



HAL
open science

Chapitre 5 : Une nouvelle géographie des médicaments : les trajectoires des thérapies à base d'artémisinine

Maurice Cassier

► To cite this version:

Maurice Cassier. Chapitre 5 : Une nouvelle géographie des médicaments : les trajectoires des thérapies à base d'artémisinine. Des marchés pharmaceutiques en mutation dans les Suds. Entre régulations locales et globales, 2022. halshs-03879597

HAL Id: halshs-03879597

<https://shs.hal.science/halshs-03879597>

Submitted on 30 Nov 2022

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.

Chapitre 5 : Une nouvelle géographie des médicaments : les trajectoires des thérapies à base d'artémisinine (Maurice Cassier)

Alors que la géopolitique des médicaments a particulièrement étudié l'émergence d'un capitalisme de la copie dans les Suds depuis les années 1970, particulièrement en Inde et au Brésil (Chaudhuri, 2005 ; Cassier, Correa, 2003), je voudrais dans ce chapitre faire ressortir les trajectoires singulières des médicaments à base d'artémisinine qui furent découverts, et initialement développés, industrialisés et testés en République Populaire de Chine, au Vietnam également, dès le tout début des années 1970 et 1980. C'est du reste une des rares classes thérapeutiques de la biomédecine, sinon la seule, à avoir été inventée dans un pays dit « émergent », à l'époque le Tiers Monde. La chimiste Tu Youyou of the Academy of Traditional Chinese Medicine qui reçut le prix Nobel de Médecine en 2015 pour la découverte de l'artémisinine en hybridant la pharmacopée traditionnelle et la chimie moderne intitula sa conférence : « *A gift from traditional chinese medicine to the world* »¹. Ce que l'on sait moins, c'est que la combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA) la plus utilisée dans le monde depuis son inscription dans la liste des médicaments essentiels de l'OMS en 2002, la combinaison artemether et lumefantrine (AL)², fut aussi une invention des chercheurs chinois qui déposèrent un des premiers brevets de médicament en Chine en 1990 avant d'établir un partenariat en 1991 avec Ciba Geigy devenu Novartis, pour en faire un médicament mondial. Le chimiste Zhou Yiqing fut récompensé par l'Office Européen des Brevets et la Commission Européenne en 2009 pour l'invention de la première combinaison thérapeutique à dose fixe à base d'artémisinine³.

La mondialisation des médicaments à base d'artémisinine, entendons par là la duplication des inventions, la dissémination de l'industrie, la construction des marchés et des usages dans les pays impaludés, a ceci de singulier qu'elle ne fut pas entreprise et contrôlée par les institutions scientifiques et les firmes chinoises, mais par des multinationales (Novartis, Sanofi) et par l'intermédiation de l'OMS et de la Santé humanitaire, en particulier MSF (Balkan, Corty, 2009). Le groupe de recherche Tropical Diseases Research - TDR, créé en 1975 par l'OMS, la Banque Mondiale et le Programme des Nations Unies pour le Développement (UNDP) pour accélérer l'invention de nouvelles thérapies contre les maladies tropicales, et aussi pour pallier le retrait de la R&D des laboratoires internationaux pour ces pathologies, s'intéressa très tôt aux travaux des chercheurs chinois. TDR signa un premier accord de collaboration de recherche en septembre 1979 avec le

¹ Tu Youyou, Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, China. Nobel lecture 31 pages.

² AL représente encore aujourd'hui 75% du marché (Unitaid, Malaria Medicines Landscape, 2015).

³ « Non-European countries: Zhou Yiqing (China) for his anti-malaria drug based on a herbal agent, which has been instrumental in saving hundreds of thousands of lives » (European Inventors of the Year, 2009)

