



HAL
open science

Éloge de la copie : le reverse engineering (1) des antirétroviraux contre le VIH/sida dans les laboratoires pharmaceutiques brésiliens

Maurice Cassier, Marilena Corrêa

► To cite this version:

Maurice Cassier, Marilena Corrêa. Éloge de la copie : le reverse engineering (1) des antirétroviraux contre le VIH/sida dans les laboratoires pharmaceutiques brésiliens. *Sciences Sociales et Santé*, 2009, 27 (3), pp.77-103. 10.1684/sss.2009.0304 . halshs-01894095

HAL Id: halshs-01894095

<https://shs.hal.science/halshs-01894095>

Submitted on 12 Oct 2018

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.

Éloge de la copie : le *reverse engineering* (1) des antirétroviraux contre le VIH/sida dans les laboratoires pharmaceutiques brésiliens

Maurice Cassier*, Marilena Corrêa**

Résumé. Fondé sur l'accès universel aux traitements et sur la production locale de médicaments génériques, le programme brésilien de réponse à l'épidémie de sida combine de manière étroite la politique de santé publique et les politiques industrielles de la pharmacie. Utilisant la fenêtre ouverte par le statut non brevetable des produits pharmaceutiques au Brésil avant 1996, les laboratoires pharmaceutiques brésiliens, publics aussi bien que privés, entreprennent de copier les antirétroviraux (ARV) brevetés à l'extérieur mais dont la copie était licite pour le marché domes-

(1) Le *reverse engineering* (ingénierie inverse en français) désigne une opération consistant à extraire du savoir et du savoir-faire à partir d'un objet fabriqué. Ici, il s'agit d'analyser un médicament pour en retrouver la composition et les voies de synthèse afin d'être à même de le reproduire. Nous utiliserons le terme anglais, plus usuel, dans la suite de l'article.

* Maurice Cassier, sociologue, Centre de Recherche Médecine, Sciences, Santé et Société (CERMES), Site CNRS, 7, rue Guy-Môquet, 94801 Villejuif Cedex, France ; cassier@vjf.cnrs.fr

** Marilena Corrêa, sociologue, Institut de Médecine Sociale, Université de l'État de Rio de Janeiro, Rua São Francisco Xavier 524, 7 andar, bloco D. Rio de Janeiro RJ cep 20559-900 Brésil ; mcorrea@ism.com.br

tique. Tandis que la copie des médicaments est généralement associée à un « gaspillage de ressources » par les grands laboratoires internationaux, le *reverse engineering* de molécules aussi complexes que les ARV a suscité la création de savoirs locaux par les chimistes brésiliens et entraîné le renforcement des capacités de recherche et développement des laboratoires pharmaceutiques engagés dans cette économie. En prenant appui sur les questions et les méthodes de la sociologie des sciences et de l'innovation, l'article reconstitue la production, la circulation et les conditions de duplication des savoirs dans les laboratoires et inscrit le travail de reproduction des savoirs et des technologies dans les rapports de propriété relatifs aux médicaments.

Mots-clés : *brevets, copie, médicaments, santé publique, innovation.*

Le programme sida du Brésil est considéré comme un modèle de réponse à l'épidémie du VIH/sida (Cohen, 2000 ; Galvão, 2002 ; Texeira *et al.*, 2003). Il conjugue étroitement une politique de distribution gratuite des médicaments et une politique de production pharmaceutique locale. Confronté aux prix de marché très élevés des antirétroviraux (ARV) de marque qu'il lui fallait acquérir auprès des laboratoires propriétaires, le ministère de la Santé du Brésil a encouragé le développement d'une production locale de médicaments génériques en mobilisant les laboratoires pharmaceutiques publics de l'État fédéral ou des États locaux ainsi que les laboratoires de génériques privés. La mise en place de cette production pharmaceutique locale est directement justifiée par la politique d'accès universel mise en place par la loi brésilienne de novembre 1996 (2). Cette politique n'aurait pas pu se maintenir sur le long terme sans disposer de médicaments génériques à des prix sensiblement plus bas que ceux des molécules de marque. Outre son rôle d'acheteur et de distributeur des médicaments contre le sida, l'État brésilien est en même temps entrepreneur pharmaceutique par l'intermédiaire des six laboratoires publics qui sont engagés dans la production des ARV. Il s'est également efforcé d'inciter les laboratoires pharmaceutiques privés à entrer dans le champ des

(2) Loi 9.313 du 13 novembre 1996. Pour une présentation de cette loi, voir, dans ce numéro, l'article de M.A. Loyola : *Sida, santé publique et politique du médicament au Brésil.*

ARV, en faisant valoir la complémentarité entre l'offre de principes actifs que le secteur privé pourrait fournir et les capacités de formulation des médicaments hébergées par les laboratoires publics. Depuis le milieu des années 1990, six laboratoires privés ont participé à cette économie des ARV, avec plus ou moins de continuité et de difficultés compte tenu de la vive concurrence des fabricants de génériques indiens et chinois et d'un système d'achats publics qui favorisait la minimisation des prix (Orsi *et al.*, 2003), le cas échéant au détriment de la qualité des matières premières acquises (3).

Le développement d'une production locale de médicaments génériques contre le VIH/sida suppose d'acquérir les savoirs et les savoir-faire nécessaires à la duplication de médicaments aussi complexes que le sont les ARV. La complexité de la reproduction de certains ARV, notamment des antiprotéases, a attiré l'attention des économistes industriels : « *Lorsque les technologies de production sont difficiles à reproduire, la coopération directe avec le détenteur du brevet peut être indispensable pour obtenir effectivement les produits. C'est sans doute ce qui explique que sur quatorze antirétroviraux, cinq seulement étaient produits par des compagnies indiennes en juin 2000* » (Scherer et Watal, 2001 : 14-15). Or, au Brésil, dans le domaine des ARV, les laboratoires locaux n'ont reçu aucun transfert de technologie de la part des firmes détentrices des brevets, malgré les multiples demandes du laboratoire fédéral de Far-Manguinhos et des négociations répétées conduites depuis 2001 avec certaines d'entre elles, notamment avec Merck. Pourtant, les laboratoires pharmaceutiques brésiliens, publics et privés, détiennent aujourd'hui la plupart des technologies de synthèse et de formulation des ARV contre le VIH/sida. Il faut donc entrer dans la boîte noire de la reproduction des technologies par *reverse engineering* pour comprendre cette acquisition de l'expertise et des outils technologiques. Nous pensons que la copie correspond à un mode particulier d'acquisition des connaissances qui conduit à la diffusion des technologies par apprentissage et qu'il s'agit d'une voie alternative à la transmission des technologies par un accord de transfert

(3) D'où la mise en place récente de « contrats de service » entre les laboratoires publics et les laboratoires privés qui intègrent non seulement la variable prix mais également celle de la qualité des matières premières fournies (entretien avec le directeur de la recherche et du développement de l'entreprise Nortec Quimica à Rio de Janeiro en mars 2006 et avec la directrice des achats du laboratoire fédéral de Far-Manguinhos à la fondation Oswaldo Cruz).

conclu avec le détenteur des brevets concernés (4). Tandis que le bénéficiaire d'un accord de transfert de technologie reçoit de l'inventeur le savoir-faire nécessaire à la mise en œuvre de la technologie, l'imitateur doit reconstituer pas à pas ce savoir-faire manquant.

Pour saisir cet apprentissage technologique, nous avons pris le parti d'interroger directement les chimistes qui furent en charge des projets de reproduction des ARV dans quatre laboratoires privés brésiliens (Microbiologica, Cristalia, Labogen et Nortec) et au laboratoire fédéral Far-Manguinhos de Rio de Janeiro (5). Ces entretiens se sont efforcés de reconstituer le travail concret des chimistes, leurs ressources bibliographiques et techniques, leurs échanges avec leurs confrères, leurs méthodes de travail et leurs divers résultats — qu'il s'agisse des standards des molécules qu'ils ont reconstitués, des technologies de production, des secrets industriels ou des brevets demandés. Cinquante-cinq entretiens, ainsi que le suivi de réunions de laboratoires, ont été enregistrés et intégralement retranscrits entre décembre 2002 et juin 2007. Notre approche de la copie des médicaments a consisté à transposer dans le monde des laboratoires industriels la question de la duplication des savoirs et des technologies étudiée par les sociologues des sciences et de l'innovation, notamment par Harry Collins dans le contexte des laboratoires académiques (Collins, 1985), à cela près que la copie des médicaments contre le VIH/sida se déroule dans un monde dans lequel les questions de propriété industrielle sont omniprésentes, alors que les brevets étaient complètement absents du monde des laboratoires étudiés par Collins. Nos résultats s'accordent avec les travaux conduits sur l'économie du *reverse engineering*, principalement dans le secteur de l'électronique et de l'informatique, qui concluent que le *reverse engineering* est fondamentalement une activité de découverte et d'apprentissage (Samuelson et Scotchmer, 2001).

