas), les 6 et 7 juin 1985, et à Ottawa (Canada), les 11 et 12 mars 1986.

Les principales conclusions et recommandations du groupe consultatif font l'objet des chapitres qui suivent, pour autant qu'elles concernent le transfert de technologie tel qu'il est décrit dans le programme type de production de vaccins dans les pays en développement (2).

## II. ETAT ACTUEL DE L'INDUSTRIE DES PRODUITS BIOLOGIQUES

Il existe dans le monde entier une vingtaine d'entreprises produisant des vaccins antipolyomyélitiques et antirougeoleux, 31 des vaccins BCG, plus de 40 laboratoires préparant le vaccin antidiphtérique-antitétanique-anticoquelucheux et près de 70 qui produisent l'anatoxine tétanique (3).

Toutefois, seulement une douzaine environ de fabricants de produits biologiques répondent régulièrement aux appels d'offre du FISE et de l'OPS et fournissent la majeure partie des vaccins du Programme élargi de vaccination de l'OMS. Ces sociétés se trouvent toutes en Europe occidentale ou en Amérique du Nord (4). Il convient de rappeler que le Programme élargi a pour objectif d'assurer d'ici 1990 la vaccination de tous les enfants du monde contre la diphtérie, la coqueluche, le tétanos, la rougeole, la polyomyélite et la tuberculose.

On craignait, il y a quelques années, que la production de vaccins classiques ne se ralentisse dans les pays développés et que, de ce fait, les programmes des pays en développement n'en aient pas en quantités suffisantes (5). Il n'en a rien été. En effet, s'il est vrai que, aux Etats-Unis, le nombre de fabricants de produits biologiques est tombé de 11 en 1966 à 5 seulement en 1981, ce phénomène ne s'est pas produit dans d'autres pays développés. Le très grave problème de la responsabilité juridique des produits s'est révélé pour les fabricants américains une meilleure raison d'abandonner la fabrication que la baisse de la demande locale ou la faible marge bénéficiaire résultant de la vente des vaccins sur le marché international.

D'après l'étude sectorielle N° 4 de l'ONUDI : "En tout état de cause, la situation en matière d'approvisionnement est satisfaisante et les soumissionnaires répondant aux appels d'offres internationaux sont très compétitifs" (6).

Dans les pays industrialisés, les producteurs ont fait savoir à de nombreuses reprises que, sous réserve de certaines conditions, il ne devrait pas être difficile de continuer à fournir des produits de grande qualité, dans les quantités requises et à des prix compétitifs pour les campagnes de vaccination des pays en développement organisées par le Programme élargi de vaccination. Les conditions en question sont notamment les suivantes : que les institutions internationales qui achètent ces vaccins (FISE et OPS) fassent porter leurs prévisions sur des quantités réalistes, que les délais soient raisonnables et qu'il soit fait appel à plusieurs fournisseurs pour chacun des vaccins achetés dans le cadre du Programme.

La plupart de ces conditions fondamentales sont actuellement respectées; et, par conséquent, il ne devrait pas y avoir de pénurie dans un avenir prévisible.

Cela ne signifie pas toutefois que les pays en développement doivent abandonner l'idée de fabriquer localement des produits biologiques. Une première étape doit consister pour chaque pays à déterminer ses propres sources d'approvisionnement et l'état de la demande, ainsi que les avantages et les risques correspondants. Ces considérations sont étudiées dans les chapitres ci-après.

### III. ETAT DE L'OFFRE DANS LES PAYS EN DEVELOPPEMENT

En vertu de la stratégie par étapes recommandée par la deuxième Consultation de l'ONUDI, il conviendrait d'évaluer les avantages et les inconvénients de la fabrication locale au regard de la situation actuelle de l'approvisionnement en vaccins pour le Programme élargi ainsi que les perspectives en la matière.

L'autosuffisance relative en ce qui concerne les vaccins classiques est certes un objectif louable. Cependant, il ne faudrait pas négliger de tenir compte des possibilités d'approvisionnement actuelles, des économies d'échelle, ni des considérations relatives à la santé publique.