Shangai Institute of Materia Medica⁴. En décembre 1980, le secrétaire général de l'OMS, qui inspira la liste des médicaments essentiels et la politique de santé primaire d'Alma Ata, Halfdan Malher, écrivit au Ministre de la santé et proposa l'organisation d'un séminaire du Malaria Chemotherapy Working Group (CHEMAL) autour de l'artémisinine. Ce séminaire se tint à Pékin en octobre 1981 ; il y fut décidé d'augmenter les moyens du programme de développement de l'artémisinine et de ses dérivés. En 1996, les pharmaciens de MSF relevèrent l'arrivée des dérivés de l'artémisinine, présentés comme le résultat « de l'analyse fortuite des pharmacopées traditionnelles » en Chine Populaire (Trouiller, 1996). En 1999 et 2002, Médecins sans Frontières publie deux articles remarquables dans le JAMA (Pecoul and al.) et dans le Lancet (Trouiller and al.) qui soulignent le fait que les rares innovations dans le champ des maladies négligées (1% de l'ensemble des molécules enregistrées entre 1975 et 1999) proviennent en grande partie des développements des dérivés de l'artémisinine. Les auteurs remarquent que ces nouveaux médicaments sont produits et enregistrés en Chine et commercialisés en Asie du Sud-est et en Afrique, soit une géographie inhabituelle de l'invention, de la production et de la commercialisation des médicaments : « *Although rare, example of registrations exclusively within developing countries do exist –eg artemisinin derivatives for malaria developed and manufactured in China* » (Lancet June 22, 2002, p 2188). En 1999, MSF crée le Drugs and Neglected Diseases Working Group (DNDWG) qui réunit des experts d'institutions scientifiques du Brésil, d'Inde, de Malaisie, de la Harvard School of Public Health, des pharmaciens de MSF, des membres de TDR, et qui s'engage dans le développement de deux nouveaux CTAs à dose fixe, artesunate et amodiaquine (ASAQ), en France, et artesunate et méfloquine (ASMQ), au Brésil (Cassier, 2008).

Cette géographie inhabituelle de l'innovation thérapeutique, initiée en Chine, et qui implique de nombreuses institutions scientifiques et des firmes d'Asie du Sud-est, d'Inde, du Brésil, également d'Afrique, s'explique par quelques faits saillants : tout d'abord par l'appropriation publique et commune des composants de base de ces médicaments (l'artémisinine et les 4 dérivés dotés d'une utilité thérapeutique, di-hydroartémisinine, artesunate, artemether, arteether) développés en Chine à une époque où les brevets n'existaient pas : leur duplication et leur combinaison sont donc licites en tous lieux ; ensuite par l'intermédiation de l'OMS et de MSF qui mirent sur pied des Partenariats Publics Privés impliquant des organisations du Nord et du Sud, des firmes propriétaires et des fabricants de génériques, pour supporter la R&D, la fabrication et la distribution de cette classe de médicaments destinée à des pays à bas et moyens revenus, particulièrement en Afrique. La géographie industrielle est très disséminée : la liste des entreprises pharmaceutiques productrices de médicaments à base d'artémisinine dressée par l'OMS en 2006 (41 firmes), puis

⁴ Archives TDR T16 -181- M2 -61, OMS Genève.

en 2007 tant l'expansion était rapide (83 firmes dont 67 produisant des monothérapies et 16 des CTAs), montre une répartition sur plusieurs continents : en Asie (Chine, Inde, Malaisie, Pakistan, Vietnam) ; en Europe (Allemagne, Belgique, Danemark, France, Italie, Suisse) ; en Afrique (Cameroun, Ghana, Nigeria, RDC, Tanzanie). Cette dispersion de la production qui comptait une forte majorité de compagnies de génériques, diminua avec la réduction de l'offre de monothérapies, recommandée par l'OMS et le Fonds Mondial contre le sida, la tuberculose et le paludisme⁵, et la croissance de l'offre de CTAs qui s'imposa progressivement sur les marchés subventionnés⁶. Cette dispersion de l'offre industrielle coexista avec une concentration de la valeur économique de ces produits appropriée par deux multinationales, Novartis qui vend le Coartem et Sanofi l'ASAQ, jusqu'au début des années 2010, avant que les fabricants de génériques indiens, et dans une moindre mesure chinois, n'imposent leurs prix sur le marché des donateurs globaux⁷.

Tandis que l'industrie des médicaments à base d'artémisinine se globalisait, la culture d'artémisia et l'industrie d'extraction de l'artémisinine naturelle restaient fortement concentrées en Chine et au Vietnam, malgré quelques essaimage en Afrique de l'Est et à Madagascar.

J'étudierai dans ce papier 4 dispositifs de mondialisation des médicaments à base d'artémisinine : la 1^{ère} section analysera l'intermédiation de Tropical Diseases Research pour organiser à la fois la mise aux normes internationales des usines chinoises et la mondialisation de ces nouvelles thérapies grâce à des accords avec des firmes étrangères ; la seconde section se focalisera sur la mondialisation de la combinaison la plus utilisée, artemether et lumefantrine, grâce à un double partenariat entre Novartis et les inventeurs et producteurs chinois d'une part, entre Novartis et l'OMS d'autre part ; la 3^{ème} section étudiera l'alliance entre DNDi et Sanofi pour inventer et mettre sur le marché l'ASAQ (artesunate et amodiaquine), soit le CTA le plus vendu après AL ; la 4^{ème} section reviendra sur la fabrication des médicaments à base d'artémisinine en Afrique, qui est la principale région de consommation mais où la production est limitée et destinée aux marchés locaux⁸.