Notre approche de la duplication et de l'acquisition des savoirs et des médicaments est indissociablement liée à la question de la propriété (Cassier et Corrêa, 2003). Les chimistes qui s'engagent dans la copie des médicaments sont aussitôt confrontés au statut juridique des inventions pharmaceutiques : la copie des ARV à laquelle ils se livrent est-elle licite ou illicite au regard du droit brésilien de la propriété intellectuelle et du

(4) L'économiste indien Sahu (1998) relève également que l'Inde a développé sa propre capacité d'apprentissage dans le secteur pharmaceutique depuis les années 1970 tandis que les importations de technologies en provenance des multinationales avaient joué un rôle moindre.

(5) Cette recherche a bénéficié d'un financement de l'Agence nationale de recherche sur le sida (ANRS 12119).

droit international ? Ils doivent faire avec la rétention des données sur la composition des molécules sous brevet qui ne sont pas disponibles dans les pharmacopées internationales et faire face au refus des transferts de technologie de la part des laboratoires propriétaires. Ils sont impliqués dans les discussions sur la suspension de l'exclusivité des brevets qui couvrent les ARV de seconde ligne par le moyen de licences obligatoires pour envisager leur production locale et satisfaire aux politiques d'accès aux médicaments. Ils utilisent les brevets internationaux comme source de documentation pour leur travail de duplication et ils sont aussi susceptibles de déposer eux-mêmes des brevets sur les nouvelles technologies de formulation ou encore sur les combinaisons des ARV qu'ils mettent au point. Autrement dit, le travail des chimistes des laboratoires de génériques est saturé par les questions relatives à l'appropriation des savoirs et des technologies. La sociologie du travail de laboratoire croise nécessairement les conflits sur les régimes de propriété des savoirs et des technologies. D'autant que le conflit relatif au statut des inventions pharmaceutiques, propriété exclusive de l'inventeur, propriété limitée pour des raisons de santé publique, ou encore propriété publique ou commune accessible à tous les laboratoires, qui a été relancé par l'épidémie de sida, est récurrent depuis la création des droits de propriété intellectuelle à la fin du XVIII^e siècle (Cassier, 2004).

Copie et apprentissage technologique

La pratique de la copie par les laboratoires de génériques brésiliens ou indiens a été l'objet d'une forte controverse internationale (6) (CIPR, 2002 ; CIPR Brazil, 2005 ; Shanker, 2001). Le Brésil a été accusé de « piraterie », quand bien même la copie y était licite, dans la mesure où il reproduisait des médicaments sans payer les coûts de recherche et développement (R&D) dépensés pour leur invention. La critique dénonçait également le *reverse engineering* comme une activité redondante et inutile puisqu'elle revient à reproduire ce qui a déjà été inventé ailleurs. On a ainsi pu lire en novembre 2002 une position de GlaxoSmithKline qui assimilait la copie à un gaspillage de ressources : « *Les rares ingénieurs de l'industrie pharmaceutique indienne ont, au moins jusqu'à très récemment, passé leur temps à faire du reverse engineering pour parvenir à contourner les brevets de "procédés" existants (autrement dit pour réin-*

(6) Les laboratoires indiens et brésiliens sont unis par des échanges commerciaux, les premiers fournissant les seconds en matières premières et principes actifs.

venter la roue) plutôt qu'à se consacrer à l'innovation (...). L'exemple indien montre comment des systèmes de propriété intellectuelle faible peuvent au mieux conduire à un gaspillage des efforts de R&D sur le reverse-engineering» (Glaxo-Wellcome, 2002 : 5).

Nos interlocuteurs brésiliens insistent au contraire sur l'étendue du travail de reconstitution et de réinvention des molécules et sur le stock des connaissances qu'ils sont ainsi parvenus à engranger pour leurs futurs travaux de R&D. La directrice scientifique du département de la synthèse de Far-Manguinhos résume ainsi la pratique de la copie des médicaments : « *Ce n'est pas une chose facile que de reproduire* ». La description que fait le directeur général du laboratoire privé Microbiologica du processus de *reverse engineering* de l'AZT qu'il entreprit au début des années 1990, révèle toute l'étendue du travail de reproduction de la molécule appropriée par GlaxoSmithKline, bien au-delà d'un simple travail de copie. Les chimistes de Microbiologica n'ont d'ailleurs pas cherché à répliquer la technologie de production inscrite dans le brevet de GlaxoSmithKline, celle-ci étant alors jugée obsolète. En effet, la copie de l'AZT au début des années 1990 impliquait nécessairement des modifications et des perfectionnements du procédé et du produit, dès lors que la connaissance codifiée dans le brevet datait de plusieurs années et que, de surcroît, les chimistes de GlaxoSmithKline avaient rédigé un brevet dans l'urgence : « *En fait, lorsque nous avons pris connaissance de leur technologie, nous avons vu qu'elle comportait de nombreuses faiblesses. Et nous avons dû développer des procédés alternatifs pour produire un meilleur AZT* » (directeur de Microbiologica). Le travail de copie associe étroitement reconstitution et invention : « *Pour ce qui concerne l'AZT que nous produisons, je pense qu'il s'agit d'une combinaison de reverse engineering et de procédés chimiques innovants* » (directeur de Microbiologica). La « copie » dépasse ici une opération de simple duplication d'une technologie dès lors que la technologie continue de se faire et que l'imitateur contribue à la faire avancer.

La copie ne consiste pas non plus à dupliquer une formule et des procédés qui seraient parfaitement décrits dans les brevets internationaux déposés par les propriétaires. Les chimistes brésiliens ne peuvent pas se tourner vers le laboratoire d'origine pour se procurer les informations et le savoir-faire manquants (7). Les laboratoires brésiliens qui se lancent dans la reproduction des médicaments antirétroviraux contre le sida disposent de connaissances incomplètes. Ils ne peuvent pas compter sur des accords

(7) Contrairement aux chercheurs étudiés par Collins dans la réplification de la technologie du laser (Collins, 1985 : 51-78).

de transfert de technologie de la part des laboratoires propriétaires qui s'y refusent (8). Ils ne peuvent pas non plus utiliser les données déposées dans les pharmacopées pour disposer des standards des molécules et de la description des procédés de fabrication : « *Quatre-vingt-dix pour cent des produits que nous fabriquons ici ne sont pas dans la pharmacopée* » (directeur général, Labogen). S'ils peuvent accéder aux bases de données des brevets internationaux, les connaissances divulguées dans les descriptions des brevets sont incomplètes. Les procédés divulgués par les brevets d'origine ne correspondent généralement pas aux procédés optimisés par le laboratoire inventeur qui dispose d'une forte avance en termes de savoir-faire auquel les laboratoires de génériques n'ont pas accès. Dans ce cas, la simple copie ne suffit pas ; il faut donc reconstituer le puzzle des inventions et, le cas échéant, imaginer des améliorations par un patient travail de R&D.

Examinons le cheminement des chimistes qui se lancent dans la copie d'un ARV. Le travail de copie commence par un travail bibliographique qui mobilise en premier lieu les brevets internationaux, complétés par des articles scientifiques ou des articles publiés dans des revues professionnelles. Ainsi, l'engagement du laboratoire fédéral de Far-Manguinhos dans la production des ARV en 1997 a commencé par une analyse détaillée des brevets concernés réalisée par un chercheur confirmé en chimie. Cette analyse fit apparaître certaines difficultés pour des synthèses très spécifiques, particulièrement pour les antiprotéases, et des goulots d'étranglement pour l'approvisionnement de certains réactifs. À Labogen, un ingénieur chimiste est spécialement affecté à la lecture des brevets pour en faire une synthèse et repérer les étapes qui seront difficiles à reproduire : « *Nous avons une personne ici (...), il est très bon pour traduire et adapter certaines informations* » (directeur général).

