



HAL
open science

Le Marché des Antipaludéens: Entre Régulation et Défaillance

Fabienne Orsi, Jean-Benoît Zimmermann

► **To cite this version:**

Fabienne Orsi, Jean-Benoît Zimmermann. Le Marché des Antipaludéens: Entre Régulation et Défaillance. 2014. halshs-01091331

HAL Id: halshs-01091331

<https://shs.hal.science/halshs-01091331>

Preprint submitted on 5 Dec 2014

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.

Le Marché des Antipaludéens: Entre Régulation et Défaillance

Fabienne Orsi
Jean-Benoît Zimmermann

WP 2014 - Nr 55

Le marché des antipaludéens Entre régulation et défaillance

Fabienne Orsi,

Aix-Marseille Université (Aix-Marseille School of Economics) SESSTIM / IRD et INSERM
et Jean-Benoît Zimmermann

Aix-Marseille Université (Aix-Marseille School of Economics) GREQAM / CNRS et EHESS

Novembre 2014

Résumé : Face à la montée des résistances aux monothérapies, les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) sont devenues, au début des années 2000, le golden standard de la lutte contre le paludisme à *plasmodium falciparum*. En raison de la nécessité de substituer ces thérapies aux anciens médicaments et compte-tenu du prix énormément plus élevé des CTA, l'OMS s'est posé en prescripteur global, édictant d'un côté des recommandations de politique sanitaire en direction des pays endémiques et organisant, de l'autre, une filière de production mondiale. Cet article analyse la déconnexion inhérente à ce modèle de gouvernance, entre les niveaux national et mondial et les conséquences qui en découlent quant à la situation sanitaire des pays impaludés.

Mots-clefs : Paludisme, Artémisinine, CTA, Gouvernance mondiale, Politiques sanitaires, Production, Financement, Prix, Propriété Intellectuelle

Abstract : Faced with the rise of resistance to monotherapies, the artemisinin-combination therapies (ACTs) have become the early 2000s, the golden standard in the fight against *plasmodium falciparum* malaria. Because of the need to substitute these therapies to older drugs and given the vastly more expensive ACTs, WHO has established itself in global prescriber, enacting, on the one hand, health policy recommendations towards the endemic countries and organizing, on the other, a global supply chain. This article analyzes the disconnect that results from this model of governance, between the national and global levels and the consequences on the health status of malarious countries.

Key-words : Malaria, Artemisinin, ACT, Global Governance, Health Policies, Production, Financing, Price, Intellectual Property.

Introduction¹

La lutte contre le paludisme prend un tournant décisif au début des années 2000. De maladie négligée, le paludisme est promu au rang des grandes pandémies contre lesquelles la communauté internationale décide d'organiser la lutte. Cette époque signe un changement majeur, tant de nature que d'échelle, en matière de gouvernance internationale de santé qu'illustrent notamment la création du Fonds Mondial de lutte contre le sida, le paludisme et la tuberculose ainsi que la campagne du Millénaire des Nations-Unies faisant de la lutte contre les grandes pandémies l'un des objectifs du millénaire pour le développement. Si la question de l'accès aux médicaments à des prix abordables par les populations du Sud apparaît comme l'une des principales préoccupations, ce qui se joue véritablement concerne la création de marchés de médicaments au Sud, notamment à destination des pays d'Afrique subsaharienne. En matière de paludisme, le moment est critique car depuis les années 1990 le *plasmodium falciparum*, la forme de paludisme humain la plus répandue, commence à montrer des signes de résistance très prononcés aux traitements traditionnels de type chloroquine.

Les recherches se sont alors tournées vers l'utilisation de l'artémisinine, principe actif extrait d'une plante, l'armoise annuelle (ou *artemisia annua*), composante basique de la pharmacopée chinoise. Un nouveau paradigme thérapeutique s'est ainsi ouvert à la fin du 20^{ème} siècle, d'abord orienté sur des monothérapies puis très rapidement sur les CTA, combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine, seules approches

¹ Ce travail a bénéficié d'un financement de l'ANR, dans le cadre du projet PROPICE (Propriété Intellectuelle, Communs et Exclusivité), <http://www.mshparisnord.fr/ANR-PROPICE/>

thérapeutiques à la fois efficaces et capables de contrecarrer l'apparition de résistances (OMS, 2001). L'enjeu pour lutter contre le paludisme est de permettre aux populations concernées de bénéficier de soins appropriés, ce qui pose à la fois des problèmes de volume de production, de qualité, d'accessibilité, mais aussi de coûts, lesquels ont connu une augmentation faramineuse dans ce changement de thérapies.

Sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), une production « labellisée » de CTA s'est organisée à l'échelle mondiale, manifestant très vite la déconnexion entre deux mondes, celui, national, des besoins sanitaires des populations et celui, global, de la filière de production. Cette situation nous semble tout à fait illustrative des limites d'une approche normative de la santé comme bien public mondial fondée sur une démarche sécuritaire (Boidin, 2014), laquelle découle ici du risque relatif au développement des résistances aux traitements. Limite d'un modèle fondé sur des injonctions portées par les prix et les subventions au secteur public pour répondre aux questions de solvabilité des pays. Limite d'un modèle centré sur le secteur public de santé et qui peine à réduire les problèmes d'accessibilité aux soins et de contrôle des marchés privés. Limite enfin d'un modèle qui a centré la production de CTA sur les grands producteurs internationaux et n'a pas su intégrer les capacités endogènes de production des pays.

La compréhension du fonctionnement du marché des CTA suppose de prendre en compte un ensemble de dimensions qui rentrent en interactions et génèrent les conditions de construction économique et sociale du marché. La théorie économique standard considère la formation d'un marché comme résultant de la rencontre entre une offre et une demande. Les défaillances de marché peuvent nécessiter l'intervention publique, laquelle peut s'exercer sous différentes formes : réglementation, soutien à l'offre ou à la demande, organisation ou contrôle de circuits de distribution.

Le domaine du médicament est tout particulièrement illustratif de marchés socialement construits. C'est en effet un domaine où l'hypothèse d'une rencontre naturelle entre une offre et une demande ne peut être soutenue du fait que l'existence même de ces marchés repose de fait sur l'existence de prescripteurs (Hatchuel, 1995) ainsi que sur des intermédiaires de solvabilité de la demande : des systèmes d'assurance santé, publics ou privés. Dans ce domaine la question de la fixation du prix occupe une place majeure et sa compréhension appelle là aussi à aller au-delà de la loi de l'offre et de la demande pour saisir le prix comme relevant d'une construction sociale et politique, un lieu de rapports de force et de compromis politiques entre les acteurs en présence (Montalban et al. 2012). C'est donc l'intérêt d'une approche institutionnaliste de focaliser sur les conditions d'émergence des marchés ainsi que leur mode d'organisation, de transformation, mais aussi de leur entrée en crise. L'analyse des marchés dans une telle perspective présente l'avantage de s'intéresser aux règles de l'échange, lesquelles, en garantissant la sécurité des transactions et la définition des produits, permettent au marché de se reproduire (Fligstein, 1996), de se stabiliser ou au contraire, de devenir instable.

Dans le cas présent, la difficulté peut être considérée principalement comme relevant de deux ordres. D'une part, le différentiel de prix considérable entraîné par le passage des thérapies classiques aux CTA a impliqué une incapacité de la plupart des pays à faire face financièrement aux besoins de traitements. D'autre part, l'orientation qui a été prise d'appuyer la lutte contre le paludisme sur une offre et une gouvernance internationale, dans une perspective de bien public global, doit trouver comment s'articuler à des politiques sanitaires et des marchés internes qui sont construits à l'échelle de chacun des états-nations concernés.

Cet article est organisé comme suit.

Dans une première partie nous montrons comment, face à la montée des résistances aux thérapies traditionnelles, l'OMS s'est imposée comme prescripteur global pour conduire le changement de paradigme et le passage aux CTA. Nous montrons ensuite comment l'absence de propriété intellectuelle sur les molécules impliquées dans ces thérapies a permis de privilégier une approche en termes de combinaisons à dose fixe qui facilitent à la fois la prescription et l'observance. Et comment, du côté de l'offre, l'OMS s'est engagée dans une opération de constitution et de structuration de la filière, vis-à-vis de laquelle la question de la fixation du prix a joué un rôle central.

Dans une deuxième partie, nous nous tournons vers la demande, celle des pays endémiques, dont l'accès aux CTA a pu se faire, moyennant la mise en place de politiques sanitaires conformes aux recommandations de l'OMS et l'accès à des financements internationaux pour subventionner les commandes du secteur public. Nous montrons comment de telles politiques se sont heurtées à des problèmes d'accessibilité aux soins pour la population qui ont ralenti de manière radicale les progrès dans la lutte contre la maladie.

Nous montrons enfin comment la déconnexion relative entre ces deux mondes, une offre organisée à l'échelle globale face à des demandes nationales contingentes de contextes spécifiques, a débouché sur une impossibilité à réguler efficacement une filière de production et de distribution internationale. Les récents progrès constatés au cours des dernières années sont sans nul doute à attribuer à la volonté manifestée dans l'initiative « Facilité de médicaments à des prix abordables – malaria » (AMFm) d'intervenir de manière structurée dans les filières de distribution privées au cœur des marchés nationaux et au plus près des demandes de soins.

I. Le marché des CTA : un marché impulsé et orienté par un prescripteur international : le rôle de l'OMS

Le rôle joué par l'OMS dans la construction du marché des ACT est déterminant à plusieurs égards. Prescripteur, l'OMS l'est tout d'abord en désignant et définissant les traitements de référence contre les maladies, traitements de référence qu'elle publie dans des directives à destination des autorités publiques des pays du sud. Ici la prescription est une prescription de jugement, pour reprendre la terminologie d'Hatchuel en ce sens qu'elle indique la « définition de la chose à acquérir », elle en détermine la valeur d'usage, en d'autres termes elle indique le traitement légitime à acquérir par les autorités nationales de santé. En matière de paludisme, les premières recommandations de l'OMS appelant à substituer les ACT aux traitements classiques sont publiées en 2001 (OMS, 2001).

