



HAL
open science

Innovations et maladies transmissibles : Une nouvelle géopolitique du médicament (1980-2005)

Maurice Cassier

► **To cite this version:**

Maurice Cassier. Innovations et maladies transmissibles : Une nouvelle géopolitique du médicament (1980-2005). *Epidémies*, 2008. halshs-01970648

HAL Id: halshs-01970648

<https://shs.hal.science/halshs-01970648>

Submitted on 5 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Innovations et maladies transmissibles : une nouvelle géopolitique du médicament (1980-2005)

Maurice CASSIER, CNRS

En à peine 3 décennies, l'épidémie de sida a changé la donne de la géopolitique du médicament. Certes, la géographie de l'innovation montre toujours une écrasante domination des grands laboratoires pharmaceutiques des Etats-Unis, de la Grande-Bretagne, de la Suisse, de l'Allemagne, qui, appuyés sur la recherche biomédicale des universités et des organismes publics de recherche, continuent à alimenter le flux des nouvelles molécules qui sont appropriés par des brevets. Ces brevets étant désormais étendus à l'échelle internationale à la suite des accords de l'Organisation Mondiale du Commerce de 1994 sur la propriété intellectuelle qui ont instauré des brevets de médicaments dans les pays qui jusqu'ici n'en avaient pas, à l'instar du Brésil, de l'Inde, de la Chine et de nombreux pays pauvres ou en développement. Mais l'émergence des revendications pour l'accès aux traitements pour combattre l'épidémie du VIH/sida, dès 1987 pour l'AZT, y compris aux Etats-Unis, puis pour les trithérapies à partir de 1996¹, a changé les réflexions sur l'économie du médicament. Tandis que les années 1980 avaient été dominées par l'idée d'un renforcement des droits de propriété intellectuelle pour accroître les revenus des laboratoires propriétaires et stimuler ainsi l'innovation, les discussions des

¹ « Access for all » clamé par Act Up au Congrès de Montréal sur le sida en 1996.

années 2000 aussi bien à l'Organisation Mondiale du Commerce qu'à l'Organisation Mondiale de la Santé préconisent des solutions qui fassent la part du feu entre la propriété intellectuelle et l'accès aux médicaments. Les nouveaux acteurs de cette géopolitique du médicament sont des ONG engagées dans des campagnes pour l'accès aux médicaments, des états comme le Brésil qui ont mis en œuvre des politiques de santé fondées sur l'accès universel aux traitements et la production locale de médicaments et de vaccins, les laboratoires de génériques, d'abord indiens, ensuite brésiliens, qui agissent souvent aux côtés des Etats du sud et des ONG. Le moment le plus emblématique de ce changement géopolitique a été le Procès de Prétoria au début de l'année 2001, qui opposa 39 firmes pharmaceutiques mondiales et l'Association des Fabricants Pharmaceutiques d'Afrique du sud, d'une part, au gouvernement d'Afrique du Sud soutenu par l'association de malades *Treatment Access Campaign –TAC-*, d'autre part. Face à la campagne internationale qui se déploya alors pour défendre l'accès aux traitements - « Patients Rights against Patents Rights »² revendiquaient les associations sud-africaines- les firmes pharmaceutiques mirent fin aux poursuites. GlaxoSmith Kline et Boehringer Ingelheim décidèrent en 2003 d'attribuer des licences volontaires à 4 firmes sud-africaines afin de produire trois médicaments génériques contre le sida (AZT, 3TC et Névirapine).

² « le droit des patients contre le droit des brevets ».

1- L'invention pharmaceutique dans les universités et les laboratoires du Nord

La géographie de l'innovation pharmaceutique reste très fortement concentrée dans les pays et les régions les plus industrialisés (EU, Europe, Japon) où elle bénéficie d'un système d'innovation qui associe depuis le début du 20^{ème} siècle universités, institutions publiques et privées de recherche, hôpitaux et industrie³. Cette concentration de l'innovation est illustrée par le flux de nouvelles molécules découvertes et développées pour lutter contre l'épidémie de VIH/Sida. Tous les ARVs aujourd'hui utilisés contre le VIH/sida ont été inventés et industrialisés par les efforts souvent associés ou combinés des universités, des organismes publics de recherche, des starts up de biotechnologie et des laboratoires pharmaceutiques. Ces molécules sont la propriété industrielle de quelques laboratoires internationaux dont Glaxo Wellcome, Roche, Bristol Myers Squibb, Boehringer, de quelques firmes de biopharmacie comme Gilead ou des universités ou des Etats-Unis pour le compte des inventions des NIH ou