La lecture des brevets suppose un travail d'interprétation et de transposition. Il est ainsi nécessaire d'adapter les procédés décrits dans le brevet aux conditions locales de production qui ne sont pas strictement équivalentes à celles qui sont décrites dans l'invention. Ainsi, concernant la reproduction du ganciclovir, « *le personnel de recherche est parti des séparations décrites dans le brevet de Roche. Ponctuellement, ils ont développé des formes d'adaptation de ces procédés à notre usine, à des conditions de fabrication locales* » (directeur général, Labogen). Les connaissances inscrites dans le brevet sont incomplètes en raison des restrictions imposées par le propriétaire et, plus généralement, du fait de l'ab-

(8) La cellule en charge du transfert de technologie du laboratoire fédéral de Rio de Janeiro, Far-Manguinhos, a bien tenté de bénéficier d'accords de transfert, mais sans succès.

sence du savoir-faire nécessaire à la mise en œuvre de la technologie décrite dans le texte du brevet : « *Une chose générale, qui est valable pour les antirétroviraux mais aussi pour les autres molécules, est que les brevets sont des documents stratégiques des entreprises, n'est-ce pas ? Ils disent le nécessaire, ils cachent l'essentiel, et donnent une série d'informations parfaitement sans importance, mais qui t'embarrassent beaucoup quand tu vas toucher à ça. Alors le brevet est un document important, mais c'est la moitié de ce qui est nécessaire pour faire un travail de copie* » (responsable de la recherche, Nortec). Également, le savoir-faire nécessaire à la mise en œuvre de la technologie n'est pas codifié dans le texte du brevet.

Pour surmonter l'écart entre la description de l'invention contenue dans le brevet et les connaissances nécessaires à sa reproduction effective, les chimistes doivent faire des manipulations en laboratoire afin de reconstituer la technologie pas à pas : « *Parfois, on ne parvient pas à reproduire une voie de synthèse qui est décrite dans un brevet. Il y a ce qu'on appelle "le saut du chat" (9). On doit étudier le procédé, voir par exemple jusqu'à quel point on doit chauffer. Ou alors, quand ils déposent un brevet, ils donnent une plage de temps pour la réaction. Nous devons découvrir quel est le temps de réaction* » (responsable des projets sur les ARV, Far-Manguinhos). Le directeur d'un laboratoire privé de génériques, qui vient lui-même de rédiger un brevet sur un nouveau procédé de synthèse de son invention, décrit le mode de rédaction du brevet qui consiste à conjuguer divulgation et secret : « *Le brevet est très ouvert. On dit pour chauffer, on peut utiliser le solvant, a, b, c. Mais c'est seulement un mélange qui va marcher. On décrit les diverses possibilités : on met une température de 10 à 25, une pression de 2 à 7. Donc, les chimistes montent plusieurs manipulations et, du fait de leur expérience et d'autres éléments bibliographiques, ils éliminent un grand nombre de tests et n'en gardent que dix, puis font varier la température, la pression, le temps...* »

La reconstitution graduelle de la technologie en laboratoire s'apparente à une véritable enquête. Le responsable de la R&D d'un autre laboratoire privé nous indique que les chimistes qui se lancent dans la copie d'une molécule s'efforcent de reconstituer les savoirs et les stratégies de recherche des inventeurs de la molécule. Il leur faut « *suivre la ligne de travail des inventeurs, le cheminement du laboratoire... Nous confrontons*

(9) La métaphore du « saut du chat » est la suivante : le chat aurait appris au tigre à sauter et quand le tigre crut avoir tout appris, il s'empressa de sauter sur le chat pour le manger. Mais le chat fit un saut de côté, qu'il s'était bien gardé d'apprendre au tigre, et put ainsi échapper à son élève ingrat.

le brevet avec les autres travaux de ce groupe de recherche, avec le type de réaction qu'ils maîtrisent, les familles de produits sur lesquelles ils ont travaillé, afin d'avoir une meilleure vision de ce qui est nécessaire pour comprendre leur procédé » (responsable scientifique, Nortec).

Le travail d'assemblage des publications n'est pas toujours aisé. En effet, les produits et les procédés pharmaceutiques sont souvent protégés par un ensemble de brevets, qu'il n'est pas facile de reconstruire en utilisant des mots-clés pour collecter les documents dans les bases de brevets internationales. « *Avant de trouver quel est le mot-clé pour aller récupérer ce brevet-là, parfois on récolte vingt brevets avec tel mot-clé, mais celui que l'on cherche n'est pas dedans* » (chimiste, Far-Manguinhos) (10). La valeur d'usage documentaire de ces brevets est variable. Dans tous les cas, les chimistes brésiliens ont dû reconstituer le savoir-faire du procédé breveté (modifier la température, le pH, les ingrédients, la concentration, etc.).

La collecte des informations manquantes ne se fait pas seulement sur Internet dans des bases de brevets ou de publications scientifiques. Les chimistes du laboratoire public de Far-Manguinhos se sont également déplacés en Inde et en Chine pour collecter des savoir-faire de visu et échanger avec les chimistes indiens et chinois. Si ces possibilités d'échange sont limitées par la concurrence entre fabricants de génériques, elles existent néanmoins dès lors que les laboratoires brésiliens achètent des matières premières aux producteurs de génériques indiens et chinois. Le laboratoire public de Far-Manguinhos a envoyé en Inde son responsable de la chimie analytique à deux reprises en 1998 pour visiter les producteurs qui approvisionnaient le laboratoire fédéral en principes actifs. En 2003, une nouvelle équipe du laboratoire fédéral fut envoyée en Inde et en Chine afin de préparer le *reverse engineering* de deux molécules qui étaient susceptibles de faire l'objet d'une licence obligatoire au Brésil, l'éfavirenz et la névirapine. L'équipe a visité de nombreuses installations et obtenu des échantillons de produits pour effectuer ses propres analyses et produire ses propres spécifications : « *Nous avons plusieurs échantillons qui ont été rapportés au Brésil pour commencer nos analyses* » (sous-directeur de Far-Manguinhos). Dans la mesure où ces deux molé-

(10) Lorsque le ministère de la Santé du Brésil a préparé, en 2005, des licences obligatoires pour copier des ARV brevetés, les chimistes des laboratoires brésiliens et les spécialistes de la propriété intellectuelle ont dû réaliser ce travail minutieux pour établir la liste des brevets qui tomberaient sous le coup de ces licences. Ils ont dessiné des familles de brevets qui couvrent chacune une molécule (Far-Manguinhos, responsable de la propriété intellectuelle).

les étaient sous le coup de brevets brésiliens, les échantillons furent ramenés au Brésil par la voie diplomatique. Les firmes indiennes envoyèrent également des informations à Far-Manguinhos. Le laboratoire fédéral obtint également des échantillons de produits de la part des producteurs de génériques brésiliens. Cette circulation d'échantillons entre laboratoires de génériques du Sud permet à la fois de faire des analyses en laboratoire pour obtenir de nouvelles connaissances et de tester les fournisseurs sur le marché des matières premières médicamenteuses.

Commence alors le travail à la paillasse, pour tester les informations divulguées dans les brevets, pour défaire et analyser les échantillons collectés auprès des autres fabricants de génériques ou les capsules de médicament achetées sur le marché, pour reconstituer les standards des molécules et reconstruire les procédés de synthèse, pour adapter ces procédés aux conditions locales de fabrication. Une approche particulièrement efficace pour retrouver les spécifications de la molécule consiste à comparer les échantillons de différents fournisseurs entre eux et avec la molécule du détenteur du brevet (11). Ces spécifications sont indispensables dès lors qu'il s'agit de contrôler la qualité des principes actifs achetés ou de contrôler les différentes étapes de la synthèse de la molécule (les firmes privées de pharmacochimie qui réalisent des synthèses complètes ou partielles des ARV).

Comme le décrit le responsable du département de chimie analytique de Far-Manguinhos, le travail sur la stavudine commença par la purification du produit de marque acheté sur le marché pour retrouver les références du produit de marque. Puis les chimistes purifièrent et comparèrent les échantillons de deux laboratoires de génériques brésiliens : *« Ce fut très intéressant parce que, quand nous avons commencé l'analyse, nous nous sommes aperçus que les contaminants d'un producteur étaient très différents de ceux de l'autre. Je pressentais que l'un avait une certaine voie de synthèse et l'autre en avait une autre. Si bien que les contaminants, les sous-produits de la synthèse, étaient différents. Et c'était vrai »*. Sur la base de ces résultats, le responsable de la chimie analytique du laboratoire fédéral négocia avec les laboratoires privés les standards de qualité du produit qu'il souhait acheter. Dans cet échange, les différents laboratoires échangèrent leurs méthodes d'analyse de la molécule : *« Ils nous adressèrent leur méthode et je leur dis qu'avec une telle méthode analytique ils ne pouvaient pas identifier toutes les impuretés qu'ils produisaient. Ils nous disaient qu'ils avaient quatre ou cinq sous-produits. Nous*

(11) Rappelons ici le rôle crucial de la reconstitution des références de la molécule faute de pouvoir accéder à un standard dans les pharmacopées internationales.

leur envoyâmes un chromatogramme qui montrait qu'ils avaient treize sous-produits. Ils convinrent que notre méthode était bonne et qu'ils devaient améliorer leur process ». Le laboratoire fédéral transféra sa méthode d'analyse gratuitement : « Nous voulions travailler avec eux. Cela n'a pas de sens de garder les choses secrètes si nous voulions coopérer ». Pour le même produit, les chimistes de Far-Manguinhos accomplirent un travail similaire pour évaluer le principe actif livré par un producteur indien : « Nous avons comparé le produit du détenteur du brevet avec la matière première des Indiens. Nous avons découvert que la voie de synthèse des Indiens était différente de celle qu'ils nous avaient annoncée. À la fin, ils nous ont dit : "vous avez raison" ».