L'OMS : Un prescripteur de jugement

Ces recommandations résultent de l'observation au cours de la décennie 90 d'une forte recrudescence de cas de paludisme, en particulier sur le continent africain, en raison notamment d'une résistance accrue aux traitements classiques. La nécessité de proposer des alternatives à ces traitements se fait urgente.

En Asie, là où les résistances à la chloroquine sont apparues dès les années 1960, l'artémisinine en monothérapie s'est développée en substitut. L'artémisinine ainsi que ses dérivés sont des inventions chinoises réalisées dans le cadre d'un grand programme de découvertes de nouveaux médicaments lancé en 1969 par le gouvernement chinois sollicité par les forces armées communistes du Front national de libération du Sud Viêt Nam au moment de la guerre contre les Etats-Unis. Le paludisme décime les soldats et aucun traitement ne s'avère véritablement efficace. Ce programme, repose sur le criblage à grande échelle de plantes médicinales inscrites dans la pharmacopée chinoise. En 1971, l'armoise annuelle est identifiée comme candidate à fort potentiel antipaludique. Un an plus tard, l'artémisinine comme principe actif est identifié et un procédé d'extraction est développé. Rapidement, certains dérivés de l'artémisinine sont synthétisés dont l'artésunate et l'arthémeter. Les premiers essais cliniques sont réalisés en Chine dès la décennie 1970. Le pays contacte très tôt l'OMS pour une assistance technique pour le développement des tests précliniques et cliniques, en même temps que de nouvelles collaborations de recherche s'établissent en lien avec le TDR^{2,3}. Des essais concernant plusieurs CTA sont conduits en Asie du sud est dans le milieu des années 1990 sous la direction the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases hébergé par l'OMS⁴ et financés par l'Agence américaine US Agency for International Development et le Wellcome Trust.

A la fin des années 90, des consultations informelles et des débats sont organisés par l'OMS sur le rôle et l'utilisation de l'artémisinine et de ses dérivés dans la perspective, cette fois, d'une redéfinition des lignes directrices de l'organisation onusienne en matière de lutte contre le paludisme (OMS, 1998). Plusieurs études montrent que l'artémisinine, jusque-là utilisée majoritairement dans les pays d'Asie du sud-est, s'avère être une molécule agissant rapidement contre le paludisme à falciparum, sans effets secondaires graves et sans que des résistances cliniques aient été observées. L'artémisinine devient dans un premier temps une molécule de référence OMS pour le traitement du paludisme lors d'accès simple mais reste d'abord préconisée dans le

2 Voir notamment (Guo-Qiao, et al, 1994)

3 Programme spécial du PNUD, de l'UNICEF, de la Banque Mondiale et de l'OMS, créé en 1975 pour la recherche et la formation sur les maladies tropicales.

4 Sur ce programme voir : <http://www.who.int/tdr/about/en/>

cas de polyrésistance (voir OMS, 1998, p.25).

Encadré 1 : les combinaisons à base d'artémisinine recommandées par l'OMS

Quatre associations sont recommandées par l'OMS dès Avril 2001 :

artésunate + amodiaquine (AS/AQ)

artésunate + méfloquine (AS/MQ)

arthémether + luméfantrine (AL)

arthésunate + sulfadoxine-pirimétharine (AS/SP)

Ces combinaisons ont des qualités différentes selon les différentes situations épidémiologiques. Ainsi dans la plupart des pays africains impaludés Falciparum, l'OMS recommande en traitement de première ligne soit l'AL, soit le AS+AQ, soit les deux⁵.

Eu égard à la montée dramatique des résistances et des cas de paludisme, d'importantes pressions internationales sont exercées sur l'OMS, notamment au travers de la campagne lancée par Médecins sans Frontière « les CTA maintenant » pour que ces thérapies soient reconnues comme traitements de 1^{ère} ligne dans l'ensemble des zones endémiques. Ce que fera l'OMS en 2004. Ces traitements associent des dérivés d'artémisinine à un autre antipaludique de classe thérapeutique différente. Ces associations sont préconisées dans l'objectif de freiner le développement de résistances, le principe d'association de médicaments dotés de mode d'action indépendants s'étant avéré efficace pour éviter l'apparition de résistances⁶. Dans l'esprit de l'OMS, il s'agit à la fois d'éliminer les traitements classiques de type chloroquine mais aussi d'éviter le déploiement sur les territoires endémiques des monothérapies d'artémisinine et ce afin de prévenir le développement rapide de résistance à cette molécule. C'est pourquoi, dès le départ, des discussions sont menées sur l'intérêt de promouvoir des associations médicamenteuses à dose fixe, c'est-à-dire la formulation des deux principes actifs dans un seul comprimé, mais nécessitant dans ce cas la réalisation d'études pharmacocinétiques et toxicologiques coûteuses ou, dans un degré moindre, le développement de co-blisters, c'est-à-dire deux molécules séparées mais conditionnées dans un même emballage, une solution moins onéreuse mais estimée pouvoir conduire à une observance plus faible. Le risque de voir se développer des résistances à l'artémisinine à court terme et de fait menacer la durée de vie thérapeutique des CTA conduit l'OMS en 2006 à fortement recommander l'arrêt de l'utilisation de l'artémisinine en monothérapie ainsi que l'interdiction de leur commercialisation (OMS, 2006). Cette demande sera une première fois réitérée et appuyée en mai 2007 avec l'adoption d'une résolution de l'Assemblée Mondiale de la Santé⁷ et reprise dans les rapports annuels successifs sur le paludisme dans le monde (OMS, 2009). Pour des raisons d'observance et de prévention des risques de résistance, les combinaisons à dose fixe vont devenir le *gold standard* OMS en matière de lutte contre le paludisme. Il s'agit là d'une orientation essentielle de l'organisation onusienne dans la construction du marché. Or, il est fondamental d'insister sur le fait que la position de l'OMS-favoriser le développement de combinaison à dose fixe et évincer les traitements séparés, n'a pu s'affirmer qu'en raison de la spécificité du régime des brevets associé aux traitements à base d'artémisinine.

L'importance du régime « faible » de propriété intellectuelle dans les orientations de santé publique de l'OMS

L'ensemble des molécules qui composent les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine sont des molécules libres de brevets impliquant donc la possibilité de leur libre copie sous forme de générique par tout producteur potentiel. La majorité de ces molécules ont en effet été découvertes par des chercheurs chinois, à une époque où ce pays ne reconnaissait pas les brevets sur les médicaments, avant donc l'avènement de l'Organisation Mondiale du Commerce et l'obligation pour l'ensemble des pays membres de se conformer à un régime fort et standardisé de propriété intellectuelle (Coriat et al. 2006)

5 Voir http://www.who.int/entity/malaria/am_drug_policies_by_region_afro/en/index.html

6 Les chimiothérapies antibactériennes et antipaludiques ont les premières mises à l'épreuve ce principe d'association de médicaments dotés de mode d'action indépendants. Ce concept a ensuite été adopté en chimiothérapie des cancers, puis dans le traitement du VIH/sida et de la lèpre (OMS, 1998).

7 Résolution disponible ici : http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA60/A60_R18-en.pdf

Ainsi donc, sous l'impulsion de l'OMS, avec le passage aux CTA comme traitements de référence contre le paludisme, l'enjeu devient rapidement la co-formulation, incitant les producteurs à innover sur les formulations et à se désengager de la production de médicaments séparés. Soulignons qu'il s'agit d'une situation totalement différente de celle du VIH. Rappelons en effet, qu'en matière de traitements antirétroviraux, l'existence de brevets sur les molécules a conduit à la production et à la vente de trithérapies sous formes de médicaments séparés, chacune des molécules sous brevet étant la propriété d'une firme différente. Cela explique d'ailleurs que les patients des pays du Nord n'ont eu pendant plusieurs années d'autres choix que de se voir prescrire une prise journalière d'un nombre considérable de médicaments. Au Sud, si dans un premier temps l'accès aux traitements antirétroviraux fut considéré comme impossible, notamment par l'OMS, au motif du prix trop élevé de ces traitements proposés par les firmes pharmaceutiques multinationales, l'arrivée des premières trithérapies antirétrovirales génériques produites par les firmes pharmaceutiques indiennes a changé la donne. Ayant jusqu'à 2005 pour se mettre en conformité aux règles de l'OMC en matière de propriété intellectuelle, l'Inde a utilisé cette période de transition pour devenir le plus grand fournisseur de médicaments génériques contre le VIH dans les pays du sud, conduisant à une baisse du prix de 10000 dollars par personne et par an à moins de 100 dollars⁸.

Mieux encore, l'absence de brevets sur les molécules ARV de premières générations en Inde a rendu possible dès le début des années 2000, le développement de la 1^{ère} combinaison à dose fixe au monde d'antirétroviraux par la firme indienne Cipla (la Triomune). L'OMS ne fit pourtant pas immédiatement de cette combinaison à dose fixe son *gold standard* en matière de traitements contre le sida et le lobbying de l'industrie du Nord contre cette invention indienne fut d'une extrême virulence.

Une nouvelle prescription technique : Le programme de préqualification de l'OMS

La qualité des médicaments est bien évidemment au cœur des préoccupations des différents acteurs engagés dans la lutte contre les grandes pandémies, la question du contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques étant d'ailleurs centrale eu égard au risque de toxicité qu'ils comportent ainsi qu'à l'impérieuse nécessité d'efficacité thérapeutique. Ce contrôle qualité des médicaments revient traditionnellement aux autorités nationales ou régionales, là où les médicaments font l'objet d'une demande d'autorisation de mise en marché. Ces institutions ayant en charge d'organiser les procédures d'autorisation de mises en marché (test cliniques et pré-clinique, toxicologique, etc), elles jouent un rôle déterminant dans la construction et l'organisation des marchés de médicaments (Montalban et al.2012). Leur fonction étant de certifier la non-toxicité et l'efficacité du médicament, il s'agit donc d'une fonction de prescripteur technique, au sens d'Hatchuel « *dans le processus d'achat en apportant des notions initialement inconnues de l'acheteur* » ou pour « *comble[r] une incertitude plus complexe qui s'étend jusqu'à l'ignorance des pratiques possibles* » (Hatchuel, 1995, cité dans Montalban et al., op. cit). Le rôle de ces Agences du médicament est bien connu de même que les nombreuses polémiques dont elles font l'objet.