1) La mondialisation d'une invention chinoise : l'intermédiation de Tropical Diseases Research (TDR)

⁵ Le Fonds Mondial contre le VIH/sida, la tuberculose et le paludisme fut créé en 2002 à l'initiative de l'ONU pour collecter des fonds pour financer la lutte contre ces maladies. Il ne s'agit pas d'une agence de l'ONU, mais d'une fondation à but non lucratif, qui travaille en relation étroite avec l'OMS. Ses fonds proviennent à 93% des subventions gouvernementales et pour les 7% restants des fondations privées et de l'industrie.

⁶ UNITAID 2015 Malaria Medicines Landscape.

⁷ Le chapitre 6 de ce livre revient sur ce mouvement de substitution des médicaments princeps de Novartis et Sanofi par les génériques indiens.

⁸ Voir l'introduction du livre pour les méthodologies de collecte des matériaux utilisés dans ce chapitre.

TDR fut créé par l'OMS en 1975 pour accélérer le développement d'innovations thérapeutiques pour les maladies tropicales dans un contexte de montée des résistances aux anciens traitements du paludisme et d'épuisement du modèle propriétaire qui consacre peu de ressources à ces pathologies. TDR utilise ses financements pour établir des partenariats de recherche et d'industrialisation entre gouvernements, académie et industrie (développement de technologies de fabrication et de formulation, essais cliniques, mise aux normes internationales des usines et des produits, etc.). TDR affiche « *la prééminence des intérêts publics* »⁹, par le moyen de Partenariats Public-Privé, et privilégie l'accessibilité des traitements pour les pays en développement. Sa gouvernance repose sur une représentation des pays receveurs autant que des pays donateurs et fait une place importante aux pays directement affectés par ces endémies. Dès 1975, TDR se dote d'un groupe dédié à la chimiothérapie de la malaria (CHEMAL).

Les archives de TDR montrent que l'OMS finance dès 1979 de premiers projets de recherche en Chine : préoccupée par la montée des résistances aux traitements, l'OMS soutient les travaux des chercheurs chinois pour hâter le développement des technologies de deux dérivés prometteurs de l'artémisinine, l'artesunate et l'artemether¹⁰. Si les institutions chinoises ont déjà industrialisé plusieurs médicaments à base d'artémisinine qui sont enregistrées en Chine, l'objectif de l'OMS est de mettre les laboratoires et les usines chinoises aux normes internationales : Wallace Peters, qui dirigea le comité sur les médicaments contre la malaria, CHEMAL, souligne le fossé entre les normes appliquées par la Chine et les normes internationales: « from the western regulatory point of view, there were big gaps in the Chinese toxicity and efficacy studies... but China want the drug sold and used, and was uncomfortable about TDR taking over this development work »¹¹. En mars 1982, TDR fait le constat du non-respect des normes GMP : « the plant which is used to lyophilize the artesunate preparations does not conform to GMP »¹². L'accord de recherche collaborative accordé par TDR vise précisément le « development of a standardized formulation of artesunate and artemether » (juin 1982)¹³. Le récit publié par les inventeurs chinois sur la collaboration avec l'OMS souligne le travail de mise aux normes des usines chinoises (p 88-89). Entre 1979 et 1986, TDR finance plusieurs accords de recherche collaborative au Shangaï Institute of Materia Medica, à l'Institute of Materia Medica de Pékin et au Shangaï Research Institute de l'Industrie Pharmaceutique. Les financements portent sur l'achat d'équipements scientifiques, le développement de nouveaux procédés de synthèse, de nouvelles techniques d'analyse des molécules. TDR subventionne également des stages des

⁹ Making a difference : 30 years of Research and Capacity Building in Tropical Diseases, WHO, 2007.

¹⁰ Cette coopération est documentée à la fois dans les archives de TDR à l'OMS et dans l'ouvrage édité par les inventeurs chinois (op.cité) traduit par Keith Arnold qui fut un des premiers chercheurs occidentaux à s'intéresser à l'artémisinine pour le compte de la Fondation Roche.

¹¹ "Making a difference, WHO, op.cité.

¹² Archives TDR T 16-181-M2-83

¹³ Archives TDR T 16-181-M2-83.

chercheurs chinois dans des laboratoires aux Etats-Unis et en Europe: « Application form for research training grants for these two people will be sent to you shortly » (Scientific Working Group on Malaria Chemotherapy, december 1979); « I have been invited to visit the Netherlands by the professor BB Bremer of the Leiden University » (Shangai Institute of Materia Medica, 5 september 1980). Le même pharmacologue chinois se réjouit d'un contact avec Hoffman Laroche : « Thank you for introducing me to Mr Fernex... The department of bioanalytical method of Hoffman Laroche New Jersey is very strong »¹⁴.