Depuis 1996, le département de chimie analytique de Far-Manguinhos s'est considérablement développé jusqu'à devenir une plateforme technique de référence pour l'industrie pharmaceutique brésilienne. Il remplit un rôle stratégique dans la production locale de médicaments génériques au Brésil en élaborant les références du contrôle de la qualité des produits. Le responsable du laboratoire travaillait initialement dans le laboratoire de l'Institut national de contrôle qualité pour la santé, qui se trouve sur le site de la fondation Oswaldo Cruz comme du reste Far-Manguinhos. Il s'est renforcé en recrutant de jeunes chimistes brésiliens, issus de l'université et spécialistes de nouvelles technologies, qui ont progressivement équipé le laboratoire fédéral — acquisition de plusieurs appareils de RMN (résonance magnétique nucléaire), développement de la thermo-analyse. Les autres laboratoires de génériques étudiés ont accompli une trajectoire semblable, bien que les ressources des laboratoires qui sont dédiées au contrôle qualité soient beaucoup plus modestes que celles du laboratoire fédéral. Par exemple, Labogen spécialisé dans la synthèse des ARV (la moitié de son chiffre d'affaires en 2004) a développé également ses références internes pour contrôler tous les intermédiaires et les produits finaux qu'il fabrique : « Nous préférons utiliser nos propres méthodes d'analyse parce qu'avec nos méthodes nous pouvons séparer davantage d'impuretés » (responsable du contrôle qualité). Ce laboratoire privé a envoyé ses méthodes et des échantillons à Far-Manguinhos, à la pharmacopée nationale du Brésil et à l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Outre la création de standards à usage interne pour contrôler les achats et la production, ou à usage public pour alimenter la pharmacopée nationale (12), les laboratoires brésiliens ont reconstitué et reproduit les

(12) Le laboratoire fédéral de Far-Manguinhos a également été financé en 2002 par l'Agence du médicament du Brésil, l'ANVISA, pour élaborer les standards des ARV destinés à être déposés dans la pharmacopée du Brésil.

procédés de synthèse des ARV (13). C'est le travail auquel se sont attelés prioritairement les laboratoires privés qui produisent les principes actifs. C'est aussi le travail dans lequel s'est engagé Far-Manguinhos pour développer les synthèses des ARV, soit comme outil d'étude et de caractérisation de ces molécules — pour élaborer les standards —, soit à des fins de transfert de ces technologies aux laboratoires privés (14).

Même s'ils ne réalisent pas eux-mêmes la totalité du processus de synthèse de ces molécules, les laboratoires brésiliens que nous avons visités se sont efforcés de développer la totalité du procédé à des fins d'indépendance technologique et économique. « *Nous devons avoir la technologie pour la synthèse complète parce que peut-être nous aurions des difficultés pour acheter les intermédiaires. Peut-être n'y aurait-il pas de producteurs pour les intermédiaires ? Nous devons avoir la technologie pour être indépendant. Nous pourrions aussi être confrontés à des blocages de la part des laboratoires internationaux pour l'achat de certains intermédiaires* » (directeur de la R&D, Cristalia). Ce laboratoire a développé les dix-sept étapes de la synthèse du ritonavir et il en réalise aujourd'hui seulement dix qu'il considère comme les plus stratégiques, « *le cœur de la molécule* ». « *Nous n'achetons que les bras* ». La sophistication de la technologie de synthèse des inhibiteurs de protéases que ce laboratoire produit le protège de la concurrence des laboratoires de génériques indiens ou chinois.

La spécialisation et l'organisation modulaire de la recherche favorisent l'apprentissage cumulatif. « *Pour le ritonavir, le développement de la synthèse nous a pris deux ans (une année pour atteindre l'échelle du laboratoire ; une année pour le "scale up", la formulation et les tests biologiques). Le lopinavir, six mois, parce que lopinavir et ritonavir ont des structures en partie similaires, des types de chimie et d'expertise similaires. C'est beaucoup plus facile aujourd'hui de développer de nouvelles synthèses* » (directeur de la R&D). Cet apprentissage dans le *reverse engineering* de cette famille de molécules prend appui sur l'organisation du travail du laboratoire de recherche dans lequel les chimistes sont spécialisés sur certaines réactions. Il est facilité par la similarité des objets, mais

(13) Les laboratoires de génériques développent simultanément le *reverse engineering* de la synthèse et l'élaboration d'une méthodologie d'analyse pour évaluer la qualité des matières premières utilisées, des intermédiaires et du produit final obtenus. C'est, par exemple, l'organisation de la recherche adoptée par le laboratoire privé de Campinas.

(14) Le laboratoire fédéral n'étant pas lui-même équipé pour développer des synthèses à l'échelle industrielle.

aussi par la base de connaissances déjà constituée lors de la copie de la première molécule.

L'activité d'apprentissage est également manifeste pour le petit laboratoire de génériques de Campinas qui s'est spécialisé sur les perfectionnements qu'il a apportés aux procédés de synthèses de l'AZT et de la stavudine et sur la technologie de synthèse de la DDI. Lui aussi a décidé de faire le *reverse engineering* de la synthèse complète de ces molécules. « *On a toujours essayé de travailler les synthèses de la manière la plus verticalisée qui soit. Un des grands problèmes auquel on est confronté, c'est l'accès aux matières premières. On est même arrivé à étudier la synthèse de ces matières premières* » (directeur général, Labogen). Le laboratoire a bénéficié de la similarité des voies de synthèse de l'AZT et de la stavudine dont le *reverse engineering* a nécessité une année de travail, même s'il a éprouvé de sérieuses difficultés pour le passage à l'échelle industrielle de l'AZT dont les premiers lots furent perdus. Le *reverse engineering* de la DDI lui a pris plus de trois années de R&D. La valeur documentaire des brevets disponibles pour la DDI n'était pas plus faible que celle des autres brevets, mais le processus de synthèse est jugé beaucoup plus difficile à maîtriser : « *C'est beaucoup d'investissement, beaucoup de temps. C'est un produit très sensible au clivage. Nous devons contrôler toutes les étapes dans le détail. Un changement de température ou de pH peut modifier le clivage de cette molécule. C'est pour cela que nous sommes restés si longtemps sur cette molécule* » (ingénieur, responsable de la R&D). Le laboratoire de Campinas bénéficie aussi de la complexité du *reverse engineering* de la DDI pour défendre sa position sur le marché des génériques. Il vend même de la DDI à des laboratoires indiens. La spécificité du savoir-faire recréé par le laboratoire de génériques brésilien lui sert de moyen d'appropriation et de contrôle du marché.

Copie et échanges entre laboratoires publics, privés et universitaires

Dans son étude de la duplication des technologies, Harry Collins souligne l'importance des échanges directs entre des chercheurs expérimentés engagés eux-mêmes dans leur invention ou dans leur duplication : « *Aucun scientifique ne parvint à copier un laser sans échanger avec un scientifique qui n'avait pas construit lui-même un équipement* » (Collins, 1985 : 35). Aucun des scientifiques suivis par Collins ne parvint non plus à reproduire un laser en utilisant les seules connaissances publiées ou écrites.

Il en est de même pour les laboratoires de génériques brésiliens. Privés d'informations ou de connaissances pratiques issues du laboratoire d'origine, ils bénéficient d'échanges de savoirs et de savoir-faire avec leurs homologues brésiliens, voire indiens, grâce à des missions d'étude. Il existe ainsi une communauté de chimistes qui échangent leurs expériences de *reverse engineering*, malgré des restrictions dues à la concurrence entre laboratoires. Si bien que, depuis le milieu des années 1990, le *reverse engineering* des ARV s'est appuyé sur de nombreux échanges technologiques, informels ou contractualisés, entre ces trois catégories d'acteurs : les laboratoires privés, les laboratoires publics et les laboratoires universitaires. Dès lors que la copie des ARV nécessite une base de connaissances étendue, des échanges ont lieu entre Far-Manguinhos et les laboratoires privés producteurs de principes actifs pharmaceutiques (Cassier et Corrêa, 2003), ou encore entre ces laboratoires et les départements de chimie de l'université. Le laboratoire pharmaceutique public de Far-Manguinhos joue un rôle central dans ces échanges, sa mission étant de redistribuer des technologies à ses homologues publics et privés. Récemment, un partenariat est intervenu entre deux laboratoires privés pour se partager le *reverse engineering* de la synthèse d'un antirétroviral.