Face aux difficultés rencontrées par les pays en développement pour assurer un niveau suffisant de contrôle de la qualité des médicaments entrant sur leurs territoires et dans le cadre de la lutte internationale contre les trois grandes pandémies, le sida, la tuberculose, le paludisme, un « intermédiaire » de contrôle qualité a été créé entre les producteurs de médicaments et les Agences d'autorisation de mises en marché. Il s'agit du programme de préqualification de l'OMS initié dès 2001. Dans le cadre de ce programme, les fabricants de génériques et de produits princeps sont invités à suivre une procédure qui comporte deux dimensions principales. Une analyse de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments à partir des données fournies par les fabricants et, si cette évaluation est positive, une inspection des sites concernés pour vérifier leur conformité avec les normes internationales de « bonnes pratiques de fabrication » (Lantenois et Coriat, 2014)⁹. Avec la mise en place de ce programme, l'OMS devient ainsi un prescripteur technique international dont le rôle dans l'élaboration des règles de l'échange va devenir déterminant. La préqualification OMS va en effet constituer l'une des clés de voûte de l'organisation de l'échange au niveau international en devenant obligatoire pour toute transaction réalisée avec l'aide des financements internationaux. Le fonds Mon-

8 Voir les différents rapports de Médecins sans Frontières réalisés dans le cadre de MSF Access campaign, *Untangling the Web of Antiretroviral Price Reductions*. Disponibles ici : <http://www.msfaaccess.org/>

9 L'OMS se réserve le droit de procéder à des contrôles aléatoires sur les médicaments et les sites préqualifiés afin de vérifier le respect, dans le temps, des normes d'efficacité, de sécurité et de qualité des médicaments qui ont obtenu leur préqualification. Pour une analyse approfondie de la genèse du programme de préqualification OMS voir Lantenois et Coriat (2014).

dial en particulier, principal bailleur de fonds international, a érigé comme principe d'octroi de fonds pour l'achat de médicaments par les pays bénéficiaires, que ces médicaments aient obtenu la préqualification de l'OMS.

De la 1^{ère} combinaison à dose fixe au contrat OMS/Novartis : émergence d'un marché public sous monopole

Alors même que l'absence de brevet sur les molécules pouvait laisser supposer que le marché se crée sous l'impulsion d'une offre concurrentielle et diversifiée de CTA et avec elle l'ouverture d'un espace important pour la négociation des prix, la réalité fut pourtant différente. En 2001, l'OMS signe un accord exclusif de 10 ans avec la firme pharmaceutique Novartis pour l'approvisionnement du marché public en Coartem, la première combinaison à dose fixe (CDF) associant les molécules artémether et luméfantine. Cet accord va donner une impulsion déterminante au processus de la construction du marché des CTA.

Cette première combinaison à dose fixe est là encore d'origine chinoise. Elle est inventée en 1985 par une équipe de Institute of Microbiology and Epidemiology, de Academy of Military Medical de Pekin avec le soutien de l'OMS. Elle associe artemether et lumefantrine. Elle est enregistrée en Chine en 1992. Selon le professeur Zhou Yiqing, l'un des inventeurs de cette première combinaison médicamenteuse à dose fixe, à cette époque, « *No Chinese pharmaceutical company was capable of introducing this medicine to the rest of the world* »¹⁰. En accord avec les autorités nationales, des contacts sont ainsi pris avec la firme multinationale suisse Novartis (anciennement Ciba-Geigy). Les deux partenaires développent la combinaison à dose fixe pour l'international. Un brevet est déposé sur la formulation de l'association par Chine et une licence exclusive d'exploitation en dehors de la Chine est concédée à Novartis. En 1998, l'entreprise multinationale obtient une première autorisation de mise en marché de la CDF qu'elle commercialisera sous le nom de marque Riamet pour le nord et Coartem pour le sud.

Encadré 2 :

Coartem : une invention chinoise sous brevet de « formulation » partagé avec Novartis

United States Patent 5,677,331
Zhou , et al. October 14, 1997

Abstract The invention relates to a synergistic antimalarial composition which comprises the antimalarial agent benflumetol and also an antimalarial agent from the artemisinin group such as artemether. The composition can be formulated into solid dosage forms such as tablets and is useful for the treatment of drug resistant malaria.

Inventors: Zhou; Yiqing (Beijing, CN), Ning; Dianxi (Beijing, CN), Wang; Shufen (Beijing, CN), Ding; Deben (Beijing, CN), Li; Guofu (Beijing, CN), Shan; Chengqi (Beijing, CN), Liu; Guangyu (Beijing, CN)
Assignee: : Ciba-Geigy AG (Basel, CH), Institute of Microbiology and Epidemiology, Academy of Military Medical (Beijing, CN) Appl. No.: 08/216,440 Filed: March 23, 1994

Source : USPTO

La notion de « prix coûtant » au cœur des négociations internationales sur la fixation du prix des ACT

En 2001, le prix du Coartem, négocié dans le cadre de l'accord OMS-Novartis, est fixé à 2,4 \$/le traitement pour adulte de 24 comprimés. Ce prix est présenté par la firme comme étant un « prix coûtant », c'est-à-dire un prix ne dégageant aucun profit, ni perte. Notons, qu'il s'agit d'un prix sortie d'usine, c'est-à-dire ne prenant pas en compte les coûts de transport ainsi que les marges des différents intermédiaires jusqu'à l'arrivée à destination. Surtout, ce prix est négocié dans le cadre de l'approvisionnement du secteur public, le compromis implicite de l'accord étant de laisser libre la fixation des prix du même produit sur le marché

10 « Ancient Chinese anti-fever cure becomes panacea for malaria. An interview with Zhou Yiqing », Bulletin of the WHO : <http://www.who.int/bulletin/volumes/87/10/09-051009/en/>

privé. Or, il s'agit là d'une question cruciale en matière d'accès réel aux CTA, puisque c'est avant tout le circuit de distribution privé qui fournit prioritairement les populations en antipaludéens.

Soulignons, qu'à la même époque, certaines CTA sont disponibles en co-blisters à des prix nettement inférieurs. La combinaison AS+AQ est disponible au prix de 1,3 \$/t adulte et de 1,2\$ pour l'AS+SP (Kindermans, et al., 2002 ; Snow et al., 2003). Néanmoins, le prix des ACT demeure 20 fois plus élevé que celui de la chloroquine, lequel varie en 2001 entre 0,10 et 0,15 \$ (MSF, 2003).

En 2003, le cabinet Deloitte et Touche confirme, dans un rapport commandé par l'OMS, le bien-fondé du *prix coûtant* négocié avec Novartis. La structure des coûts de production mise à plat par ce cabinet comprend quatre catégories : le coût des substances actives, le coût de formulation, le coût du packaging, les royalties dues à ses partenaires chinois (Deloitte et Touche, 2003).

Sur la base des informations fournies par Novartis quant à ces coûts, le Cabinet Deloitte et Touche calcule un coût de production standard de 3,20 à 3,25 \$ par traitement en 2002 et conclut donc à une différence avec le prix de l'accord en faveur de l'OMS.

Pourtant, ce prix coûtant va largement être contesté, attestant ainsi de la fonction politique de cette notion dans la détermination du prix des CTA. L'absence de brevets sur les molécules ne permettant pas que le rapport de force et les compromis politiques pour la détermination du prix se bâtissent sur la propriété intellectuelle, la notion de « prix coûtant » va tenir cette fonction.

Dès 2005, le quasi-monopole de Novartis sur le marché des nouveaux antipaludéens se voit contesté par l'agrément donné par le Fonds Mondial à Ajunta fin 2005 et à Cipla en Mars 2006 de produire des combinaisons à dose fixe d'AL, mais aussi par la perspective d'arrivée sur le marché de l'ASAQ-Winthrop issu du partenariat entre l'Initiative for Drug Neglected Diseases (DnDi) et Sanofi-Adventis et dont le prix coûtant à destination du marché public est annoncé à un dollar le traitement (Branciard, 2012).

Encadré n°3

Sanofi-Aventis et l'ASAQ-Winthrop

Sanofi-Aventis est présente de longue date sur les marchés africains des antipaludéens où elle commercialisait la Flavoquine® (amodiaquine). Elle y dispose donc de circuits commerciaux bien rodés. Elle dispose également d'une usine de production au Maroc. A partir de 1996, elle commercialise l'Arsumax (l'artésunate dont le principe actif est produit par le chinois Guilin).

En 2003 elle lance l'Arsucam, un co-blistre AS+AQ et demande une préqualification à l'OMS.

Dès 2002, elle avait lancé un programme de développement d'une CDF combinant l'Arsumax® et l'amodiaquine. En 2004 elle abandonne ce projet, peu avancé, pour entrer dans un partenariat industriel avec DNDi pour une CDF d'ASAQ.

Cette CDF sera produite dans l'usine marocaine du groupe à Maphar (Casablanca) dont les capacités initiales de 18 Mt/an ont été augmentées à 70 Mt/an à travers un investissement de 25 M€ et l'obtention d'une qualification aux standards GMP en 2008.

L'ASAQ Winthrop est déposé en Décembre 2005 et obtient une AMM en Février 2007. Il est annoncé à un prix « prix coûtant » inférieur à 1 \$/t.a. et 0,5\$ / t.e. sur les marchés publics et assimilés. Le médicament est commercialisé sous le nom de Coarsucam, à « prix libre » sur le marché privé et à « prix coûtant » dans le circuit des pharmacies privées adhérant au programme commercial de Sanofi-Aventis (outil de promotion commerciale). Sanofi-Aventis s'engage en outre à reverser 3% de ses revenus du Coarsucam à DNDi pendant 7 ans.