³ J. Libenau, *Medical Science and Medical Industry: The Formation of the American Pharmaceutical Industry* London: Macmillan; Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1987 ; L. Galambos with J.E. Sewell, *Networks of Innovation. Vaccine development at Merck, Sharp&Dhome and Mulford, 1895-1995*, Cambridge University Press, 1995 ; JP Swann *American Scientists and the Pharmaceutical Industry. Cooperative Research in Twentieth-Century America*, The Johns Hopkins University Press, 1988. Pour ce qui concerne les liens science et industrie en Allemagne, Liebenau "Paul Ehrlich as commercial scientist and research administrator," *Medical History* 34 (1): 65-78 ; et en France, les liens entre l'Institut Pasteur et Poulenc dans la 1^{ère} moitié du 20^{ème} siècle, : Liebenau Jonathan, Robson, Michael. 1986. "L'institut Pasteur et l'industrie pharmaceutique." in L'Institut Pasteur, contributions à son histoire, Ed. Michel Morange, 52-61. Paris : la Découverte. 1986.

du NCI. La trajectoire de l'AZT est très démonstrative de cette complémentarité et de ces transferts entre le secteur public de recherche et le secteur privé. La molécule fut synthétisée en 1964 au Michigan Cancer Foundation, puis, suite à des essais infructueux pour le traitement du cancer, fut mise sur les étagères avant d'être remobilisée en 1985 contre le VIH/sida par une collaboration qui associait des chercheurs du National Cancer Institute et de Burroughs Wellcome. Le développement et l'industrialisation rapides de la molécule consacrèrent l'efficacité de la coopération. Ce modèle de partenariat fut toutefois mis en cause dès lors que le prix de l'AZT se révéla très élevé (\$ 15 000 par an par patient) et que la firme pharmaceutique était la propriétaire unique des brevets. Les NIH soutinrent les procès engagés par deux génériqueurs des EU, Barr et Novopharm, qui contestaient la propriété industrielle de Glaxo Wellcome. Un groupe activiste, Public Citizen, fit également un procès à la firme pour invalider les brevets de l'AZT. La propriété de Glaxo fut finalement confirmée par la Cour d'Appel du Circuit Fédéral sur la base de la contribution à l'invention de la firme⁴, mais les questions du prix et de l'accessibilité des antirétroviraux pour les malades avaient été soulevées, dès 1987, par le Congrès des Etats-Unis, par des activistes et des producteurs de génériques.

Ce processus d'invention collective des molécules pharmaceutiques par les Universités, les organismes publics de recherche et les firmes pharmaceutiques se retrouve pour la plupart des ARVs, dès lors que la molécule

⁴ Burroughs Wellecome Co/Barr Laboratories, nov 22, 1994.

est découverte et synthétisée dans les institutions scientifiques (Didanosine, Stavudine, Zalcitabine, Stavudine, Abacavir), que les chercheurs du public participent à la découverte de l'utilité de l'agent thérapeutique (Saquinavir) ou encore que le secteur public ou hospitalier est engagé dans la recherche clinique pour la plupart des molécules. La co-invention de ces molécules donne lieu à des disputes sur l'attribution de la propriété et sur le niveau des prix des médicaments dès lors que des fonds publics ont été engagés pour la R&D. Une des disputes les plus remarquables porta sur la licence exclusive attribuée par l'Université de Yale à Bristol-Myers pour l'exploitation du brevet sur la Stavudine. En 2001, l'Université, pressée par la délégation de Médecins Sans Frontière d'Afrique du Sud et par ses étudiants, fit pression sur BMS pour qu'elle concède des licences volontaires à des producteurs de génériques en Afrique du sud. Autre exemple remarquable, celui de la licence exclusive concédée en 1988 par le Département du Commerce des Etats-Unis à BMS pour l'exploitation d'un autre ARV, la Didanosine, qui avait été découvert par des chercheurs des NIH. Cette licence avait ceci de remarquable qu'elle donnait le droit au gouvernement des Etats-Unis de concéder des licences à l'Organisation Mondiale de la Santé ou à tout autre gouvernement pour favoriser l'accessibilité

de la molécule pour le public⁵. Mais le gouvernement US renonça à appliquer ces dispositions⁶.