Actuellement, de nombreux pays en développement reçoivent gratuitement les vaccins du Programme élargi de vaccination par l'intermédiaire d'organismes donateurs. D'autres pays, qui sont alimentés grâce au Fonds autorenouvelable de l'OPS ou en vertu d'arrangements analogues, achètent les produits dont ils ont besoin aux prix auxquels ils sont offerts par les soumissionnaires internationaux, calculés sur la base des besoins mondiaux. Les pays ne disposant pas de l'infrastructure ni de la main-d'oeuvre qualifiée nécessaires et qui envisagent de produire des vaccins au titre du Programme élargi uniquement pour faire face à leurs propres besoins, doivent admettre que la fabrication locale est ou risque d'être la moins rentable des trois solutions. L'un des effets à long terme éventuels des programmes de dons est qu'il pousse à considérer que la fourniture de vaccins doit être "gratuite", ce qui, d'un point de vue financier, est préjudiciable aux futures politiques d'achat de vaccins ou de production locale de ceux-ci.

La question des dons de vaccins dans le cadre du Programme élargi de vaccination de l'OMS a été abordée à la quatrième Réunion du Groupe consultatif de l'ONUDI pour la médecine préventive. Les participants ont fait observer que le don pouvait être considéré par les autorités responsables de nombreux pays en développement comme une solution permanente au problème de l'approvisionnement en vaccins au titre de leurs programmes nationaux. Si le don sans contrepartie est considéré comme la solution définitive, les pays qui en bénéficient ne pourront jamais adopter celle de la production locale car les dons qui leur sont faits ne leur coûtent rien. Le Secrétariat de l'ONUDI a estimé que le FISE pourrait utilement fournir chaque année un état de son programme de dons en indiquant l'envergure et la durée de celui-ci, les conditions requises pour bénéficier de ce programme et la situation du marché pour chaque vaccin du Programme et, tout particulièrement, la situation de l'offre par rapport à la demande. Ce document serait très important, non seulement pour les autorités des pays en développement responsables de la planification et de l'exécution des programmes nationaux de vaccination, mais aussi pour l'industrie des produits biologiques qui alimente les campagnes de vaccination au titre du Programme élargi. Ces informations pourraient jouer en outre un rôle majeur dans le cadre du Programme de production industrielle de produits biologiques de l'ONUDI.

En ce qui concerne les économies d'échelle, les pays qui veulent se lancer dans la production locale de vaccins en recourant au transfert de technologie doivent tout d'abord envisager les potentialités offertes sur leur propre territoire en matière de population, de taux de naissance, etc. Ensuite, à condition que tous les critères de compétitivité requis soient respectés, et que les arrangements contractuels le permettent, ils peuvent évaluer les possibilités offertes par les pays exportateurs ou par le marché des soumissionnaires du monde entier.

A la deuxième Consultation sur l'industrie pharmaceutique, on a estimé que les installations de production pourraient être développées aux niveaux sous-régional ou régional afin de les rentabiliser. Bien que, logiquement, une production en plus grosse quantité doive faire baisser le coût de chaque dose de vaccin, ces économies pourraient fort bien être annulées par les exigences particulières des pays voisins. Les obstacles insurmontables auxquels ces initiatives régionales pourraient se heurter pourraient surtout provenir de considérations politiques, d'attitudes nationalistes et de problèmes de paiements imprévisibles. Certes, il existe déjà quelques cas d'acquisition dans lesquels les médicaments essentiels ont été achetés en vrac sur le plan régional ainsi qu'un ou deux succès dans la fabrication de produits pharmaceutiques au niveau régional. Dans le domaine des vaccins, le Fonds autorénewable de l'OPS fournit un bon exemple d'achat réalisé dans la région même de vaccins destinés au Programme de l'OMS. Un cas dans lequel un vaccin destiné à un pays en développement a été produit dans sa région même est celui contre la fièvre jaune produit au Sénégal qui est utilisé dans le cadre des campagnes de vaccination de plusieurs pays de l'ouest africain.

Sur le plan de la santé publique, les principaux problèmes qui se posent en ce qui concerne les produits pharmaceutiques en général et les vaccins en particulier, ont trait à la qualité, à leur innocuité et à leur efficacité, et à la question de savoir s'ils proviennent de dons ou bien sont achetés ou produits localement. Tout ceci dépend évidemment de l'existence d'un système de distribution et d'une chaîne du froid capables d'assurer qu'un vaccin sans danger, efficace et de haute qualité à la fin du cycle de production ou à son arrivée dans le pays présente les mêmes caractéristiques indispensables au moment de son administration.