Source : Branciard (2012)

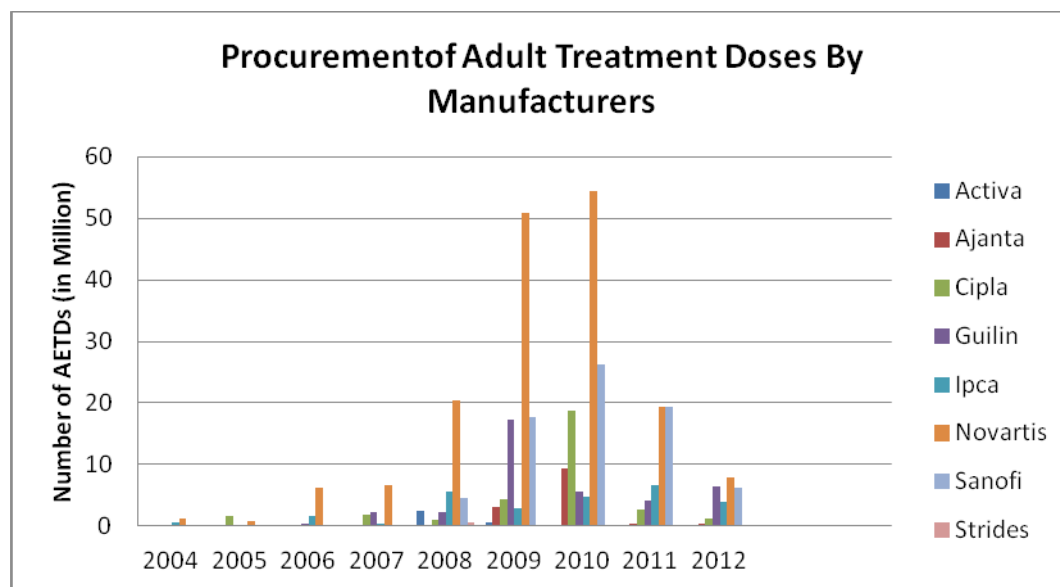
Malgré une diversification de l'offre, un marché public toujours sous domination de Novartis

Depuis lors, l'offre de CTA s'est progressivement diversifiée. Si l'on s'en tient aux médicaments préqualifiés par l'OMS, depuis la mise en place de ce programme, 33 CTA ont été préqualifiés. La grande majorité de ces combinaisons sont soit des associations d'artémether et luméféntrine (AL) soit des

associations d'artésunate et amodiaquine (ASAQ). 10 associations AL ont été préqualifiées par l'OMS entre 2004 et 2014. Le Coartem est la première de ces associations à être labélisée par l'OMS en 2004 ; la dernière étant celle produite par la firme indienne Ajanta Pharma (novembre 2014). Il est important de souligner que toutes les combinaisons AL sont produites sous forme de combinaisons à dose fixe contrairement à l'association ASAQ que l'on retrouve à la fois sous forme de co-blisters et de combinaison à dose fixe. On dénombre 19 ASAQ préqualifiées OMS entre 2008 et 2014. La première préqualification est attribuée en avril 2008 au co-blisters développé par la firme chinoise Guilin. Pharmaceutical. Sanofi-Aventis obtiendra la première préqualification OMS pour une combinaison à dose fixe d'ASAQ en octobre 2008. En juin 2012 la firme indienne IPCA Laboratories sera la deuxième firme à obtenir cette préqualification. Enfin Guilin obtiendra en novembre de la même année la préqualification OMS pour une FDC d'ASAQ¹¹.

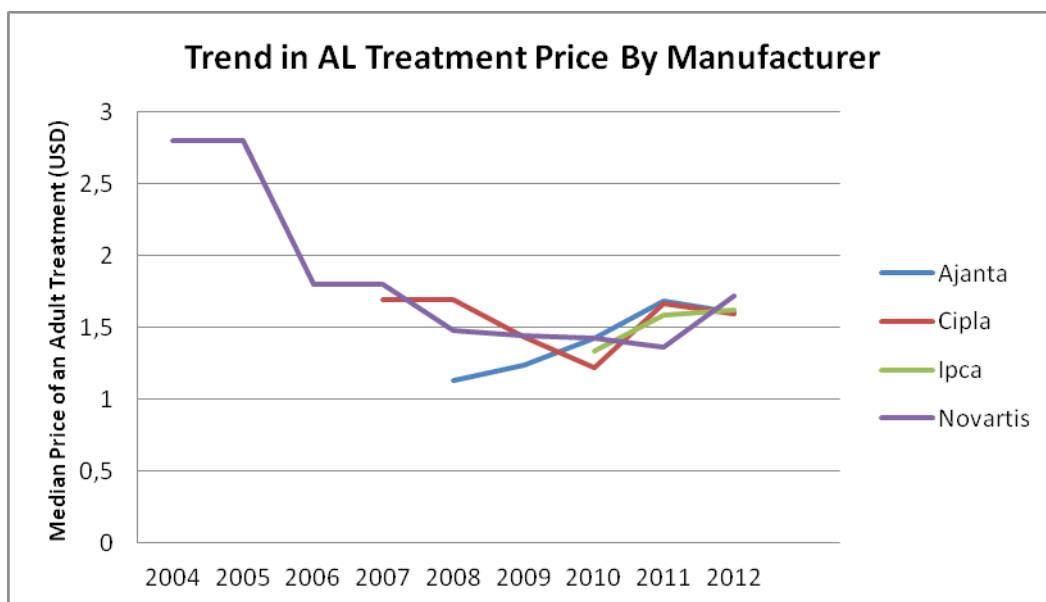
Cependant, malgré la diversité de l'offre, Novartis reste clairement le principal fournisseur en CTA sur le marché public. Tout d'abord que ce sont les combinaisons à dose fixe qui dominent majoritairement le marché public alors même que les co-blisters sont vendus à des prix nettement inférieurs. Si l'on s'intéresse à l'ensemble des CTA vendues sur le marché public des pays d'Afrique Subsaharienne réparti selon les producteurs, le graphique 1 montre clairement la domination du Coartem de Novartis sur toute la période. Entre 2004 et 2012 Novartis a vendu plus de 152 millions de traitements sur le marché public en Afrique Subsaharienne, alors que ses principaux concurrents pour la même combinaison AL en ont vendu près de 13 millions pour IPCA entre 2010 et 2012, 23 millions pour Cipla entre 2007 et 2012 et plus de 13 millions pour Ajanta entre 2008 et 2013. Pour autant, le prix du Coartem reste supérieur, sur la quasi-totalité de la période considérée, aux prix pratiqués par ses concurrents directs. En 2004 le prix moyen du Coartem payé par les gouvernements d'Afrique Subsharienne s'élevait à 2,80 dollars le traitements adulte contre 1,71 dollars en 2012. Le prix du traitement de Cipla s'élevait en 2007 à 1,67 dollars et à 1,59 dollars en 2012, ceux d'IPCA et Ajanta à 1,62 dollars et 1,60 dollars respectivement pour la même année.

Graphique 1 : Evolution des achats publics d'ACT pour les adultes par producteurs pour l'Afrique Subsaharienne (2004-2012)



11 Ces informations sont disponibles sur le site du programme de préqualification de l'OMS à l'adresse suivante : <http://apps.who.int/prequal/>

Graphique 2 : Evolution des prix de la combinaison AL par producteurs pour l'Afrique Subsaharienne (2004-2013)



Source des graphiques 1 et 2 : Analyse statistique réalisée par Luis Sagaon-Teyssier (IRD-SESSTIM) à partir de la base *Global Price Reporting Mechanism for HIV, tuberculosis and malaria* gérée par l'OMS

II. Les contextes nationaux : d'une demande de santé à une demande de CTA

L'apparition d'un nouveau paradigme thérapeutique fondé sur les CTA génère un certain nombre de bouleversements dans la situation sanitaire et sociale des pays impaludés et notamment africains. La construction sociale d'un marché des CTA dans ces pays met en jeu plusieurs dimensions, de natures très différentes et qui interfèrent pour la construction d'une demande de médicament et l'efficacité de la réponse à un besoin de santé publique.

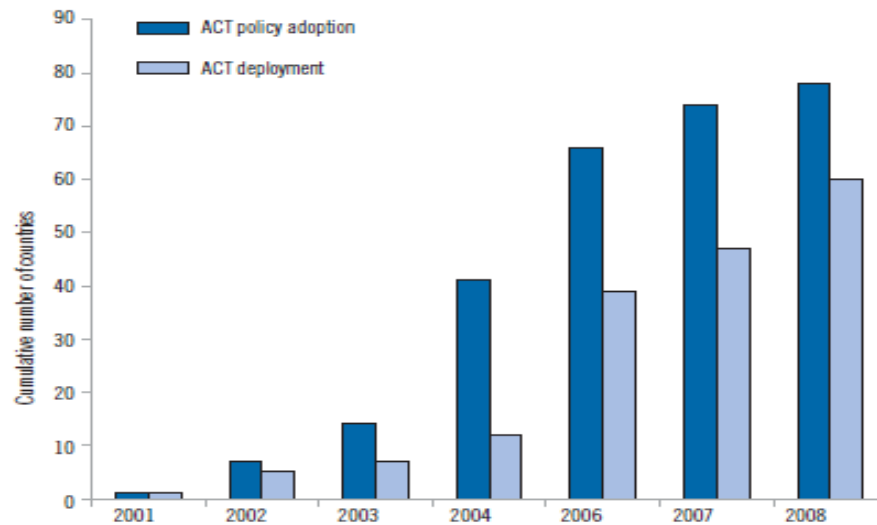
- ⌚ Une première dimension est relative aux changements de politiques sanitaires des pays par l'abandon des anciennes thérapies et monothérapies d'artémisinine pour le passage aux CTA. Il y a dans cette dimension un caractère différencié des situations selon les différents pays sur lequel nous reviendrons.
- ⌚ La deuxième dimension a trait au prix des médicaments, énormément plus élevés que ceux des traitements traditionnels qui induisent les deux problèmes de l'accès économique aux soins et de la solvabilité des demandes nationales. Ces aspects ont été introduits dans la section précédente.
- ⌚ La troisième dimension, qui est peut-être la plus délicate, dans la mesure où elle ne peut pas se ramener à des termes purement économiques, est celle de la structure des marchés internes et de l'accessibilité à des circuits de distributions différenciés en termes géographiques, sociaux et de qualité.

Le changement des politiques sanitaires nationales

Les nouvelles politiques sanitaires nationales qui ont vu le jour constituent des réponses aux recommandations de l'OMS diversifiées, dans le temps et dans l'espace, selon les caractéristiques d'impaludation des pays, mais aussi et surtout la présence et le pouvoir de lobbying des grands fournisseurs

internationaux.