Le laboratoire de Campinas a fait le *reverse engineering* d'un des ARV, la névirapine, en coopération avec le laboratoire public de Far-Manguinhos. Cette opération de codéveloppement a fait l'objet d'une division du travail et d'un contrat entre les deux partenaires. Far-Manguinhos s'est chargé de la recherche bibliographique et a réalisé la synthèse ; le laboratoire privé a entrepris le passage à l'échelle industrielle. Outre les échanges de documentations, des personnels se sont déplacés pour transférer la technologie : « *Ils sont venus ici, nos techniciens sont allés là-bas. On a fait tout le développement de la synthèse* » (directeur général de l'usine). Cette coopération de recherche devait déboucher sur la fourniture du principe actif au laboratoire fédéral qui se chargeait de la formulation du médicament final.

Un second accord technologique fut conclu dans le champ des ARV entre le laboratoire fédéral et le laboratoire de générique de São Paulo, Cristalia. Cette fois-ci, la technologie était transférée du laboratoire privé vers le laboratoire public. L'équipe de R&D du fabricant privé fit le *reverse engineering* du procédé de synthèse des principes actifs et des formulations des deux médicaments finaux. L'accord prévoyait le transfert de la technologie de formulation vers le laboratoire fédéral, qui se chargerait de la phase finale de production du médicament, tandis que le laboratoire privé appliquerait la synthèse pour fournir le principe actif. Une partie des formulations fut effectivement transférée, même si l'accord qui visait à renforcer la complémentarité et la division du marché entre labo-

ratoires publics, positionnés sur la formulation et le médicament, et laboratoires privés, spécialisés dans la synthèse et la pharmacochimie des principes actifs, ne fut finalement pas mis en œuvre. Le laboratoire privé fait aujourd'hui les deux, ses propres principes actifs et sa propre formulation.

Nous avons identifié d'autres échanges de connaissances et de technologies entre le laboratoire fédéral et Nortec, un laboratoire privé de génériques installé lui aussi à Rio de Janeiro, à proximité de Far-Manguinhos. Il est vrai que Nortec est né d'un essaimage du laboratoire pharmaceutique fédéral et que la coopération est continue entre les deux parties. « *Les antirétroviraux sont entrés dans notre activité au moment où le gouvernement a eu un problème avec un médicament, avec une matière première. Nous l'avons purifiée ici et nous nous sommes trouvés impliqués dans les antirétroviraux. Nous avons fait la lamivudine, la zidovudine, la stavudine et la didanosine* » (directeur de la R&D, Nortec). Tandis que Nortec développe en interne les procédés de synthèse de ces molécules, il reprend les références et les méthodes de contrôle de la qualité élaborées par le laboratoire fédéral : « *Il n'y a pas de méthodologie dans les pharmacopées pour ces produits. Pour cela, franchement, nous avons été remorqués par Far-Manguinhos. Parce que la centrale analytique de Far-Manguinhos a la compétence pour cela. Alors, quand ils disent que la méthode pour la zidovudine est celle-ci, nous, dans la mesure du possible nous suivons les méthodes que la centrale analytique de Far-Manguinhos préconise. Ce que nous faisons le plus en interne, ce sont les méthodes pour contrôler le processus de synthèse de la zidovudine, ce qui n'est pas de la compétence de Far-Manguinhos* ».

Le même schéma de coopération a été appliqué pour développer la copie de deux molécules brevetées au Brésil, l'éfavirenz et le nelfinavir, pour lesquelles le gouvernement envisageait des licences obligatoires en 2003. « *Nous avons proposé un mécanisme de développement conjoint aussi bien du nelfinavir que de l'éfavirenz... Les échanges ont concerné principalement la définition du profil des impuretés. Le responsable de la chimie analytique de Far-Manguinhos a été engagé dans cette affaire avec notre groupe ici du contrôle qualité* » (directeur de la R&D). Le *reverse engineering* des ARV s'est accompagné d'un développement des échanges de technologies entre le laboratoire fédéral, qui joue un rôle de plate-forme technique, et les laboratoires privés. Ces échanges se déroulent, soit dans le cadre d'échanges informels de savoir-faire entre chercheurs, à l'exemple de la circulation des méthodes d'analyse de l'AZT et de la stavudine au milieu des années 1990, soit dans le cadre de relations contractuelles entre la fondation Oswaldo Cruz et les industriels privés pour le codéveloppement de technologies par *reverse engineering* ou pour leur simple transfert quand un des acteurs de l'échange les a préalable-

ment développés. Si les échanges de technologie entre laboratoires de génériques privés sont jusqu'ici peu importants, il faut souligner la récente coopération nouée entre deux d'entre eux, à Rio de Janeiro et Sao Paulo pour faire le *reverse-engineering* d'un ARV sous brevet, le ténofovir. Chaque laboratoire a pris en charge trois étapes de la synthèse et un échange de chercheurs a eu lieu.

L'engagement des laboratoires pharmaceutiques brésiliens dans la reproduction des ARV a suscité l'extension de leurs laboratoires et de leurs capacités de R&D. C'est le cas du petit laboratoire privé de Campinas (Labogen) qui a commencé par installer une équipe de R&D dans les locaux de l'université pour faire le *reverse engineering* de l'AZT en 1994. Aujourd'hui, l'équipe de R&D compte 13 chercheurs spécialisés dans la copie sur 145 employés. Le laboratoire privé de Sao Paulo dispose d'une équipe de recherche d'une centaine de personnes recrutées dans les universités de São Paulo et de Campinas pour un effectif de 1 300 employés. Il dispose d'une forte expertise dans le domaine des inhibiteurs de protéases qu'il a pu mobiliser pour la copie des ARV contre le sida. La croissance du laboratoire de R&D repose sur l'autofinancement dégagé grâce à la copie. Le laboratoire public de Far-Manguinhos a également réinvesti les bénéfices de la vente des ARV au programme sida pour constituer ses laboratoires de recherche. Il dispose d'équipes spécialisées dans l'analyse, la synthèse et la formulation qui représentent presque 30 % de l'effectif total (215 chercheurs sur 739 salariés). Far-Manguinhos joue le rôle de plate-forme technologique pour les autres laboratoires pharmaceutiques publics brésiliens auxquels il transfère des techniques de formulation et pour les laboratoires privés auxquels il transfère des procédés de synthèse de manière non exclusive.

Tous les laboratoires de génériques engagés dans le *reverse engineering* des ARV ont noué des coopérations avec les universités. Pour développer ses synthèses, Far-Manguinhos a bénéficié de l'assistance d'un professeur de chimie de l'université fédérale et des travaux de ses étudiants. Le laboratoire privé de Rio de Janeiro a construit un système de collaboration très sophistiqué avec les chimistes de l'université fédérale : il dispose de six chercheurs payés par le Centre national de la recherche brésilien (CNPq), qui font les travaux de développement dans le laboratoire universitaire sous la direction d'un professeur de chimie. Celui-ci fait un compte rendu des recherches à l'entreprise toutes les semaines et tous les six mois un séminaire a lieu à l'usine au cours duquel les six chercheurs présentent l'avancée de leurs travaux. Le laboratoire privé de génériques bénéficie de l'expertise de l'université, de fonds publics pour financer une équipe de recherche et d'une coopération structurée qui facilite le transfert des résultats dans l'entreprise.

La copie débouche donc sur la production locale de savoirs issus de l'analyse des brevets et des travaux effectués en laboratoire pour reconstituer les savoir-faire manquants. Les brevets, dès lors qu'ils sont libres en raison du statut non brevetable des médicaments au Brésil avant 1997, et quoique demeurant fondamentalement incomplets, représentent un vecteur important de transfert de technologie. Ces savoir-faire créés par la copie sont susceptibles d'être transférés à d'autres laboratoires. Le laboratoire fédéral de Rio de Janeiro transfère ainsi ses technologies à six autres laboratoires publics brésiliens engagés dans la production des ARV (15).