Les questions relatives au contrôle de la qualité de la production des vaccins déjà identifiées à la deuxième Consultation ont été mises en relief par les débats concernant le programme de production industrielle des produits biologiques de l'ONUDI qui ont eu lieu au cours de la première réunion du Groupe consultatif tenue à Vienne en février 1984. On a relevé que l'assurance de la qualité était très importante pour obtenir des produits biologiques sans danger et efficaces et que le contrôle de qualité des vaccins destinés au programme de l'OMS en particulier était l'un des principaux sujets de préoccupation de l'Organisation mondiale de la santé. Tous les vaccins utilisés dans le cadre du Programme élargi doivent en effet présenter les qualités d'innocuité, d'efficacité et de stabilité conformes aux normes de l'OMS pour les substances biologiques. Cette dernière condition est stipulée dans la Liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS, dans la section consacrée aux préparations immunologiques (7).

Au cours de ses réunions successives et des débats auxquels elles ont donné lieu, le Groupe consultatif de l'ONUDI pour la médecine préventive a fait valoir que, du point de vue de la santé publique, il importait de créer une autorité nationale indépendante responsable du contrôle de la qualité et de faire en sorte que cette autorité soit associée au réseau de centres collaborateurs OMS pour le contrôle de la qualité.

Quand on envisage d'assurer le conditionnement, le remplissage des ampoules et finalement la production locale des vaccins, il faut aussi appliquer des programmes d'assurance de la qualité et les bonnes pratiques de fabrication (BPF). Les rapports les plus récents du Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques (8) et du Comité OMS d'experts de la standardisation biologique (9) sont à cet égard des guides utiles pour les pays en développement.

#### IV. DEMANDE ACTUELLE ET FUTURE DE VACCINS DANS LE CADRE DU PROGRAMME ELARGI DE VACCINATION

Il y a quelques années, on estimait que la proportion des 90 millions d'enfants nés chaque année dans les pays en développement qui étaient immunisés contre les six maladies infectieuses infantiles visées par le Programme élargi de vaccinations ne dépassait pas 20 %. Faute de protection, d'après les statistiques chaque année environ 5 millions d'enfants de moins de cinq ans mouraient et 5 autres millions étaient handicapés pour la vie après avoir contracté ces maladies.

Toutefois, le dernier état mondial concernant l'application du Programme élargi indique que, dans toutes les régions de l'OMS, à l'exception de la région africaine, le taux de vaccination est supérieur à 50 % pour l'un au moins des vaccins du Programme (10). Le taux de couverture pour la région africaine est actuellement d'environ 20 %. Le Comité régional pour l'Afrique, considérant qu'il y avait raisonnablement lieu d'espérer que 75 % au moins des enfants africains seraient vaccinés d'ici 1990 a déclaré 1986 "Année africaine de la vaccination". En conséquence, à sa seconde réunion, en novembre 1984, le Groupe consultatif de l'ONUDI sur la médecine préventive a concentré son attention sur la situation en Afrique et formulé une série de recommandations. Il a recommandé que l'ONUDI réponde positivement aux demandes de rénovation ou d'extension des installations de production existantes d'Afrique et que la production de produits biologiques en Afrique soit conçue d'une manière plus large. A ce propos, le Groupe a examiné un document de travail sur le programme de production de vaccins en Afrique, dans lequel est soulignée, entre autres, la nécessité d'un appui politique s'étendant aux organisations régionales et sous-régionales (11).



Bien que la situation globale en matière de vaccinations aille en s'améliorant, il reste encore beaucoup à faire. Près de 3,5 millions de décès par an sont en effet attribuables aux six maladies couvertes par le Programme élargi de l'OMS. On compte encore plus de 250 000 cas de poliomyélite paralysante chaque année. A sa huitième réunion, en novembre 1985, le Groupe consultatif mondial du Programme élargi a formulé une série de recommandations destinées au programme mondial de vaccinations en vue d'élargir la couverture des vaccinations et de fixer des objectifs pour réduire les taux de morbidité et de mortalité (12). Pour pouvoir atteindre ces objectifs, il va sans dire que des quantités plus importantes de vaccins seront nécessaires. Le problème consiste à savoir de quelle manière la demande future peut être évaluée et comment on peut déterminer les quantités de vaccins nécessaires d'ici la fin du siècle.