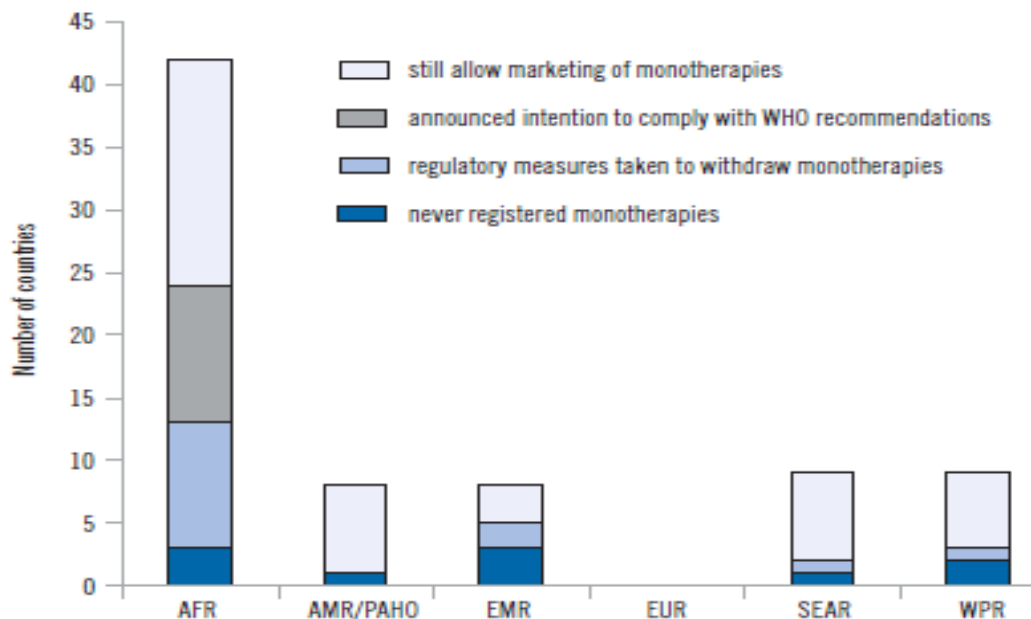
Graphique 3 : Adoption des politiques et déploiement des thérapies à base d'artémisinine (ACT), par année ; données globales 2001-2008. Source OMS (2009)



Le graphique 3 montre comment un nombre croissant de pays se sont ralliés au cours des années 2000 à des politiques d'adoption puis de déploiement des CTA. Mais ces politiques, si elles constituent une condition nécessaire au changement de paradigme doivent aussi s'accompagner de mesures relatives à l'arrêt de la commercialisation et, le cas échéant, de la production de monothérapies à base d'artémisinine qui a été l'objet d'investissements industriels conséquents de la part de producteurs locaux avant que les CTA ne soient identifiés comme la seule réponse thérapeutique efficace pour contrer le développement de résistances. Ce basculement suppose à la fois le consentement des firmes et les mesures adéquates de politiques publiques. Fin 2008, 22 des 68 producteurs pharmaceutiques recensés par l'OMS avaient déclaré leur intention de se conformer aux recommandations d'arrêt de la production et de la commercialisation et 12 autres l'avaient déjà fait.

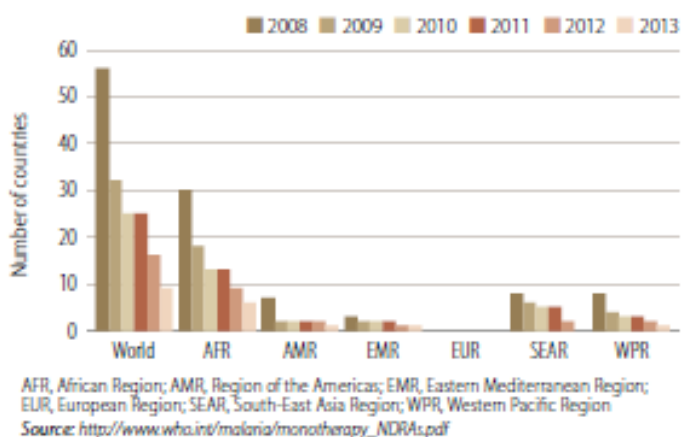
Du côté des pays concernés (graphique 4), 24 d'entre eux avaient retiré les autorisations de commercialisation (ou n'en avaient jamais accordé) tandis que 11 annonçaient leur intention de le faire et 41 continuaient d'autoriser ces monothérapies (OMS, 2009).

Graphique 4 : Orientations de régulation nationale relatives aux monothérapies à base d'artémisinine par année et par grande région OMS, Décembre 2008. Source : OMS(2009)



A la fin des années 2000 et début des années 2010, on observe une adhésion massive aux politiques d'éradication des monothérapies desquelles moins de 10 pays restent encore à l'écart en 2013 (graphique 5).

Graphique 5 : Nombre de pays autorisant la vente de monothérapies à base d'artémisinine par grande région OMS, 2008-2013. Source : OMS (2013).



Marchés nationaux et accessibilité

La structure du marché interne des thérapies antipaludiques est avant tout conditionnée par les questions d'accès aux soins et donc aux circuits de distribution du médicament dont l'accessibilité est inégalement répartie. Si le secteur public est celui qui a été avant tout visé par les interventions de l'OMS, celui-ci n'est accessible qu'à une partie de la population, tandis qu'une part importante de la distribution des médicaments est portée par le secteur privé licencié (pharmacies) ou non-licencié (magasins et vendeurs ambulants ou « pharmacies-trottoir »). Il y a en la matière de fortes disparités entre centres urbains et zones rurales, ces dernières ayant souvent accès au seul secteur informel.

Ainsi, selon Goodman et al. (2007), sur la côte Kényane, « 87% des ménages ruraux habitent à moins d'1km d'un magasin, 32% seulement à moins de 2 km d'un centre de santé ou clinique du secteur public ». (...) « Les magasins et vendeurs de médicaments sont souvent une source bien plus convenante de médicaments que les centres de santé publics ».

Selon Jan Van Erps (2009), si on définit la proximité en ce qui concerne l'accès à la fourniture d'un médicament comme inférieure à 5km (critère déjà beaucoup trop élevé compte tenu des conditions réelles), alors dans les pays africains, 30 à 40 % de la population a accès au secteur public, 40 à 50% au secteur privé licencié et 80 à 95 % au secteur privé non licencié.

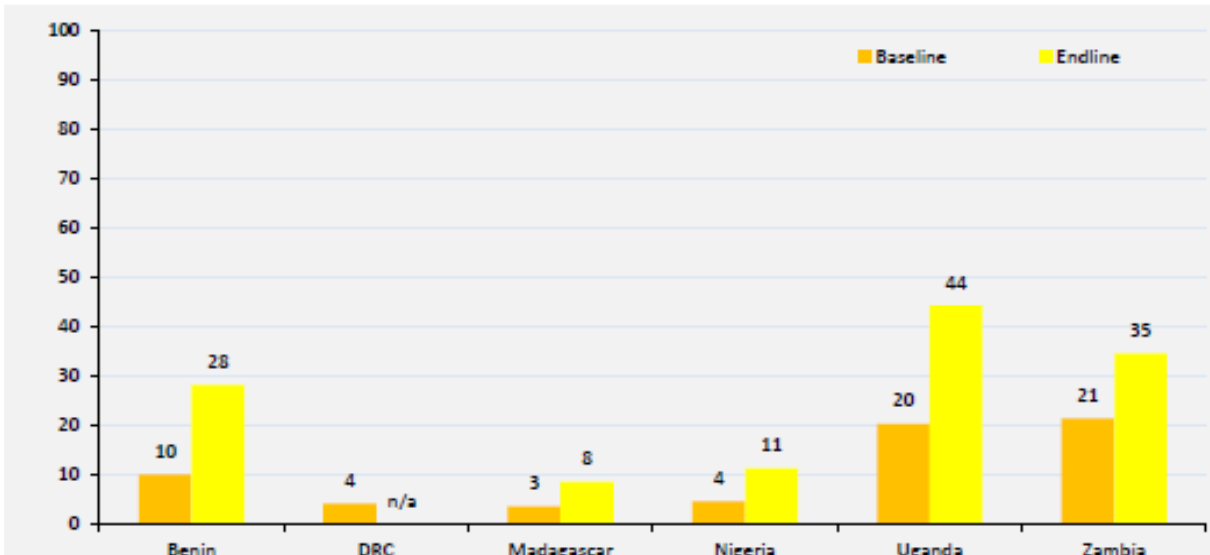
Ceci conditionne de manière radicale la question des prix du médicament, mais aussi de l'accès aux soins et de la qualité des soins (thérapies délivrées, problème des contrefaçons).

Le résultat est qu'en dépit des récentes améliorations, les enquêtes de ACT Watch¹², sur un panel de six pays endémiques, montrent qu'une part encore trop faible des enfants de moins de 5 ans, présentant des épisodes de fièvres, ont accès aux CTA. De plus une forte hétérogénéité reste observable entre les pays (Graphique 6).

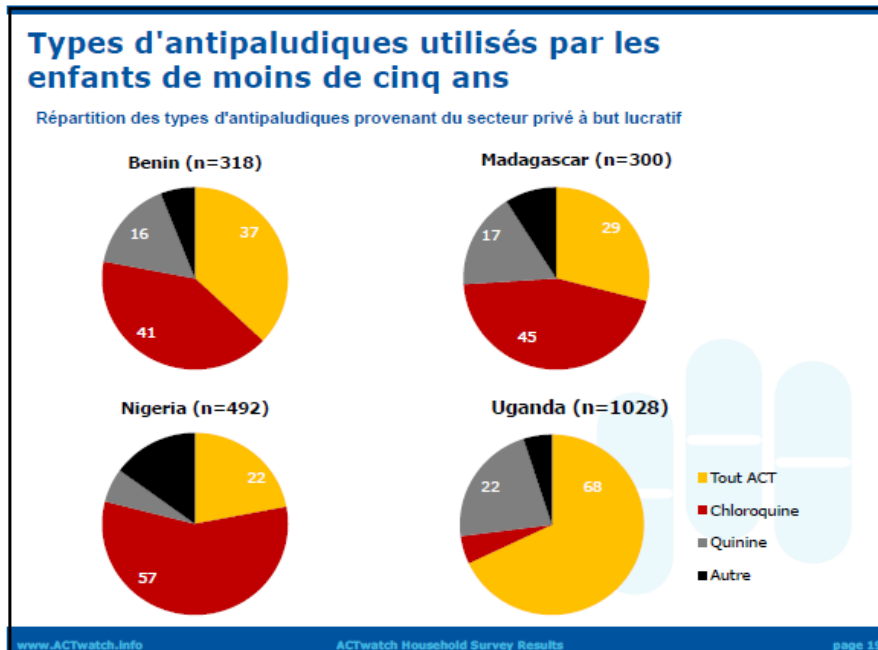
¹² ACT Watch est un projet de recherche pluri-national construit pour suivre et analyser l'état d'avancement des pratiques de diagnostic et de traitement de la malaria dans les secteurs publics et privés des pays endémiques.