Simultanément aux accords de recherche avec les laboratoires en Chine, TDR organise la dissémination des travaux sur l'artémisinine dans les laboratoires du Nord : « *TDR helped to get researchers outside of China involved in artemisinin and get it on the research agenda* » (*Halfdan Mahler*). TDR encourage le Walter Reed Army Institute à cultiver l'artémisia et à extraire de l'artémisinine dans le Mississippi. En 1986, le rapport du groupe de recherche sur la chimiothérapie contre la malaria de l'OMS fait état de deux sources de matières premières qu'il utilise pour ses propres développements : « *the acquisition of larges quantities of artemisinin for conversion to arteether was facilitated by the generous gift of one kilogram of artemisinin from the government of China ; other supplies were obtained from artemisia annua grown in Mississipi, USA* »¹⁵.

TDR lance également en 1986 sa propre ligne de R&D sur un des dérivés de l'artémisinine, l'arteether, dont il confie l'industrialisation à une firme néerlandaise, Artecef. L'OMS dépose même un brevet sur cette molécule : les inventeurs de ce brevet sont membres du groupe de recherche CHEMAL, Arnold Brossi et Peter Buchs. Le brevet revendique une nouvelle synthèse de ce dérivé de l'artémisinine, ainsi qu'une composition pharmaceutique comprenant le produit de ce procédé et un excipient. L'introduction du brevet se réfère à un usage immémorial des extraits de l'artémisinine dans la « République de Chine », mais ne fait aucunement référence aux études des chercheurs chinois sur ce même dérivé : « *extract of which have been used as an antimalarial preparation in the Republic of China for centuries* » (EP330520, 1988). Le récit des inventeurs chinois livre leur agacement : « *only two years later, China discovered that WHO/TDR had signed an agreement with ACF Company in Holland to develop the ether derivative* » (*Zhang Jiangang, p 111*).

Au début des années 1990, Rhône-Poulenc signe un accord exclusif pour la distribution de l'artemether injectable en Europe et dans les régions endémiques¹⁶ ; parallèlement, TDR échange avec Kunming Pharmaceutical Factory (KPF) pour réaliser les études précliniques et cliniques du médicament et pour l'implantation des standards de Bonnes Pratiques de Fabrication (GMP) dans

¹⁴ Archives TDR T16-181-M2-61.

¹⁵ "The Development of artemisinin and its derivatives". Report of the Scientific Working Group on the Chemotherapy of Malaria, Geneva 6-7 october, 1986, 30 pages.

¹⁶ La forme injectable d'artemether a été testée en Chine dès 1978 et autorisée pour la production à partir de 1987. Kunming Pharmaceutical commercialise toujours aujourd'hui cette formulation sous la marque Artem.

l'usine chinoise¹⁷. TDR recrute deux sociétés de consulting pharmaceutique, anglaise et américaine, pour visiter l'usine de Kunming et produire des recommandations. Leurs audits convergent pour estimer que si la nouvelle usine spécialement construite par les chinois et les équipements industriels sont adéquats pour les normes GMP, il convient de faire porter l'effort sur l'amélioration des procédures de contrôle de la production et de la qualité, et notamment sur la documentation technique qui doit retracer fidèlement la production et les contrôles. Kunming s'avère très satisfaite de l'assistance reçue pour mettre sa nouvelle usine aux normes internationales. Les experts diligentés par l'OMS ont pu réaliser des visites approfondies de 10 jours de l'usine et sont réinvités par les chinois. Des tensions apparaissent toutefois en 1991 lorsque l'OMS apprend que la Chine s'apprête à livrer 20 millions d'ampoules à la Birmanie avant que l'usine ne soit certifiée GMP et sans que l'OMS n'en ait été informée. L'OMS et Rhône-Poulenc signent un accord de R&D en 1993 pour accélérer l'enregistrement du médicament en Europe et dans tous les pays endémiques et d'y traiter les formes sévères de malaria. En contrepartie de la cession des données précliniques et cliniques qu'elle détient sur le produit développé, commercialisé sous le nom de Paluther®, l'OMS impose à Rhône Poulenc un prix différencié pour le secteur public et un encadrement du marketing de la firme et de l'indication thérapeutique pour les formes sévères de malaria. TDR est conscient que le prix fixé (\$2 l'ampoule) excède la solvabilité des pays africains : « le secteur public africain peut supporter 10 cent par traitement, aussi, même si le produit est vendu à prix coûtant, il y a besoin du soutien financier d'un donateur » (novembre 1992). En 1994, Rhône Poulenc se plaint auprès de l'OMS que celle-ci décourage l'utilisation des médicaments à base d'artémisinine en Afrique¹⁸.