La demande actuelle et les prévisions de la demande concernant les agents d'immunisation visés dans le Programme élargi ont été étudiés dans le N° 4 des Etudes sectorielles de l'ONUDI (6). Une comparaison entre les évaluations de la consommation pour 1980 et les prévisions de la demande pour 1990 et l'an 2000 de vaccins du Programme élargi a montré que, d'ici la fin du siècle, les besoins du monde entier seront deux fois plus importants, ceux des pays en développement devant, d'ici l'an 2000, l'être plus de deux fois et demi qu'en 1980.

Ces évaluations sont sans doute modestes, en particulier au regard de l'objectif de l'OPS pour 1990, à savoir l'éradication de la poliomyélite dans les Amériques, et l'espoir nourri en Europe d'éliminer la poliomyélite, la diphtérie respiratoire et le tétanos néonatal avant la fin du siècle.

En fait, les tendances actuelles des plans d'acquisition du FISE et de l'OPS reflètent l'intensification des campagnes de vaccination et la demande de quantités croissantes de vaccins au titre du Programme élargi.

Dans ces circonstances, les pays ayant une population importante, un taux de naissance élevé et qui sont fermement résolus à appliquer le Programme élargi de vaccination voudront peut-être envisager la possibilité de fabriquer sur leur territoire les vaccins correspondants. Lorsque le Programme type de fabrication des vaccins a été mis au point, c'est en tenant compte des pays en question.

#### V. PROGRAMME TYPE DE FABRICATION DES VACCINS DANS LES PAYS EN DEVELOPPEMENT

Dès sa première réunion, en février 1984, le Groupe consultatif pour la médecine préventive a recommandé que l'ONUDI, conseillée par les membres du Groupe, entreprenne l'élaboration d'un plan directeur d'exécution de projets de production industrielle de vaccins dans les pays en développement dans lesquels seraient décrits en détail les aspects techniques et économiques de l'exécution de ces projets à leurs différentes étapes.

A sa deuxième réunion, 10 mois plus tard, le Groupe consultatif a examiné un document de travail présenté par le Directeur général du Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene (Institut national de santé publique et d'hygiène du milieu des Pays-Bas) ci-après désigné par le sigle RIVM. Dans ce document est décrit un programme type de fabrication du vaccin antituberculeux (BCG), du vaccin anticoquelucheux, des anatoxines diphtériques et tétaniques purifiées, les opérations de contrôle exigées par ces vaccins ainsi que ceux

qui s'appliquent aux cultures cellulaires servant à produire le vaccin antirabique, le vaccin antirougeoleux et le vaccin antipoliomyélitique inactivé; ce document contient également des notes sur les locaux et les services, le personnel et ses qualifications, l'équipement, l'entretien et les coûts correspondants. Le Groupe consultatif a accepté ce premier projet et recommandé que les sections à venir contiennent des références plus détaillées à la formation du personnel, aux emplacements réservés aux animaux, au contrôle de la qualité, à l'aspect "génie chimique", aux difficultés locales, à la gestion, à l'entretien, aux critères en matière de priorités ainsi qu'à la rentabilité.

Les projets postérieurs du document du RIVM ont été étudiés et révisés par les membres du Groupe consultatif qui y ont soit ajouté soit développé d'autres points. Ainsi, ils ont ajouté des données sur le coût standard des vaccins produits par la méthode de fabrication par unité et indiqué les coûts par enfant vacciné et l'importance de la formation sur le tas pour le personnel de la production et du contrôle.

Ce document, dans sa forme définitive comportant un bref mémoire explicatif, a été adopté par le Groupe consultatif en mars 1986.

Le Programme type est essentiellement destiné aux fonctionnaires et directeurs des instituts chargés d'organiser et d'exécuter les programmes nationaux de vaccination. Il peut également servir de directive générale pour les membres du personnel du niveau des administrateurs responsables de la production des vaccins. Il peut enfin être utilisé comme base de comparaison avec les différentes technologies appliquées dans d'autres laboratoires pour la production et le contrôle de qualité des vaccins classiques.