Outre les problèmes de prix et d'accès qui pèsent sur ces molécules brevetées, déjà au Nord, mais plus encore au sud, cette recherche pharmaceutique fondée sur des brevets se détourne généralement de l'innovation thérapeutique destinée à des maladies transmissibles qui concernent principalement les pays du sud, telles que la tuberculose aujourd'hui, la malaria, la leishmaniose ou la maladie de Chagas. On sait que sur 1393 médicaments approuvés entre 1975 et 1999 seuls 13 étaient spécialement indiqués pour les maladies tropicales⁷. Autre difficulté supplémentaire, les molécules développées au nord ne sont pas ciblées pour les souches présentes dans des régions du sud, comme dans le cas du VIH/sida.

2- L'émergence des génériques au sud : reverse engineering et droit d'accès aux traitements pour le VIH/sida

La menace d'une africanisation de l'épidémie de sida au Brésil et les revendications des mouvements sociaux du sida pour l'accès aux traitements au

⁵ Paragraphe 3.1 de l'accord de licence entre le National Technical Information Service (NTIS) et Bristol Myers Squibb, le 1^{er} février 1988, sur la Didanosine.

⁶ Additional notes on government role in the development of HIV/AIDS drugs », note du CPtech de l'activiste James Love préparée par un étudiant de Yale, Shivan Metha, 23 février 2000.

⁷ Commission on Intellectual Property Rights, Integrating IPRs and Development Policy, London, 2002.

début des années 1990 ont conduit l'Etat Brésilien à mettre en œuvre un programme audacieux de distribution gratuite des médicaments. En novembre 1996, le président de la République du Brésil prend un décret qui proclame l'accès universel aux traitements pour les malades du VIH/sida⁸. Compte tenu du prix très élevé de ces médicaments, le gouvernement brésilien entreprend de développer la production locale de médicaments génériques. Pour cela, il mobilise des laboratoires pharmaceutiques publics, qui sont la propriété du Ministère de la Santé ou des Etats locaux, ainsi que les laboratoires privés qui sont intéressés par ce programme d'achat public des médicaments. Sur le plan juridique, la copie et la production locale de ces molécules sont tout à fait licites dès lors que ces molécules n'étaient pas couvertes par des droits exclusifs au Brésil où il n'existe pas de brevets de médicaments depuis 1945. Les chimistes brésiliens peuvent donc se procurer les brevets étrangers et des échantillons des médicaments et procéder à leur copie et à leur reverse engineering tout à fait librement. Pour autant, la reproduction de ces molécules n'est pas une chose aisée. Tout d'abord, les ARVs sont des molécules complexes à fabriquer (certaines molécules demandent 17 étapes de synthèse). Ensuite, les brevets ne fournissent pas tout le savoir nécessaire à la reproduction de la molécule. Il est nécessaire de reconstituer, pas à pas, ce savoir manquant en procédant à des manipulations en laboratoire sur des matières premières achetés aux

⁸ CASSIER M, CORREA M, 2003, « Patents, Innovation and Public Health : Brazilian Public-Sector Laboratories' experience in copying AIDS drugs », in *Economics of AIDS and Access to HIV/AIDS Care in Developing Countries. Issues and Challenge*, Ed. ANRS,

généricheurs indiens ou en décomposant les médicaments de marque que l'on s'est procurés. Les chimistes brésiliens ont finalement acquis une forte expérience en faisant le reverse engineering de ces médicaments sophistiqués. Les laboratoires de génériques impliqués dans la production des ARVs, soit une dizaine de laboratoires publics et privés, ont augmenté leurs effectifs de R&D et engrangé de multiples technologies de synthèse et de formulation des médicaments. La création d'une production locale de médicaments génériques au Brésil a bénéficié de multiples échanges avec les producteurs de génériques indiens. Les brésiliens ont envoyé des missions en Inde pour acquérir des informations technologiques, ramener des échantillons et recenser les fournisseurs possibles. Pour produire ces médicaments, les brésiliens achetaient généralement leurs matières premières en Inde si bien que les génériques indiens sont sans doute les premiers bénéficiaires du programme Sida du Brésil. Les producteurs de médicaments génériques en Inde, qui ont bénéficié d'un système de copie licite depuis 1971 sont particulièrement actifs⁹. Le génériqueur indien Cipla s'est notamment associé à Médecins sans Frontières en 2001 pour développer des trithérapies à des prix 40 fois inférieurs à ceux des médicaments propriétaires. L'entrée en lice des génériqueurs brésiliens et indiens a entraîné une forte baisse des prix des ARVs sur le marché mondial. Les bénéfices furent

⁹ Sahu S, 1998, Technology Transfer, Dependence, and Self-Reliant Development in the Third World, Praeger, London, 250 pages ; Lanjouwe J.O., 1997, The introduction of pharmaceutical products patents in India : heartless exploitation of the poor and suffering ?", Yale University, 54 pages.