Graphique 6 : Part des enfants de moins de 5 ans avec épisode de fièvre ayant reçu un traitement ACT. Source : ACT-Watch (2012)

The percentage of children with fever who received an ACT increased over time in all countries, with increases evident in both urban and rural areas. In Benin, there was a substantial increase in use from 10% to 28% between 2009 and 2011. In Uganda, 44% of children with fever received an ACT at endline compared to 20% at baseline. Overall levels of treatment were lower in Madagascar and Nigeria, but the percentage of children with fever receiving an ACT more than doubled in both countries (Madagascar 3% to 8%; Nigeria 4% to 11%).



En revanche, les traitements traditionnels restent le plus souvent les plus largement disponibles dans le secteur privé et énormément moins coûteux.



Graphique 7 : source : Poyer (2012)

A cette dimension, il faut ajouter de fortes disparités sociales. A l'exception de l'Ouganda et de la Zambie, les enfants des foyers les plus pauvres ont moins de chances de recevoir un traitement ACT que ceux des classes moyennes et moins encore que ceux des foyers relativement les plus riches. On retrouve des disparités similaires, toujours à l'exception de la Zambie, en ce qui concerne l'accès à un test diagnostic sanguin.

Selon Jean Delmont¹³ la fièvre de type paludique est traitée à 60 à 70% en automédication et par recours aux pharmacies-trottoirs. Cela pose le problème de la contrefaçon et celui de l'organisation de la pénurie (qui vide les stocks du secteur public de santé pour fournir un secteur informel avec des prix plus élevés). Jan Van Erps, quant à lui, estime que 30 à 40% des médicaments sont, en Afrique, des contrefaçons. Cette proportion reste sans doute moindre pour les antipaludéens.

Ainsi, les résultats médiocres de la prise en charge s'expliquent en grande partie par l'automédication et la variabilité des prescripteurs.

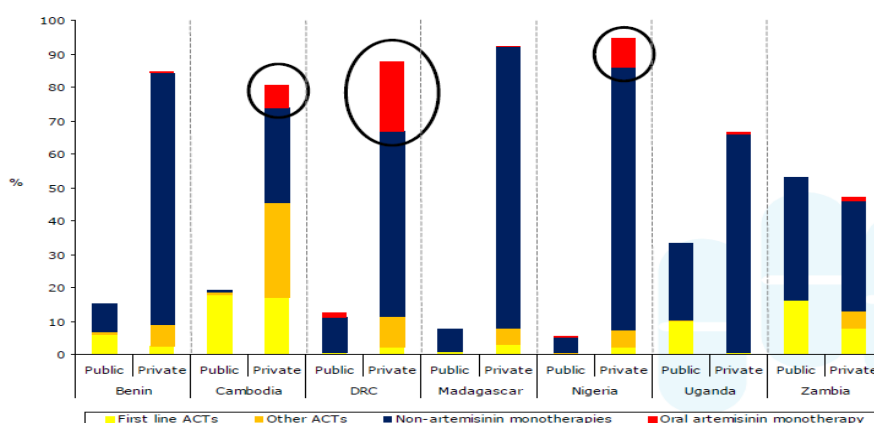
Magasins et vendeurs non-licenciés sont au cœur de la construction sociale du marché, car (Le Hesran et al., 2008), ils sont nés et ont grandi au sein de leur communauté, ils soignent les leurs et ils sont la clef du contrôle des circuits de distribution. Si aujourd'hui ils vendent trop souvent des médicaments non adéquats et ont de faibles connaissances des traitements corrects, ils restent toutefois très réceptifs et volontaires pour des formations et mises à niveau. Aussi, pour Jan Van Erps, « ce serait un gâchis de ne pas travailler avec eux et de focaliser sur le seul secteur public » (Van Erps, 2009, op.cit).

Des résultats contrastés

Les travaux menés par ACT Watch entre mars 2009 et juin 2010 sur six pays endémiques africains¹⁴ ont montré que la proportion des établissements publics de santé, avec en stock au moins une CTA de première ligne labellisée, variait de 43 à 85% selon les pays. Dans le secteur privé ce taux restait inférieur à 25%. Ces traitements sont délivrés gratuitement dans les secteurs public et non-lucratif, sauf pour le Bénin et la RDC (1,29\$ et 0,52\$ respectivement en moyenne par t.a.). Dans le secteur privé en revanche, ces traitements sont délivrés à des prix 5 à 24 fois plus élevés que les traitements non basés sur l'artémisinine.

Sur l'ensemble de ces pays, les CTA labellisées ne pesaient en 2010 que pour moins de 25% du marché et seulement moins de 6% dans le secteur privé¹⁵.

Relative Volumes of Antimalarials Distributed by Sector and Drug Type

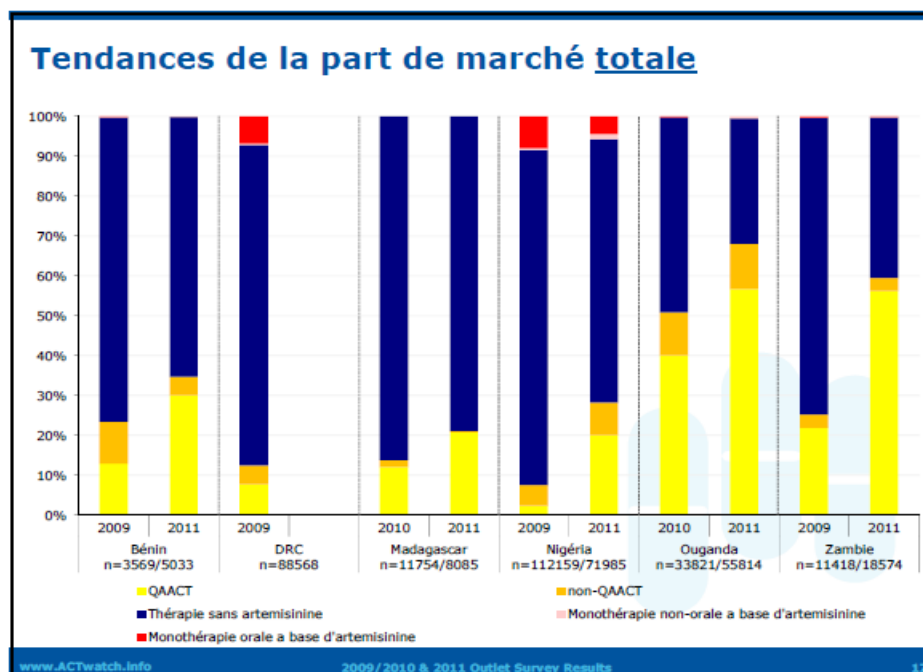


Graphique 8 : Source : O'Connell et al. (2011)

13 Professeur, Service de Médecine Tropicale et Infectieuse. Hôpital Nord, Marseille. Ces propos ont été recueillis lors de nos entretiens avec Jean Delmont.

14 Bénin, RDC, Madagascar, Nigéria, Ouganda, Zambie.

15 Une étude similaire sur le Cambodge montre une situation beaucoup plus favorable (Littrell et al., 2011).



Graphique 9 : Source : Poyer (2012)

Les sources d'approvisionnement

Les transactions sont passées avec les producteurs en fonction des décisions de politique sanitaire et en tenant compte des préconisations de l'OMS relatives aux combinaisons les mieux adaptées aux situations sanitaires nationales.

Les décisions d'adoption des médicaments, en première ligne ou non, seuls ou non, sont évidemment des enjeux importants pour les fournisseurs. Par exemple le Coartem est très implanté en Afrique avec une répartition AL/ASAQ de l'ordre de 70/30. Il y a évidemment des arguments de différenciation selon les caractéristiques épidémiologiques, mais il y a aussi des arguments relatifs à l'implantation des fournisseurs (circuits commerciaux), à l'histoire de l'offre (antériorité du Coartem) et aussi au lobbying parfois agressif qui est mené (Legrand Fosso et Vidal, 2012).

La présence des firmes pharmaceutiques sur les marchés des antipaludéens participe aussi de la constitution de réseaux commerciaux de ces firmes dans les pays concernés. Ainsi le fait d'accepter la commercialisation « à prix coûtant » de l'ASAQ Winthrop, pour Sanofi dans un certain nombre de pays africains, constitue un argument promotionnel pour ses circuits commerciaux. C'est notamment la question des pharmacies « affiliées » qui bénéficient de conditions particulières (Branciard, op.cit, 2012).

Par ailleurs la vision globale du marché portée par l'OMS et les grandes institutions internationales impliquées dans la lutte contre le paludisme tend à gommer l'existence, dans certains pays, de producteurs locaux. Ainsi, selon le rapport ACT-Watch / LSHTM (Palafox et al., 2009), sur 100 producteurs de traitements antipaludéens locaux enregistrés au Nigéria, 10 d'entre eux étaient sensés produire des CTA. Or la plupart de ces producteurs restent ou sont laissés en dehors des processus de labellisation, soit parce qu'ils ne peuvent pas répondre aux normes imposées par l'OMS, soit tout simplement parce qu'ils ne sont pas ou mal pris en compte par les politiques de l'offre qui sont avant tout orientées sur les aides financières à l'importation.