Le Programme type pour la production de vaccins dans les pays en développement a été établi à partir des données d'expérience recueillies par le RIVM en matière de production et de contrôle d'une série de vaccins classiques obtenus à partir de bactéries et de virus d'usage courant dans le cadre des programmes nationaux de vaccination. La production du vaccin antipoliomyélitique oral n'est pas traitée dans le document. Le Programme type ne propose en conséquence qu'une seule option parmi un certain nombre de technologies, à savoir celle qui repose sur le principe du traitement par unités proposé par van Hemert.

Le Programme type comporte cinq sections qui concernent les aspects suivants :

- 1) La technologie de la production des vaccins;
- 2) Le contrôle de la qualité des vaccins;
- 3) Les aspects économiques de la production et du contrôle des vaccins;
- 4) L'implantation des installations techniques de production des vaccins;
- 5) La formation du personnel à la fabrication et au contrôle.

Les données de base fournies par le Programme type sont actuellement complétées par une série de documents techniques de l'ONUDI portant sur la production et le contrôle de qualité du BCG obtenu sur culture en surface, sur la production et le contrôle de qualité du vaccin antipoliomyélitique oral, par un document sur le transfert de technologie en vue de la production de produits biologiques et par une liste de partenaires potentiels en matière de transfert de technique pour la production de produits biologiques.

## VI. CONDITIONS DE LA REUSSITE DU TRANSFERT DE TECHNOLOGIE

Vu la complexité de la fabrication des produits biologiques et les difficultés que soulève le transfert de technologie correspondant, les conditions préalables à remplir pour opérer ce transfert sont forcément beaucoup plus nombreuses que pour le transfert de procédés de fabrication moins perfectionnés ou de ceux qui concernent des produits de secteurs autres que celui de la santé.

Certaines conditions préliminaires essentielles ont déjà été mentionnées : appliquer depuis longtemps le Programme élargi de vaccination, accepter la réalisation par étapes du processus de production, depuis le contrôle de qualité des produits finis importés, enfin disposer d'un marché potentiel suffisamment important pour justifier l'investissement.

Les caractéristiques spécifiques de la fabrication des produits biologiques ont été pleinement définies par la deuxième Consultation sur l'industrie pharmaceutique qui s'est tenue en novembre 1983. La Consultation a relevé que la production des vaccins classiques différait sensiblement de celle des autres produits pharmaceutiques en ce que :

- Les problèmes de stockage et de distribution ont une importance cruciale et une chaîne du froid continue est indispensable;
- Les produits sont rarement protégés par des brevets et les installations de production en place ont la capacité nécessaire pour approvisionner comme il convient le monde en développement;
- Dans un programme d'immunisation, le coût du produit représente un poste modeste par rapport au coût total et le succès d'un programme de ce genre dépend entièrement de l'existence d'une infrastructure suffisante en matière de distribution et d'administration.

Le mémoire explicatif du Programme type fait état d'un certain nombre de conditions à remplir avant, pendant et après l'opération même de transfert de la technologie considérée. Il faut commencer par une analyse préliminaire de l'infrastructure industrielle locale ainsi que des conditions économiques prévalant dans le pays. Des programmes éducatifs appropriés doivent être mis au point dans les domaines des sciences et de la technologie. Une bonne infrastructure organisationnelle et un appareil de direction bien structuré, utilisant au mieux les ressources humaines, sont essentiels pour assurer le succès de cette entreprise. En outre, il faut que le fournisseur lui-même assure l'installation de l'équipement acheté et le fonctionnement de toutes les machines conformément aux spécifications. Il est essentiel que l'entretien soit assuré et que le personnel responsable reçoive une formation. Ainsi qu'on l'a indiqué plus haut, il importe au plus haut point que la notion d'assurance de la qualité soit parfaitement comprise.

A la fin de l'étape du projet correspondant à l'exécution, des services d'appui permanents devraient être envisagés. Le plan ainsi mis en place peut prévoir la réalisation chaque année ou tous les deux ans des opérations suivantes : un audit des bonnes pratiques de fabrication, l'acquisition de pièces détachées, des tests de contrôle de la qualité menés en parallèle, la formation de nouveaux cadres, le contrôle des matières premières et la mise en oeuvre des nouvelles normes de l'OMS.

En ce qui concerne les normes de l'OMS, le bénéficiaire du pays en développement et le fournisseur de technologie doivent s'assurer que les locaux dans lesquels la production et le contrôle sont censés s'effectuer, les souches (bactérielles ou virales), les substrats et les processus de production appliqués répondent tous aux normes ou spécifications de l'OMS.