Copie et innovation pharmaceutique

La reproduction des médicaments brevetés implique nécessairement des déplacements, des transpositions, des adaptations. Le terme même de copie est discuté par les chimistes brésiliens dès lors que les brevets fournissent une connaissance incomplète, qu'il faut reconstituer le savoir-faire manquant ou encore s'écarter du procédé tel qu'il a été décrit. Ce travail est d'autant plus important que les brevets ont souvent été rédigés dans la hâte alors que l'invention n'était pas parfaitement stabilisée. Ils indiquent parfois des voies de production qui sont jugées peu praticables ou pas du tout efficaces par les chimistes de Far-Manguinhos. « *J'ai découvert qu'il y a des voies de synthèse qu'ils utilisent dans les brevets des anti-protéases qui sont des voies un peu — je vais exagérer — un peu suicidaires au niveau de la rentabilité. Ils utilisent des étapes dont j'avais toujours entendu dire en France que c'est inutilisable en industrie parce que c'est trop cher, c'est trop dangereux* » (responsable de laboratoire).

Le travail de copie débouche assez naturellement sur des innovations incrémentales, d'autant que les fabricants brésiliens y sont poussés par la concurrence avec les laboratoires indiens ou chinois. Les laboratoires brésiliens étudiés introduisent des variantes et des perfectionnements des voies de synthèse ou des formulations de médicaments qu'ils copient. Le laboratoire privé de Campinas a ainsi développé deux nouvelles voies de synthèse, l'une pour le ganciclovir, l'autre pour la stavudine, améliorations qu'il a choisi de tenir secrètes. « *Le problème est que ces deux pro-*

(15) Il y a quelques années, la directrice du laboratoire de Far-Manguinhos avait offert la technologie acquise par les brésiliens à des laboratoires en Afrique du Sud et au Maroc.

duits peuvent être fabriqués dans d'autres pays. Si je brevète, les autres vont le savoir et le feront. Aussi nous préférons maintenir le secret » (responsable de la R&D). Pour la stavudine, l'amélioration du procédé fonde la compétitivité du laboratoire : « *Dans les brevets, ils utilisent 4 kg de matière première pour produire 1 kg de stavudine. Ici, nous utilisons 1,9 kg pour 1 kg. Nous avons recristallisé cet intermédiaire. Nous aimons bien cette nouvelle voie* » (directeur de la R&D). Tel autre laboratoire privé de Rio de Janeiro a également développé des technologies originales pour la lamivudine et pour la stavudine : « *Nous avons créé un procédé lamivudine meilleur que celui qui est cité dans la littérature, principalement dans la partie dans laquelle on fait l'altération de la forme cristalline. Nous avons d'autres réussites, par exemple, sur la stavudine, sur laquelle nous procédons à une purification différente, basée sur celle qu'ils font, mais différente de ce qu'ils font dans les brevets et la littérature* » (directeur de la R&D). Un autre laboratoire de générique de Rio de Janeiro, le premier à être entré dans le champ des ARV en 1993, a utilisé sa forte expertise en chimie organique pour s'engager dans le *reverse engineering* de l'AZT et pour concevoir un procédé original. « *À l'époque, ce n'était pas simple de fabriquer l'AZT. Il fallut développer beaucoup de technologie. C'était plus que du reverse engineering. Il y avait beaucoup de travail innovant derrière. Et l'AZT que nous produisions ici avait des spécifications différentes de celle que produisait Welcome à cette époque. La nôtre avait moins d'impuretés. Nous savions que nous utilisions un autre procédé que celui de Welcome, un meilleur procédé. Non pas parce que Welcome n'en était pas capable. Mais en raison des pressions qu'ils subissaient pour produire l'AZT, ils développèrent une technologie dans la hâte. Aussi, quand nous avons étudié leur technologie, nous avons relevé qu'il y avait beaucoup de faiblesses. Nous avons dû développer des procédures alternatives pour produire un meilleur AZT* » (fondateur de la société Microbiologica). La part d'innovation est ici particulièrement importante. Ce travail s'appuie sur les fortes compétences de la firme qui a été créée par les professeurs du département de chimie de l'université fédérale de Rio de Janeiro.

L'innovation incrémentale a lieu également dans le domaine de la formulation. Les chimistes de Far-Manguinhos ont notamment mis au point une formulation de la didanosine qui améliore la bioéquivalence du produit. « *Nous avons beaucoup souffert, mais le résultat fut fantastique : les tests de bioéquivalence et de biodisponibilité étaient supérieurs à ceux de la molécule de marque. Quand l'université de São Paulo nous annonça les résultats, elle nous dit que notre DDI n'était pas bioéquivalente mais qu'elle était meilleure !* » (responsable chimie analytique). Cette nouvelle formulation était brevetable, mais le produit était déjà dans le domaine

public : « *Nous aurions pu avoir un brevet sur le produit. Mais cela n'a pas été possible car la production était déjà lancée et la formulation était divulguée* » (responsable de la R&D). Les producteurs privés de génériques ont déposé, quant à eux, plusieurs brevets sur de nouvelles formulations. Le laboratoire privé de Campinas a déposé trois brevets sur une technique de formulation applicable aux ARV. Le laboratoire de São Paulo a également déposé en 2003 et 2004 trois brevets sur de nouvelles compositions d'inhibiteurs de protéases et leur procédé d'obtention.

Les laboratoires de génériques ont également engagé des recherches, soit sur des molécules analogues à celles qu'ils copient — sur les molécules polymorphes à Far-Manguinhos —, soit sur des associations de molécules — Far-Manguinhos en relation avec une demande de Médecins sans frontière (MSF) Brésil. Au début des années 2000, le laboratoire de formulation de Far-Manguinhos a développé cinq associations d'ARV dont la bioéquivalence a été testée par l'université de Campinas. En février 2006, Far-Manguinhos a déposé un brevet international sur une combinaison de trois molécules névirapine, zidovudine et lamivudine. Le laboratoire privé de Sao Paulo a développé et breveté un analogue du ritonavir. Le brevet déposé en 2004 avec une extension mondiale porte à la fois sur la nouvelle molécule, le procédé de synthèse et la formulation du médicament final. L'invention dérive ici assez nettement de l'engagement du laboratoire dans la copie des inhibiteurs de protéases, et notamment du ritonavir.

La dernière forme d'activité inventive des laboratoires de génériques brésiliens se rapporte à des investissements de recherche sur de nouvelles molécules dans le domaine des ARV. Ces projets de recherche bénéficient de la base de connaissances créée au cours de la phase de copie. Ils sont pris en charge par les mêmes équipes et les mêmes chercheurs qui sont doublement engagés dans le *reverse engineering* des ARV existants et dans des projets de recherche sur de nouveaux ARV. Ils impliquent toutefois des investissements de recherche de plus long terme, mobilisent des ensembles de connaissances plus variées (chimie, pharmacie, biologie et clinique) et supposent la constitution de réseaux d'innovation intégrant des laboratoires pharmaceutiques et des laboratoires universitaires. Parmi les cinq laboratoires de génériques que nous avons étudiés, trois d'entre eux se sont lancés dans des projets de R&D sur de nouveaux ARV tandis que les deux autres se cantonnent dans le *reverse engineering* et l'innovation de procédés. On peut donc clairement distinguer deux profils de laboratoires de génériques, ceux qui se limitent à l'économie de la copie, ceux qui conjuguent copie et invention de nouvelles molécules.

Le laboratoire fédéral de Far-Manguinhos a initié des recherches sur deux familles d'ARV, les inhibiteurs de protéases et les inhibiteurs de

transcriptase inverse. Le projet sur les inhibiteurs de protéases se fait en collaboration avec les chimistes de l'université fédérale de Rio de Janeiro qui ont identifié une nouvelle famille de molécules. La fondation Oswaldo Cruz a déposé un brevet sur ces molécules, en accord avec l'université fédérale, brevet qui a été étendu en Europe, aux États-Unis, au Japon, en Chine et en Afrique du Sud. Des premiers travaux de développement ont eu lieu en 2002 dans un réseau triangulaire qui associait le laboratoire du ministère de la Santé, l'université fédérale et un laboratoire privé de génériques, chargé de produire des échantillons pour réaliser les premiers tests (laboratoire Cristalia). Le projet sur les inhibiteurs de transcriptase est, quant à lui, développé en interne par l'équipe de recherche de Far-Manguinhos en charge des ARV. La responsable de l'équipe a réalisé une thèse sur ces nouvelles molécules. Pour retenir les jeunes docteurs qu'il a recrutés grâce à la manne des ARV, le laboratoire fédéral est également incité à développer des recherches au-delà de la copie : « *Marcus, par exemple, il fait de la copie de brevets, il fait de la copie de molécules, alors qu'il était aux États-Unis en train de faire des brevets de molécules nouvelles. Ici, il arrive, il copie des choses. Far-Manguinhos peut offrir, dans le futur, cette possibilité réellement de créer des choses nouvelles. On espère* » (responsable de la R&D).