L'impossible régulation d'une filière CTA

Le processus de changement de paradigme thérapeutique a donc été initié à l'échelle mondiale et sur la base de ressources technologiques et industrielles considérées d'emblée au niveau global. Ce processus gouverné par l'OMS et avec l'appui d'institutions publiques dédiées (notamment Roll Back Malaria, Fonds Mondial,

l'Unicef, Unitaïd, banque mondiale ...) et de fondations privées (tout particulièrement la Fondation Bill et Mélinda Gates) s'est articulé en deux grands volets visant la régulation de l'offre et de la demande.

Le premier volet est donc l'organisation globale d'une filière de production et de commercialisation de CTA. Elle aboutit à une forme d'éviction de la plupart des producteurs locaux, quand ils existent, non-labellisés pour l'approvisionnement du secteur public.

Le second est celui de l'injonction faite aux pays impaludés de changer leurs politiques sanitaires comme condition de l'accès au financement de l'achat de médicaments labellisés. Mais comme on l'a vu, ces changements de politiques sanitaires n'ont que partiellement atteint leurs objectifs du fait en premier lieu des problèmes d'accessibilité aux soins dispensés par la filière publique. L'absence de régulation relative aux circuits de distribution et de commercialisation privés se traduit le plus souvent par une impossibilité à contrôler la qualité des médicaments délivrés. En outre l'absence de régulation sur les prix et le manque de formation des prescripteurs locaux constituent des freins importants à l'éradication des monothérapies qu'elles soient traditionnelles ou à base d'artémisinine. La conséquence en est une trop lente amélioration de la situation sanitaire voire une dégradation du paysage par le renforcement des résistances.

Comme conséquence de la déconnexion entre une offre organisée au plan global et des demandes nationales, l'ajustement des capacités de production se heurte à l'instabilité de la demande et aux difficultés de prévisions rencontrées par les grandes organisations internationales. Celles-ci sont en effet fortement dépendantes des politiques sanitaires nationales, mais aussi des procédures d'agrément et d'accès aux subventions, des capacités de subventionnement, donc plus généralement des questions de prix et de solvabilité. Or les CTA sont des médicaments à courte durée de vie (24 mois environ) et donc difficilement stockables. De ce fait, face à la nécessité de croissance des capacités de production, les industriels concernés manifestent une certaine réticence par la crainte de capacités excédentaires.

Un tâtonnement malhabile

L'accord initial entre l'OMS et Novartis prévoyait un volume de 2 Mt en 2005. Mais les recommandations de l'OMS et les possibilités de subventionnement par le Fonds Mondial ont amené un grand nombre de pays à changer rapidement de politique sanitaire en faveur des CTA (et notamment du Coartem, cf supra). De ce fait, les prévisions réalisées par l'OMS et l'Unicef, entre Décembre 2003 et Mars 2004, ont dû être revues à la hausse pour un volume de 60 Mt en 2005 (donc multiplié par 30 !) et 80 à 100 Mt en 2006. Dans l'intervalle, la rupture de stock en Coartem sur le marché international s'est heurté à des besoins croissants et immédiats du type de ceux que décrivait Médecins sans Frontières au sujet de la situation en Ethiopie « *En effet, alors que le Coartem est en rupture de stock sur le marché international, le gouvernement annonçait en août qu'il avait besoin d'environ 7 millions de doses de CTA pour le pic de paludisme 2005. Malgré les 3.5 millions de traitement attendus pour octobre, il sera peut-être trop tard si l'épidémie s'étend, du fait du temps nécessaire pour la distribution [jusque dans les zones reculées]* »¹⁶.

Ces prévisions à la hausse impliquaient un rapide changement d'échelle de production et ce d'autant plus que le volume de production réalisé par Novartis en 2002 s'élevait seulement à 100 000 traitements, ce qui aurait nécessité d'être multiplié par 20 en 3 ans pour atteindre les objectifs stipulés dans l'accord initial et devait donc être multiplié par 600 dans cette nouvelle perspective. Mais bien entendu, de telles perspectives ne pouvaient plus être envisagées qu'avec une extension des capacités de production, mais aussi une multiplication des sources d'approvisionnement

En 2004, Novartis ne produisait que 4Mt sur les 10 commandés par l'OMS et l'entreprise avançait l'argument de la pénurie d'artémisia annua sur le marché pour justifier une telle différence de niveau. Talonnée par les ONG et notamment Médecins Sans Frontières, Novartis décide une extension et mise aux normes de ses capacités de production, notamment en Chine en 2005, pour un investissement de 50 M\$. Novartis a finalement produit en 2006 un montant de 33 Mt. Mais cette fois, ce volume s'est avéré excédentaire en raison d'une demande non stabilisée. Novartis de son côté a dû fermer provisoirement son site de production américain de Suffen en Décembre 2006 et a contre-attaqué en demandant des garanties financières pour les volumes de production demandés. Quant aux autres producteurs (ICTA, Cipla, Sanofi-Aventis...), ils ont dû détruire une partie de leurs stocks en raison de l'insuffisance de commandes financées.

16 <http://www.msf.ch/news/recits-de-mission/detail/ethiopie/urgence-paludisme-a-gamo-gofa-2eme-jour/>

En 2010, la demande globale de CTA était estimée à 229 millions de traitements nécessitant 115 tonnes d'artémisinine.

Un maillon critique : la culture de l'artemisia annua

La production des CTA s'articule en trois grandes étapes : (Pillooy, 2008)

- ⌚ la culture de l'artemisia annua
- ⌚ l'extraction des principes actifs dérivés de l'artémisinine
- ⌚ la production des médicaments

auxquelles il conviendrait d'ajouter une autre branche qui est celle de la production des molécules « traditionnelles » à combiner à l'artémisinine. Mais cette branche ne pose pas de problème particulier de production.

Un maillon critique est sans aucun doute celui de la culture de l'artemisia annua.

Au début des années 2000, la production de cette plante est fondée sur une culture sauvage. Les hausses de prévision avec les recommandations de l'OMS et les changements de politique de nombreux pays nécessitent de passer rapidement à des cultures intensives, d'abord en Chine (sous le contrôle quasi-exclusif du groupe chinois Holley) puis en Afrique de l'Est (Kenya, Tanzanie, Ouganda), notamment par un partenariat entre Novartis et la société keyniane East Ebrican Botanicals. De nouvelles plantations ont ensuite vu le jour au Nigeria (où l'on trouve un certain nombre d'entreprises d'extraction et des producteurs de CTA), au Mozambique, Sénégal, Ghana, Rwanda, Afrique du Sud et Madagascar.

On assiste parallèlement à une multiplication du nombre d'extracteurs, localisés pour la plupart en Chine et au Vietnam.

La volatilité de la demande a des implications fortes en ce qui concerne la culture et l'extraction de l'artémisinine, dans la mesure où, tout comme les médicaments qui en découleront, la matière première quant à elle pose également des problèmes de stockage.

Cette volatilité de la demande se répercute en amont jusque sur la culture de l'artemisia annua quasi-entièrement dédiée à la production des CTA avec des répercussions importantes en termes de prix de la matière première et donc in fine de coût des médicaments. Il y a là une situation extrêmement dommageable pour conforter la politique de lutte contre le paludisme mise en place.

Ainsi la croissance de la demande de 2001 à 2005 a été confrontée à une pénurie d'offre d'artémisinine et à une multiplication par 4 du prix de l'artémisinine produite en Chine, pour atteindre les 1100 \$ / kg (Kindermans et al, 2007).

L'extension de la culture d'artemisia annua à hauteur d'une surface de 28 000 ha a ensuite été confrontée à la surproduction de 2006 qui a entraîné une chute du prix à 140 \$/kg en 2007 (200\$/kg fin 2007 et 2008 selon OMS, 2009), entraînant la faillite et le retrait de nombreux producteurs et extracteurs (Pillooy, 2009). De ce fait réapparaissait un risque de production insuffisante à l'horizon 2010.

Une tentative de régulation

Une telle situation nécessitait de mettre en place des mécanismes de régulation internationaux aux deux extrémités de la chaîne. Du côté de la prévision de la demande, l'OMS a mis en place un *Technical Advisory Group* en charge d'observer les besoins des pays endémiques et de réaliser des prévisions de marché. Du côté de la matière première, le lancement de l'initiative A2S2 (pour « Assured Artemisinin Supply System »), en 2009, dans le cadre d'UNITAID¹⁷, avait pour objectif de mettre en place des mécanismes de régulation au plan des volumes et prix de production de l'artemisia annua.

Toutefois, il semble bien que la seule solution durable sera celle qui dérivera de la disponibilité de principes actifs synthétiques ou semi-synthétiques. Des recherches sont ont été lancées, dans le courant des années

17 Une initiative intergouvernementale créée en 2006 et présentée comme une nouvelle source de financement du développement, financée via une taxe sur les billets d'avion. Voir www.unitaid.eu/fr

2000, avec le soutien de la Fondation Gates, coordonnées par l'ONG IOWH -Institute for One World Health- en partenariat avec l'Université de Berkeley, la firme de biotechnologies Amyris et Sanofi-Aventis. Bien que la possibilité de synthèse de l'artémisinine ait été démontrée dès les années 1980, sa réalisation industrielle n'avait jamais été rendue possible. Grâce à cette coopération et sur la base des principes technologiques mis en évidence par Amyris, Sanofi a pu démarrer, dès 2013, une production industrielle d'artémisinine semi-synthétique dans son site de Garesso en Italie (Corsello et Garg, 2014). Un volume de production de 35 tonnes a été obtenu en 2013 et devrait atteindre 60 tonnes en 2014. Cette production devrait s'ajouter à la production d'artémisinine naturelle et faciliter la régulation de la filière et son ajustement aux besoins des pays endémiques.

En guise de conclusion : réduire la déconnexion pour vaincre le paludisme

Selon toute vraisemblance, la déconnexion entre deux mondes, celui de la filière des CTA, organisée à un niveau mondial et celui, ou plutôt ceux, des espaces nationaux des pays impaludés, est pour une grande part responsable des trop faibles avancées dans la lutte contre la maladie et ses résistances. L'articulation entre ces deux mondes s'est construite avant tout et au moins jusqu'en 2010 sur la mise en place et la gestion d'interfaces. Interface entre l'OMS et les gouvernements nationaux sous la forme d'une injonction à aligner les politiques sanitaires relatives au paludisme. Interface entre les organismes internationaux de financement et les demandes nationales. Toutefois ces modalités fondaient la déconnexion dans la mesure où les pays membres n'apparaissent pas comme des acteurs opérants du dispositif de gouvernance international mis en place¹⁸ et que réciproquement l'action internationale s'arrête aux frontières des états-nations laissant les firmes, les Etats et les intermédiaires organiser la distribution des médicaments et l'accès aux soins.