Enfin, deux importants aspects ne doivent pas être ignorés : la volonté politique et financière de réaliser un projet d'investissement de ce genre et la possibilité de commercialiser les produits fabriqués localement.

La volonté politique doit être manifestée du début jusqu'à la fin, c'est-à-dire depuis le moment où le descriptif du projet est établi et présenté pour approbation en passant par l'exécution du projet lui-même jusqu'au moment où a lieu la vérification systématique de la qualité de lots successifs de vaccins par les soins d'un audit indépendant.

En ce qui concerne le financement, les gouvernements doivent accepter qu'il s'agit de projets à long terme pour la réalisation desquels des arrangements de financement à long terme doivent être recherchés. Il n'est pas exagéré de parler d'engagement financier portant sur 10 ans. Le Groupe consultatif de l'ONUDI a recommandé la création d'un fonds pour la production industrielle de produits biologiques et proposé que les contributions proviennent de l'ONUDI, par l'intermédiaire du Fonds pour le développement industriel, du PNUD, de la Banque mondiale, des gouvernements intéressés et du FISE, actuellement principal fournisseur de vaccins des pays en développement au titre du Programme élargi.

On croit généralement que la fabrication de produits dans les pays en développement est une entreprise rentable. Tel ne semble pas être le cas pour les vaccins. En effet, si la main-d'oeuvre et les matériaux de construction peuvent être bon marché localement, en revanche, une proportion de l'équipement des matières premières et des composants nécessaires allant jusqu'à 80 % devra être achetée à l'étranger en monnaie forte. Tel est le cas par exemple des fioles, bouchons et oeufs sans leucose.

Ceci nous amène à aborder la question de savoir si les produits sont commercialisables. En effet, si on définit en gros la commercialisation par le fait de "donner satisfaction au consommateur", cela signifie que les produits de production locale doivent être compétitifs.

Il devrait s'agir de produits de qualité, d'une innocuité et d'une efficacité comparables à ceux qui sont importés et avec lesquels les médecins, les autres membres du personnel de santé et les malades ont été familiarisés avec les années. Bien que certaines concessions puissent être faites, par exemple en ce qui concerne le côté esthétique des emballages, aucun compromis sur les exigences en matière de fourniture et de livraison ne saurait être toléré. Les produits locaux doivent être constamment disponibles dans les quantités requises, au moment voulu et être en bon état, si les campagnes nationales d'immunisation doivent être conduites avec efficacité et efficacité.

Il convient de souligner que le coût des vaccins ne représente qu'un cinquième de celui de la vaccination et que le nombre d'enfants dont on parvient à sauver la vie n'est que de 800 000 environ alors que quelque 3,5 millions d'enfants meurent chaque année dans les pays en développement victimes des six maladies couvertes par le Programme élargi de vaccination; en conséquence, lorsqu'on parle de compétitivité, il ne faudrait pas obligatoirement entendre qu'il faille que les prix des vaccins sur le marché international et sur les marchés nationaux soient comparables.

## VII. PROGRAMME ONUDI DE PRODUCTION INDUSTRIELLE DE PRODUITS BIOLOGIQUES

Le Programme type de l'ONUDI est essentiellement destiné aux fonctionnaires et directeurs d'instituts d'Etat responsables de l'organisation et de l'exécution des programmes nationaux de vaccination, notamment de la production nationale de vaccins. Actuellement, dans une cinquantaine de pays en développement, les besoins en vaccins contre les maladies visées par le Programme élargi sont couverts dans leur totalité par des fournisseurs extérieurs, situation qui risque de se prolonger au cours de cette décennie. Dans de nombreux pays du tiers monde, un seul vaccin utilisé dans le cadre de ce programme est fabriqué et aucun pays en développement, à l'exception de la Chine et de la Yougoslavie, n'est autosuffisant sur le plan des vaccins. Bien que le FISE, l'OPS et d'autres institutions donatrices parviennent actuellement à faire face aux besoins, l'intensification de la couverture et la récente addition des vaccins antipoliomyélitiques et antirougeoleux aux programmes d'immunisation de certains grands pays de l'Asie du Sud-Est risquent d'épuiser ces ressources financières extérieures. En raison de la demande croissante de vaccins antirougeoleux, le délai de livraison du vaccin et son coût se sont récemment accrus.