Le dépôt d'une série de brevets dans le champ des ARV depuis les années 2000, pour protéger un analogue d'une molécule existante, de nouvelles formulations, des combinaisons de molécules et leurs procédés d'obtention, ou de nouvelles familles de molécules par le laboratoire fédéral aussi bien que par les universités et les producteurs privés de génériques, est issu, plus ou moins directement de l'engagement du Brésil dans une politique de copie des ARV pour la santé publique. Un accord conclu en 2002 entre le laboratoire fédéral et le laboratoire privé de São Paulo combine un projet concernant la copie de molécules existantes — saquinavir et ritonavir — et un projet de recherche sur de nouveaux inhibiteurs de protéases. Ces innovations de perfectionnement ou plus radicales sur de nouvelles molécules sont, soit tenues secrètes — c'est souvent le cas des nouvelles voies de synthèse développées par les producteurs de génériques —, soit brevetées. Ce faisant, les laboratoires pharmaceutiques publics et privés ainsi que les universités utilisent la nouvelle loi sur la propriété intellectuelle qui admet, depuis 1997, les brevets sur les inventions pharmaceutiques. Le laboratoire fédéral s'est doté d'une cellule de propriété intellectuelle et de transfert de technologie qui entend utiliser les brevets à des fins de contrôle et de régulation du marché du médicament : « *Nous voulons détenir le brevet afin d'être sûrs que l'industrie privée ne l'utilisera pas pour faire trop d'argent avec* » (responsable de la R&D). Les producteurs privés de génériques utilisent la nouvelle loi sur la pro-

priété intellectuelle pour protéger la recherche de nouveaux « ARV brésiliens ». Dans la mesure où la nouvelle loi ferme les possibilités de copie des ARV brevetés par les laboratoires internationaux, les laboratoires de génériques déplacent leur recherche vers la création de nouvelles molécules. Cette nouvelle stratégie de R&D, qui est aussi repérable parmi les producteurs indiens (Lanjouwe, 1997), est seulement en train de concevoir des molécules et de faire ses premiers tests.

Conclusion

L'expérience brésilienne de la copie des médicaments contre le VIH/sida permet de souligner deux enseignements, qui touchent à la sociologie de l'innovation d'un côté, aux politiques du médicament et de la santé de l'autre.

L'analyse de la production de génériques montre qu'il existe un mode particulier de reproduction de la technologie et du savoir qui ne procède pas par des accords de transfert de technologie (Bertin et Wyatt, 1986 ; Sahu, 1998) obstinément refusés par les laboratoires propriétaires des brevets pharmaceutiques, ou encore par des échanges volontaires de savoir-faire entre chercheurs ou ingénieurs (Von Hippel, 1987). Cette reproduction s'opère ici par imitation et par réinvention partielle de la technologie d'origine. Nos résultats s'accordent avec les travaux d'économie du *reverse engineering*, principalement dans le secteur de l'électronique et de l'informatique, à savoir que « *le reverse engineering est une activité qui est fondamentalement liée à la découverte et à l'apprentissage... L'apprentissage de ce qui a été fait avant conduit souvent à de nouveaux produits et à des avancées dans l'acquisition du savoir-faire* » (Samuelson et Scotchmer, 2001 : 77). Au Brésil, des chimistes compétents sinon aguerris, issus des universités, des diverses industries chimiques brésiliennes ou encore des laboratoires de contrôle de la qualité des produits sanitaires, ont rejoint les laboratoires pharmaceutiques publics pour faire prévaloir la politique de santé brésilienne, à l'instar de la directrice de Far-Manguinhos entre 1992 et 2002, Eloan Pinheiro, qui fut naguère ingénieur dans un laboratoire pharmaceutique international et qui relança l'activité du laboratoire fédéral. Ce groupe d'experts, souvent animés par l'intérêt de la santé publique, constitue, collectivement, une base de connaissances suffisamment étendue pour être à même de produire des molécules hautement sophistiquées et satisfaire aux normes de bonnes

pratiques de laboratoire de l'Agence du médicament (16). Ce processus d'apprentissage technique et réglementaire débouche sur le renforcement sinon la constitution de laboratoires de R&D au sein des firmes pharmaceutiques locales. La copie est susceptible de nourrir l'invention, de procédés ou de produits, par de multiples canaux. La copie des médicaments représente une réponse originale à l'alternative posée par l'économiste du développement Paul Romer : « *Two strategies for Economic Development : using ideas and Producing Ideas* » (Romer, 1992 : 63-91). Or, les chimistes brésiliens associent les deux : dupliquer des savoirs existants et produire de nouvelles technologies. Les dix années de copie des ARV par les firmes brésiliennes ont débouché sur le dépôt de brevets qui témoignent du passage de la copie à l'invention. Dans ce contexte, les laboratoires brésiliens utilisent les deux dimensions des brevets, à des fins de captation de la technologie quand ils commencent la reproduction d'un ARV en se procurant les documents des brevets étrangers, et aussi à des fins de réservation de leurs inventions quand ils entreprennent de déposer des brevets internationaux.

Cette expérience de *reverse engineering* des médicaments contre le sida est inscrite dans la politique de santé de l'État brésilien. Autrement dit, la technologie est solidement associée à la « biopolitique » (17) à savoir l'intervention de l'État et des acteurs de la société civile dans le champ de la santé, de l'hygiène, et ici du médicament, dans le but de sauvegarder la population. En même temps qu'il promulguait la loi du 13 novembre 1996 relative à « *la distribution gratuite de médicaments pour les porteurs du VIH et les malades du sida* », le gouvernement s'appropriait à promouvoir le *reverse engineering* des ARV dans les laboratoires publics et privés. Les premières initiatives de copie avaient eu lieu quelques années plus tôt, en 1993, dans le laboratoire public de l'État de Pernambouc, le LAFEPE, et dans le laboratoire privé de Rio de Janeiro, Microbiologica, justifiées par les demandes de traitements des associations de malades du Brésil : « *Le Brésil perdit alors beaucoup d'intellec-*

(16) Une récente expertise produite à la demande de MSF Brésil et réalisée par deux chimistes, l'un brésilien, l'autre américain, confirme de son côté ce processus d'apprentissage technologique et réglementaire que nous avons analysé. Les deux auteurs encouragent les quatre laboratoires publics et privés qu'ils ont visités à s'engager dans une demande de certification auprès de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et de la *Food and Drug Administration* (FDA), moyennant quelques aménagements complémentaires (Antunes et Fortunak, 2006).

(17) Sur la notion de « politique de santé » ou de « biopolitique », voir les écrits de Foucault (1994, 2004).

tuels importants. Mais ces personnes fondèrent des ONG, et elles commencèrent immédiatement à faire pression. Nous décidâmes de produire l'AZT au Brésil » (directeur de Microbiologica). Au cours des années 2000, les associations de malades du sida et MSF Brésil soutinrent la politique de production de médicaments génériques, le cas échéant en faisant campagne pour attester leur qualité et surmonter les réticences de certains malades. Les Organisations non gouvernementales (ONG) s'allièrent au ministère de la Santé et au programme sida pour revendiquer des licences obligatoires auprès des laboratoires propriétaires des brevets qui couvraient les ARV de deuxième ligne qui étaient de plus en plus utilisés dans les trithérapies et qui coûtaient de plus en plus cher. Pour préparer les confrontations avec les laboratoires internationaux, le ministère de la Santé sollicitait directement les laboratoires publics et privés pour entreprendre le *reverse engineering* des molécules qui étaient au cœur de la dispute afin d'être prêts à les produire en cas de licence obligatoire : « *Une fois que les fabricants nationaux ont développé le reverse engineering, le ministère de la Santé va parler aux multinationales en toute sécurité : si vous ne nous fournissez pas, j'ai à qui recourir. On a la connaissance, le savoir-faire* » (directeur de la recherche de Cristalia). Les laboratoires privés investissaient des dépenses de R&D qu'ils ne pouvaient récupérer qu'en cas de licence obligatoire. Ils se plaignaient des reculs du gouvernement qui, à trois reprises, en 2001, 2003 et 2005, préféra l'entente sur les prix que la décision juridique : « *Nous avons travaillé l'année dernière sur les produits brevetés : nelfinavir et éfavirenz. Le gouvernement nous a dit qu'il allait casser les brevets. Il nous a demandé de faire le développement. Nous avons dépensé beaucoup d'argent, notamment avec l'achat des matières premières. Et rien ne s'est passé* » (PDG de Labogen). Toutefois, les laboratoires acquéraient une technologie qu'ils pourraient utiliser dès lors que les brevets seraient tombés dans le domaine public : « *De toute façon, ce n'est pas une technologie perdue. Pour moi, c'est important de travailler sur ces molécules* » (directeur de Cristalia). En mai 2007, l'État brésilien a finalement décidé de prendre une licence obligatoire pour produire de l'éfavirenz générique, licence obligatoire justifiée par l'intérêt de la santé publique. Trois laboratoires privés et un laboratoire public disposaient déjà de la technologie et avaient obtenu une licence de commercialisation de la molécule brevetée auprès de l'ANVISA en 2004. Une décision judiciaire avait fait le lit de la licence obligatoire : en octobre 2005, un juge du tribunal fédéral de Rio de Janeiro avait autorisé le laboratoire fédéral à faire le *reverse engineering* de la molécule brevetée en faisant valoir l'intérêt public : « *Le retard ou l'interdiction de la production portera préjudice à la santé publique à cause*