Or précisément, si le subventionnement international de la demande d'antipaludéens ne concerne en fin de compte que la demande publique et les conditions de sa distribution dans les systèmes de santé publics, nous avons vu qu'une part importante de la population n'a pas accès à ces dispositifs et doit se tourner davantage vers des circuits privés, formels et informels. Dans ces circuits, la disponibilité et la qualité des CTA sont très insuffisantes et les vendeurs souvent mal informés, tandis que persiste une offre de monothérapies, traditionnelles ou à base d'artémisinine. Les prix de marché des CTA ayant échappé à toute régulation, leur différentiel avec les monothérapies reste fortement dissuasif quant à l'orientation des patients vers les médicaments efficaces. Enfin l'absence de contrôle de qualité des produits laisse la porte ouverte à des contrefaçons ou des produits mal dosés dont les effets peuvent s'avérer inopérants, voire dangereux pour la santé et induire un surcroît de résistances.

Si l'on veut bien regarder les résultats les plus récents relatifs à la disponibilité des différents médicaments et à l'administration de ceux-ci aux enfants dans un épisode de fièvre, force est de constater que les pays qui ont connu une amélioration des plus importantes sont précisément ceux dans lesquels s'est déroulée la phase pilote de l'AMFm¹⁹ (Tougher et al. 2012).

L'AMFm intervient sur le principe du co-financement direct au niveau du producteur des commandes de traitements destinés au pays approuvés. Onze pays ont été choisis pour la première phase expérimentale du dispositif. Le dispositif vise à permettre la disponibilité de médicaments de haute qualité à des prix inférieurs à ceux pratiqués. Il doit permettre de manière corollaire de lutter contre la contrefaçon, dangereuse pour les patients. Il a pour objectif d'améliorer l'accès de l'ensemble des patients aux CTA et d'assurer la transition des anciens circuits commerciaux vers de nouveaux circuits orientés sur des fournisseurs labellisés.

Toutefois cette approche ne manque pas de poser un double problème qui est d'une part celui de la pénétration de la sphère nationale par un dispositif défini et organisé à l'échelle globale et, d'autre part, celui du subventionnement du secteur privé par des fonds publics.

18 Boidin (2014, p.161) note que « ce sont les donateurs qui exercent le contrôle sur l'action de l'OMS plutôt que l'assemblée des États-membres. L'incidence majeure de cette évolution est que les priorités de l'OMS sont dictées par les financeurs dominants et orientées par des motivations relativement arbitraires, éloignant conséquemment l'OMS d'une approche de la santé comme BPM au sens d'un projet commun de réduction des inégalités de santé à l'échelle mondiale. En effet les logiques sécuritaires ou économiques le disputent, dans ce cadre, avec les considérations éthiques et les valeurs de solidarité internationale ».

19 Il s'agit d'un fonds pour des médicaments antipaludiques à prix abordable développé par le Partenariat Roll Back malaria et mis en œuvre comme programme pilote par le Fonds mondial de 2010 à 2012.

Reste que cette tentative de réduire la déconnexion global – national dans la lutte contre le paludisme ne concerne que la régulation des marchés nationaux et vise le seul volet de la distribution des médicaments. Rien n'est envisagé jusqu'ici en ce qui concerne les capacités de production propres des pays du Sud, lesquelles, hormis de grands acteurs comme l'indien Cipla qui se considère d'ores et déjà comme un acteur global dans l'industrie du médicament, butent sur la difficulté des procédures d'accréditation qui leur ouvrirait les portes des marchés publics. La mise en place de l'AMFm ne fit rien d'autre à leur égard que de renforcer cet effet d'éviction. Un accompagnement de ces acteurs industriels permettrait à juste titre aux pays concernés de se réapproprier une certaine maîtrise de l'offre et permettrait aussi un assainissement salutaire des marchés privés par le regain de qualité des produits qui y seraient commercialisés.

Références

- ACT-Watch (2012) « Baseline and Endline Household survey Results 2009-2012-Report », ACT Watch Publication.
- Boidin B. (2014), *La santé, bien public mondial ou bien marchand ? Réflexions à partir des expériences africaines*, Presses Universitaires du Septentrion, Villeneuve d'Ascq.
- Branciard A. (2012) « Des modèles de R&D ouverts et collaboratifs dans le domaine pharmaceutique : vers des « communs ? », *working paper Propice WP 2012-17*. Disponible à : http://www.mshparisnord.fr/ANR-PROPICE/docus-pdf/wp17_Année-Branciard.pdf
- Coriat, B., Orsi, F., D'Almeida, C.(2006) «TRIPS and the International Public Health Controversies : Issues and Challenges», *Industry and Corporate Change*, 1-30.
- Corsello M.A . and K.Garg N. (2014), « Synthetic chemistry fuels interdisciplinary approaches to the production of artemisinin », forthcoming *Natural Product Report*, 2015 – first published online 24 October 2014
- Deloitte and Touche (2003), « Report for the Review of Collaborating Partner Pricing », report to the World Health Organisation.
- Fligstein N. (1996), « Markets as Politics: A Political-Cultural Approach to Market Institutions », *American Sociological Review*, 61/4 (Aug.), 656-673
- Goodman C, Brieger W, Unwin A. et al.(2007) «Medicine Sellers and Malaria Treatment in Sub-Saharan Africa: What Do They Do and How Can Their Practice Be Improved? » Defining and Defeating the Intolerable Burden of Malaria III: Progress and Perspectives: Supplement to Volume 77/6 of *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*
- Guo-Qiao L , Xing-Bo G , Lin-Chun F , Hua-Xiang J and Xin-Hua W. (1994) “Clinical trials of artemisinin and its derivatives in the treatment of malaria in China” *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 88, Supplement 1, 5-6
- Hatchuel, A. (1995) « Les marchés à prescripteurs », in Verin H. et Jacob A., *L'inscription sociale du marché*, Paris, L'Harmattan, 205-225
- Kindermans JM, Pecoul B, Perez-Casas Cet al. (2002) « Changing national malaria treatment protocols in Africa: what is the cost and who will pay? » *Medecins Sans Frontiere, Campaign For Access to Essential Medicines*, <http://www.msfacecess.org/>
- Kindermans J.M. , Pilloy J., Oliario P. and Gomes M. (2007), « Ensuring sustained ACT production and reliable artemisinin supply », *Malaria Journal*, 6:125
- Lantenois C et Coriat B. (2014) La « préqualification » OMS : origines, déploiement et impacts sur la disponibilité des antirétroviraux dans les pays du Sud » *Sciences Sociales et Santé*, 32/1, 71-99.
- Legrand Fosso Albert et Vidal Laurent (2012), « Du mondial au local : Jeux d'acteurs et d'intérêts autour de l'introduction des ACT au Cameroun », PROPICE-AMSE Workshop « Les biens publics mondiaux 10 ans après, dialogue autour des anti-paludéens », Marseille Decembre
- Le Hesran Y. et al (2008) « Paludisme chez l'enfant et recours aux soins en milieu rural sénégalais : approches croisées », in Adjamagbo Agnès, Msellati Philippe, Vimard Patrice , *Santé de la reproduction et fécondité dans les pays du Sud. Nouveaux contextes et nouveaux comportements* , Academia-Bruylant Publ., 267-298
- Littrell M, Gatakaa H, Phok S. et al. (2011), « Case management of malaria fever in Cambodia: results from national anti-malarial outlet and household surveys. », *Malaria Journal* 2011 10:328.
- Montalban M., Gorry P., Smith, A. (2012), Construction politique des marchés et politiques des prix. Le cas de

l'industrie pharmaceutique, *Congrès de l'Association française d'économie politique*, Juillet, Paris, France. Disponible sur HALSHS.

MSF (2003) *ACT Now* disponible en ligne à : <http://www.msf.fr/sites/www.msf.fr/files/2003-04-28-MSF1.pdf>

O'Connell K., Gatakaa H., Poyer S. et al., (2011) « Got ACTs? Availability, price, market share and provider knowledge of anti-malarial medicines in public and private sector outlets in six malaria-endemic countries. » *Malaria Journal*, 10:326.

OMS (1998) *L'utilisation d l'artémisinine et de ses dérivés dans le traitement antipaludique*, WHO/MAL/98.1086

OMS (2001) *World Health Organization: Antimalarial drug combination therapy: Report of a WHO Technical Consultation*. Geneva: World Health Organization

OMS (2006) *Directive pour le traitement du paludisme*, WHO/HTM/MAL/2006.1108

OMS (2009) *World Malaria Report 2009*

OMS (2013) *World Malaria Report 2013*

Palafox et al. (2009) « The private commercial sector distribution chain for antimalarial drugs in Nigeria : Findings from a rapid survey », ACT Watch, London School of Hygiene and Tropical Medicine, November

Pilloy J. (2008) « Ensuring sustainable artemisinin production », Meeting Global Demand, Mars 2008, OTECI/ARTEPAL, Madagascar

Poyer S. (2012) « Monitoring antimalarial markets in 7 countries », PROPICE-AMSE Workshop « Les biens publics mondiaux 10 ans après, dialogue autour des anti-paludéens », Marseille Dec 2012

Snow RW, Eckert E, Teklehaimanot A (2003) « Estimating the needs for artesunate-based combination therapy for malaria case-management in Africa ». *Trends Parasitol*, 19: 363-9.

Tougher S., ACT Watch group et al. (2012) « Effect of the Affordable Medicines Facility—malaria (AMFm) on the availability, price, and market share of quality-assured artemisinin-based combination therapies in seven countries: a before-and-after analysis of outlet survey data », *The Lancet*, 380, 1916–26

Van Erps J. (2009) Roll Back Malaria-Présentation Parlement Européen Strasbourg – 23 Avril 2009