Le fait que le Rotary International ait entrepris de faire face à cette demande, que les Gouvernements canadien et italien apportent leur contribution et que la Banque interaméricaine de développement ait octroyé un don au FISE et à l'OPS montrent qu'il est possible de trouver les ressources nécessaires pour immuniser les enfants du monde entier. Toutefois, cela montre aussi que sans ces dons d'une importance considérable, de nombreux pays en développement se verraient limités par le manque de vaccins dans leurs efforts pour réduire la morbidité et la mortalité infantiles.

Le don gratuit de vaccins au titre du Programme élargi ne peut être la solution définitive à long terme du problème de la fourniture de vaccins et l'on estime que l'importation de ceux-ci est le premier pas vers l'autosuffisance. Les pays en développement qui envisagent de produire ces vaccins doivent déterminer si cela leur est possible techniquement et économiquement et aussi si cela est rentable sans toutefois négliger les avantages sociopolitiques de cette entreprise. Parfois, en effet, les considérations sociales et politiques de la fabrication nationale de vaccins ont plus de poids que les considérations économiques. Les contributions de la production nationale de vaccins à la réalisation d'un certain nombre d'objectifs sociaux et économiques des pays en développement sont notamment les suivantes : réduction de la dépendance de ces pays par rapport aux approvisionnements exigeant des devises, utilisation plus efficace des ressources nationales, augmentation des réserves nationales de compétences techniques et de capital humain dans de nombreuses disciplines auxquelles il est fait appel pour la mise au point des produits biologiques, création d'emplois et mise en place d'une infrastructure et d'un appareil logistique. Dans la plupart des pays européens, la production de vaccins ne peut être justifiée par des motifs purement économiques; et pourtant, elle se développe rapidement et n'est guère influencée par les tendances récentes à la standardisation qui prévalent à l'ouest comme à l'est du continent.

La stratégie appliquée dans le cadre du Programme élargi repose sur une approche industrielle caractérisée par la production par unités et par l'utilisation d'un système de culture homogène. Cette approche permet en outre d'assurer l'homogénéité des différents lots consécutifs grâce à une

assurance de la qualité intrinsèque. Cette approche implique le transfert de technologie requis au moyen d'un programme d'appui à long terme permettant au bénéficiaire d'adopter et d'assimiler la technologie ainsi que de participer à la promotion des nouveaux produits.

En dehors du Programme type, essentiellement destiné aux pays en développement les plus avancés, l'ONUUDI préconise un programme de rénovation et de restructuration des unités de production de vaccins existantes. A condition qu'un appui national soit apporté, le principal critère d'application d'un projet de rénovation est uniquement la possibilité technique de transférer la technologie. La rénovation des unités permet de renforcer l'infrastructure et de bien préparer le personnel à assimiler la nouvelle technologie. Ces projets, qui satisfont aux normes requises en matière d'assurance et de contrôle de la qualité, sont importants par le fait qu'ils permettent la création d'un fond de connaissances techniques de la technologie de production susceptible d'être étoffé à un stade ultérieur.

Pour réaliser des économies sur la production, même à petite échelle, l'ONUUDI encourage la production de vaccins destinés à la médecine humaine et à la médecine vétérinaire ainsi que d'autres produits biologiques, dans une installation existante d'une grande capacité dans laquelle pour obtenir des produits différents les mêmes services et la même infrastructure, voire également le même équipement, sont utilisés en temps partagé. Lorsqu'on introduit la fabrication de vaccins à usage humain dans une unité de production existante servant à la fabrication de vaccins à usage vétérinaire ou vice-versa, les bonnes pratiques de fabrication et les normes relatives à l'assurance de la qualité devraient être conformes aux normes de l'OMS.

Un autre avantage de l'approche industrielle de la production des vaccins est, contrairement à la technologie classique du travail en laboratoire encore en usage dans de nombreux pays en développement, qu'elle peut être adaptée en vue de nouvelles applications biotechnologiques, dans lesquelles la fermentation est un élément indispensable du système d'appui de la biotechnologie. Le programme de production industrielle de produits biologiques est aussi destiné à motiver le personnel des centres de recherche universitaires du tiers monde à s'orienter vers la recherche appliquée, pour pouvoir élargir le champ d'activité des unités de production de vaccins destinés au Programme élargi.