également perceptibles en termes de santé publique puisqu'en 2007, le Programme Sida du Brésil distribuait des médicaments à 180 000 patients et que la morbidité et la mortalité avaient été fortement réduites¹⁰.

Outre ces bénéfices pour la santé publique, la copie des médicaments contre le sida a renforcé la capacité technologique des industriels brésiliens et indiens. Au Brésil, les génériqueurs ne se sont pas contentés de reproduire les technologies. Ils les ont améliorées, ne serait-ce que pour augmenter la productivité et la rentabilité de leurs procédés. Mieux, dans certains cas, ces laboratoires ont ouvert de nouveaux programmes de recherche sur de nouveaux antirétroviraux. Le laboratoire fédéral de FarManguinhos a ainsi déposé un brevet en 2001 en collaboration avec le département de chimie de l'Université Fédérale de Rio de Janeiro. Le laboratoire privé Cristalia a déposé plusieurs brevets en 2004 sur de nouvelles formulations des antiprotéases. Les laboratoires de génériques brésiliens, souvent de taille moyenne, s'efforcent aujourd'hui de constituer des réseaux d'innovation avec des laboratoires universitaires. Ils ont également lancé plusieurs projets coopératifs dans lesquels ils s'associent pour développer de nouvelles synthèses¹¹.

¹⁰ « The Brazilian Experience in Providing Universal Access to Antiretroviral Therapy », P Teixeira, MA Vitoria, J. Barcaloro, in *Economics of AIDS and Access to HIV/AIDS Care in Developing Countries. Issues and Challenge*, Ed. ANRS, p 69-88.

¹¹ Cassier Maurice, Correa Marilena,, "Scaling up and reverse engineering : Acquisition of industrial knowledge by copying drugs in Brazil", in *The Political Economy of HIV/AIDS in Developing Countries*, ed B. Coriat, Edward Elgar, 30 pages, à paraître, novembre 2008.

3- La percolation du modèle du sida pour les autres épidémies : la menace d'une pandémie de grippe aviaire

Les questions relatives à l'accès aux traitements et au partage des technologies pharmaceutiques ne sont pas restées cantonnées au seul champ du VIH.sida. A l'automne 2005, alors que l'OMS avait recommandé aux Etats la constitution de stocks de médicaments en vue d'une possible pandémie de grippe aviaire, les débats se focalisèrent sur le monopole juridique du laboratoire Roche sur un des deux antiviraux recommandés, le Tamiflu. Tandis que Roche réaffirmait son droit de propriété exclusive sur la molécule (la firme suisse bénéficie d'une licence exclusive de l'inventeur et du détenteur du brevet, la firme américaine Gilead), des ONGs internationales engagées dans des campagnes d'accès aux médicaments ainsi qu'un génériqueur indien, Cipla, revendiquèrent le droit de produire des médicaments génériques, le cas échéant en décidant d'une licence obligatoire qui confère le droit de reproduction du médicament sans l'autorisation du propriétaire du brevet. Le Monde du 23-24 octobre 2005 titrait :« des associations demandent que le Tamiflu devienne un générique ». L'ONU évoquait également l'idée d'un assouplissement du régime de propriété intellectuelle du Tamiflu dans un contexte de menace pandémique. Roche refusa dans un premier temps toute remise en cause de sa propriété et justifia son monopole par la sophistication du procédé de production du Tamiflu. Toutefois en octobre 2005, Cipla et l'Institut National de Recherche

Médicale de Taiwan firent savoir qu'ils détenaient la technologie et qu'ils pourraient produire l'antiviral dès 2006. Roche annonça qu'elle accepterait de concéder certaines parties du procédé à des firmes sous-traitantes afin d'augmenter les capacités de production du Tamiflu.