du manque des médicaments génériques sur le marché » (18). Qu'il s'agisse des juges, des fabricants de génériques, des ONG ou du ministère de la Santé, tous lient étroitement l'acquisition de la technologie à la politique de santé. On peut ainsi avancer que le programme sida du Brésil relance cette alliance originale entre santé publique, science et industrie de santé qui fut nouée lors de la mise au point et de la production du vaccin contre la fièvre jaune dans la première moitié du xx^e siècle (Löwy, 2001).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Antunes O., Fortunak J.M., 2006, *ARV production in Brazil. An evaluation*, Report for the Brazilian Interdisciplinary Aids Association (ABIA) and MSF Brazil.

Bertin G., Wyatt S., 1986, *Multinationales et propriété intellectuelle. Le contrôle de la technologie mondiale*, Paris, PUF.

Cassier M., 2004, Brevet et santé, In : Lecourt D., ed., *Dictionnaire de la pensée médicale*, Paris, PUF, 190-194.

Cassier M., 2004, Brevets pharmaceutiques et santé publique en France entre 1791 et 2004. Oppositions et dispositions spécifiques d'appropriation des médicaments, *Entreprises et Histoire*, 36, 29-47.

Cassier M., Corrêa M., 2003, Patents, innovation and public health. Brazilian public-sector laboratories' experience in copying AIDS drugs, In : Moatti J.P., Coriat B., Souteyrand Y., Barnett T., Dumoulin J., Flori Y.A., eds, *Economics of AIDS and access to HIV/AIDS care in developing countries. Issues and challenges*, Paris, ANRS, Collection Sciences Sociales et Sida, 89-107.

Cohen J.C., 2000, *Public policies in the pharmaceutical sector. A case study of Brazil*, Washington DC, The World Bank, LCHSD Paper Series n° 54, Human Development Department.

Collins H., 1985, *Changing order. Replication and induction in scientific practice*, London & Beverley Hills, Sage Publications.

Commission on Intellectual Property Rights, 2002, Integrating property rights and development policy (http://www.iprcommission.org/graphic/documents/final_report.htm).

Commission on Intellectual Property Rights, 2005, Innovation and public health, Background Document for 3rd Commission Meeting, Brazil, 31 January-4 February 2005 (<http://www.who.int/intellectualproperty/events/BackgroundPaper.pdf>).

(18) Décision du 6 octobre 2005, Tribunal régional fédéral de la 2^e Région.

- Foucault M., 1994, La politique de la santé au XVIII^e siècle, *Dits et écrits*, Vol. 3, 1976-1979, Paris, Le Seuil, 13-27.
- Foucault M., 2004, *Naissance de la biopolitique, Cours au collège de France (1978-1979)*, Paris, Le Seuil.
- Galvão J., 2002, Access to antiretroviral drugs in Brazil, *The Lancet*, 360, 9348, 1862-1865.
- Glaxo-Wellcome, 2002, *Commission on intellectual property rights report on integrating intellectual property rights & development policy. Comments from GlaxoSmithKline*, November.
- Kaplan W., Laing R., 2005, *Local production of pharmaceuticals. Industrial policy and access to medicines. An overview of key concepts, issues and opportunities for future research*, Washington DC, The World Bank (http://siteresources.worldbank.org/HEALTHNUTRITIONANDPOPULATION/Resources/281627_1095698140167/KaplanLocalProductionFinal.pdf).
- Lanjouwe J., 1997, *The introduction of pharmaceutical products patents in India. Heartless exploitation of the poor and suffering?*, Yale University, Economic Growth Center.
- Löwy I., 2001, *Virus, moustiques et modernité. La fièvre jaune au Brésil entre science et politique*, Paris, Éditions des Archives Contemporaines.
- Orsi F., Hasenclaver L., Fialho B., Coriat B., 2003, Intellectual property rights, anti-Aids policy and generics drugs, In : Moatti J.P., Coriat B., Souteyrand Y., Barnett T., Dumoulin J., Flori Y.A., eds, *Economics of AIDS and access to HIV/AIDS care in developing countries. Issues and challenges*, Paris, ANRS, Collection Sciences Sociales et Sida, 109-133.
- Romer P., 1992, *Two strategies for economic development: using ideas and producing ideas*, Proceedings of the World Bank Annual Conference on Development Economics, Washington DC, The World Bank, 63-91.
- Sahu S., 1998, *Technology transfer, dependence, and self-reliant development in the Third World*, Praeger, London.
- Samuelson P., Scotchmer S., 2001, *The law and economics of reverse engineering*, Research paper, University of California at Berkeley (<http://people.ischool.berkeley.edu/~pam/papers/l&e%20reveng3.pdf>).
- Scherer F., Watal J., 2001, *Post trips options for access to patented medicines in developing countries*, Commission on Macroeconomics and Health, WHO, 2001.
- Shanker D., 2001, *Brazil, pharmaceutical industry and WTO*, Working paper, University of Wollongong (NSW).

Teixeira P., Vitória M.C., Barcarolo J., 2003, The Brazilian experience in providing universal access to antiretroviral therapy, In : Moatti J.P., Coriat B., Souteyrand Y., Barnett T., Dumoulin J., Flori Y.A., eds, *Economics of AIDS and access to HIV/AIDS care in developing countries. Issues and challenges*, Paris, ANRS, Collection Sciences Sociales et Sida, 69-88.

Von Hippel E., 1987, Cooperation between rivals. Informal know how trading, *Research Policy*, 16, 291-302.

ABSTRACT

Eulogy for copying: reverse engineering of anti-retrovirals for HIV/Aids in Brazilian pharmaceutical laboratories

The Brazilian programme for combating the Aids epidemic, based on universal access to treatment and on the local production of generic drugs, closely combines public health policy and pharmaceutical companies' industrial policies. Using the window opened by the non-patentable status of pharmaceutical products in that country before 1996, Brazilian pharmaceutical laboratories in both the public and private sectors reverse engineered anti-retrovirals (ARV) that were patented elsewhere but could legally be copied for the domestic market. Whereas the leading international laboratories generally consider the copying of drugs to be a "waste of resources", the reverse engineering of molecules as complex as ARVs has led to the creation of local knowledge by Brazilian chemists. It has also enhanced the research and development (R&D) capabilities of the pharmaceutical laboratories engaged in this economy. Based on the questions and methods of sociology of science and innovation, the article examines the production, circulation and conditions of duplication of knowledge in laboratories. It sets the work of reproducing knowledge and technology in the context of intellectual property rights on drugs.

RESUMEN

**Elogio de la copia : la *reverse engineering* (ingeniería inversa)
de los antiretrovirales contra el VIH/sida
en los laboratorios farmacéuticos brasileiros**

Fundado sobre el acceso universal a los tratamientos y sobre la producción local de medicamentos genéricos, el programa brasileiro contra la epidemia del sida liga estrechamente las políticas de salud pública y las políticas industriales farmacéuticas. Aprovechando la opción abierta por el estatuto de no patentabilidad de los productos farmacéuticos en Brasil antes de 1996, los laboratorios farmacéuticos brasileiros, tanto públicos como privados, empezaron a copiar antirretrovirales (ARV) patentados en el exterior pero lícitos en el mercado interno. A pesar de que los grandes laboratorios internacionales generalmente han asociado la copia de medicamentos con un « desperdicio de recursos », la *reverse engineering* de moléculas tan complejas como los ARV ha suscitado el desarrollo de saberes locales por parte de los químicos brasileiros, trayendo consigo el fortalecimiento de las capacidades de investigación y desarrollo de los laboratorios farmacéuticos inmersos en este tipo de economía. Apoyándose en la temática y la metodología de la sociología de la ciencia y de la innovación, este artículo reconstruye la producción, la circulación, y las condiciones de duplicación de conocimientos en los laboratorios e enmarca el trabajo de reproducción de saberes y de tecnologías en las relaciones de propiedad relativas a los medicamentos.