Grâce à son programme de production industrielle de produits biologiques, l'ONUUDI peut jouer un rôle catalyseur dans le transfert de technologie entre détenteurs et bénéficiaires de celle-ci et, en recourant aux connaissances techniques, aux compétences et ressources disponibles, l'Organisation aiderait les pays en développement à assimiler les nouvelles technologies et à mettre sur pied une production viable de produits standards de qualité.

## VIII. CONCLUSIONS

Après les chapitres précédents qui contiennent surtout des avertissements et des promesses, il conviendrait sans doute de mentionner ici le fait que plusieurs pays développés ou nouvellement industrialisés ont déjà entrepris l'application de vastes programmes de fabrication nationale de vaccins (13). Ces pays sont notamment les suivants : Algérie, Argentine, Brésil, Colombie, Cuba, Egypte, Inde, Indonésie, Mexique, Pakistan, Philippines, Thaïlande et Venezuela. Certains d'entre eux sont même en mesure d'envisager de passer de la production des vaccins classiques à celle des vaccins modernes, en mettant à profit les progrès de la biotechnologie.

Il appartient au Groupe consultatif de l'ONU pour la médecine préventive de conseiller et d'offrir une orientation aux pays en développement en ce qui concerne les aspects techniques et économiques du programme de production industrielle de produits biologiques de l'ONU. Le Programme type fournit la preuve qu'il existe une technologie appropriée en matière de vaccin dont le transfert progressif et total est possible (2).

Les diverses questions exposées dans les autres chapitres du présent document sont soumises aux gouvernements en tant que "points à prendre en considération" lorsqu'ils détermineront l'opportunité de fabriquer localement des vaccins et d'autres produits biologiques dans les pays en développement. Il convient de souligner que, pour pouvoir entreprendre, au moment où les circonstances l'exigeront, un effort de production locale de vaccins dans ces pays, les gouvernements devront mettre au point des stimulants pour développer les potentialités requises en vue de cette entreprise. Ces potentialités sont notamment les suivantes : l'infrastructure et la logistique, la main-d'oeuvre qualifiée, une autorité et des locaux pour le contrôle de la qualité et des instituts universitaires et des instituts de recherche-développement.

En conclusion, il devrait être entendu que la décision finale d'entreprendre la production locale de vaccins doit incomber aux gouvernements nationaux, en particulier lorsqu'il s'agit d'appliquer un programme précis de vaccination en vue d'atteindre des objectifs également précis. Les fluctuations de prix et la fourniture de vaccins pouvant modifier drastiquement les politiques de production locale d'agents d'immunisation, les gouvernements doivent à tout moment pouvoir faire face aux événements survenant aux niveaux national, régional et international susceptibles d'avoir une incidence sur leurs plans de vaccination à long terme.

#### REFERENCES

- (1) Rapport de la deuxième Consultation sur l'industrie pharmaceutique (UNIDO/ID/311, 1983).
- (2) Model Programme for the Production of Vaccines in Developing Countries (Programme type de production de vaccins dans les pays en développement) (UNIDO/IO.2, 1986).
- (3) International List of Availability of Vaccines and Sera (WHO/BLG/84.2, 1984).  
  
List of Availability of Human and Veterinary Vaccines Produced in Latin America (PAHO/WHO, 83 à 114, 1982).
- (4) The Biological Industry and World Health (FIIM, 1985).
- (5) La fabrication des vaccins dans les pays en développement (UNIDO/ID/WG.393/13/Rev.1, 1983).
- (6) Prospects for Production of Vaccines and Other Immunizing Agents in Developing Countries (UNIDO/IS/402, 1983).
- (7) Série de rapports techniques de l'OMS, N° 722, 1985.
- (8) Série de rapports techniques de l'OMS, N° 704, 1984.

- (9) Série de rapports techniques de l'OMS, N° 725, 1985.
- (10) Relevé épidémiologique hebdomadaire, 60 (34), 1985.
- (11) Programme de production de vaccins en Afrique (UNIDO/IO/R.148, 1985).
- (12) Relevé épidémiologique hebdomadaire, 61, 13 à 20, 1986.
- (13) New Trends for Vaccine Production and UNIDO Programme on Industrial Production of Biologicals (UNIDO/IO.630, 1986).

\* \* \* \* \*