La confrontation se répéta en 2006 et 2007 sur le front de la divulgation des souches de H5N1 et de l'accès aux vaccins qui seraient développés par les laboratoires du Nord. L'Indonésie retint pendant quelques mois des souches qui avaient été isolées sur son territoire, au grand dam des responsables du réseau de surveillance de l'OMS qui demandaient leur mise en circulation rapide pour préparer les futurs vaccins. L'Indonésie, le Vietnam et la Malaisie se plaignaient que les ressources biologiques qu'ils avaient naguère versées dans le réseau de l'OMS, ainsi que leurs produits dérivés, avaient parfois été brevetés sans leur consentement et que les vaccins qui en étaient issus leurs étaient largement inaccessibles : « Indonesia is worried that large drugs companies will use its H5N1 strain to make vaccines that will ultimately be unaffordable for developing nations » (The Nation, Bangkok, march 15, 2007). En mars 2007, l'OMS publiait de nouvelles règles pour de « meilleures pratiques pour l'échange de virus grippaux et de données de séquences génétiques » qui tentent de concilier le versement rapide des souches virales dans le réseau de surveillance de la grippe et un meilleur accès aux vaccins antigrippaux pour tous les pays. Pour cela, l'OMS envisage d'établir un stock de vaccins et d'organiser

un accès équitable à ces vaccins. L'Indonésie demande quant à elle un accès aux technologies de fabrication des vaccins.

4- Des partenariats pour concilier l'innovation pharmaceutique et l'accès aux traitements : le consortium FACT contre la malaria (2002-2006)

La malaria figure parmi les maladies négligées par la recherche pharmaceutique brevetée. Le consortium FACT initié par Médecins sans Frontières en 2002 et repris par la DNDI (Drugs For Neglected Diseases Initiative)¹² est un projet de R&D pharmaceutique qui vise justement à combler cette déficience. Il implique des laboratoires et des cliniciens de pays du sud (Brésil, Inde, Malaisie, Thaïlande, Burkina Faso) et de pays du nord (France, UK). Il repose sur un modèle de développement technologique partagé entre le nord (Université de Bordeaux associée à une start up et à Sanofi Aventis) et le sud (le laboratoire pharmaceutique fédéral de FarManguinhos). Les deux sites de R&D pharmaceutiques, l'Université de Bordeaux et l'institut FarManguinhos, sont chacun chargés de développer une nouvelle combinaison de molécules (artesunate/mefloquine pour Farmanguinhos et artesunate/amodiaquine pour Bordeaux). Les tests de ces molécules sont également répartis : l'Université d'Oxford fait les études in vitro ; les essais de

¹² la DNDI est un consortium créé en 2003 qui associe MSF et des institutions scientifiques à l'instar de l'Institut Pasteur, de la Fondation Oswaldo Cruz, du Indian Council for Medical Research, du Keynya Medical Research Institute.

phase 1 sont réalisés à l'Université de Sains en Malaisie et les essais sur l'homme sont organisés en Thaïlande et au Burkina Faso. Des échanges de résultats, de méthodes et de produits parcourent le consortium et un des apports les plus importants soulignés par les chercheurs de l'Institut Farmanguinhos du Brésil que nous avons interviewés¹³ concerne les bonnes pratiques de laboratoire et les standards de qualité diffusés par le consortium. Outre ce processus de recherche et d'apprentissage collectifs, l'objectif du consortium est de développer des médicaments accessibles pour les malades des pays du sud. Le DNDI a imposé une politique de non brevetage des nouveaux médicaments, quand bien même la Fondation Oswaldo Cruz qui héberge l'Institut FarManguinhos, avait songé un moment à déposer un brevet sur la nouvelle association de molécules mise au point par ses chercheurs¹⁴ : « Ce médicament est un bien public qui sera mis à disposition afin d'être accessible au plus grand nombre possible de patients ». La DNDI souhaite étendre ce régime de bien public à ses différents projets : « le fait que ce nouveau médicament ne sera pas breveté supprime une barrière importante à son accessibilité et devrait servir de modèle pour de futurs développements de médicaments pour les maladies négligées ». Le médicament développé par l'Université de Bordeaux et Aventis sera sous le même régime de bien public et sera fabriqué par un laboratoire de

¹³ Interview de la coordinatrice brésilienne du projet FACT et de ses collaborateurs, Institut FarManguinhos, mars 2006.

¹⁴ Entretien avec le responsable de MSF Brésil, décembre 2006.

génériques au Maroc¹⁵. On songe également à des montages similaires pour favoriser l'innovation pour d'autres maladies transmissibles comme la tuberculose qui est aujourd'hui souvent associée au sida¹⁶, la maladie de Chagas, la leishmaniose et la trypanosomiase¹⁷. Ces projets dessinent les contours d'une nouvelle économie pharmaceutique mondiale.

¹⁵ The Lancet, vol 7, Issue 4, april 2007.

¹⁶ TB alliance.

¹⁷ Projet DNDI/GlaxoSmithKline, 6 mars 2008.