L'OMS, et particulièrement TDR, jouent donc un rôle essentiel pour supporter l'essaimage des inventions chinoises et pour en faire des médicaments « globaux ». Si le statut de bien public des composants de base de ces médicaments favorise ce processus, il conduit aussi à une perte de contrôle des institutions chinoises sur leur exploitation industrielle par des firmes étrangères sur le marché mondial : « *Our mistake was not to realize that publication of our data made that information public property, and it was lost to*

¹⁷ Archives TDR M20-372-5.

¹⁸ On rejoint ici la controverse soulevée par MSF à propos du retard des recommandations de l'OMS pour l'introduction des médicaments à base d'artémisinine en Afrique (Balkan & Corty, 2009). Jusqu'au début des années 2000, l'OMS souligne la barrière des prix face au déploiement de ces nouveaux médicaments en Afrique : « The substantially higher cost of ACTs is probably the major obstacle to the implementation of this strategy, especially in sub-Saharan Africa. As a public health measure subsidies could be justified, but assurance is needed that financial mechanisms will be sustainable » (The use of antimalarial drugs. Report from an informal consultation, WHO, 2001).

our control and claims of ownership » (Zhang Jianfang, 2013)¹⁹. J'ai montré plus haut la tension entre l'OMS et les inventeurs chinois à propos du développement séparé de l'artemether entrepris par TDR à la fin des années 1980. Ce processus de désappropriation est aussi favorisé par la barrière des normes de fabrication et des études cliniques : « *there are many commercial interests in this area of development outside of China... Unless the manufacturing issues can be successfully addressed, China will lose its competitive advantage to other companies outside of China who are able to manufacture certifiable products at lower cost* » (TDR, September 1992). D'où les actions financées par TDR pour implanter les normes GMP dans les usines chinoises. De fait, celles-ci ont assuré la production du Paluther® pour Rhône Poulenc et participent à une entreprise en joint-venture avec Novartis pour produire le Coartem.

Les firmes chinoises ont enregistré jusqu'à aujourd'hui 26% du nombre des médicaments à base d'artémisinine pré-qualifiés par l'OMS, tandis que les firmes indiennes en détiennent 50%²⁰. Toutefois la part de marché des firmes chinoises est limitée : en 2012, les ventes de Guilin, le seul fabricant chinois pré-qualifié, représentaient 1% du marché en valeur des donateurs globaux. A la même époque, les fabricants indiens capturaient 60% du marché global des CTAs²¹, ce qui s'explique notamment par l'obtention de certifications OMS plus précoces. En 2013, Guilin fournissait 5,5 % du marché de l'ASAQ contre 90% pour Sanofi (Malaria Medicines Landscape, op. cité). Par contre la Chine fournit une grande partie des principes actifs de ces médicaments, particulièrement l'artémisinine et l'artemether, y compris à l'Inde (Huang and al., 2016).

2) La mondialisation du Coartem : les accords entre Novartis, CITIC²² et l'OMS

La combinaison artemether et lumefantrine (AL) occupe les $\frac{3}{4}$ du marché mondial des CTAs. Jusqu'en 2008, le Coartem® produit et commercialisé par Novartis représentait 80% du marché de la combinaison AL avant de tomber à 12% en 2013, face aux génériques pré-qualifiés indiens. Or cette combinaison est une invention chinoise, développée, testée cliniquement et même brevetée en Chine en 1990. L'appropriation du marché par Novartis procède par deux accords principaux : l'un passé avec CITIC en 1991, sans l'intermédiation de l'OMS, pour compléter les développements industriels et cliniques et les mettre aux normes internationales ; l'autre passé entre Novartis et l'OMS en 2001, à la demande de Novartis en 2000, dès lors que l'OMS figure comme point de passage obligé pour construire et même administrer ce marché.

¹⁹ Dans la dernière période, des juristes chinois défendent la prise de brevets sur des composés isolés issus de la médecine traditionnelle chinoise, qui permet de contrôler les inventions et aussi d'organiser des retours de royalties vers les sources à l'origine de ces brevets, S Xiating, 2011.

²⁰ Cf. liste des médicaments préqualifiés pour la malaria, OMS, 2020.

²¹ Malaria Medicines Landscape, UNITAID, 2015.

²² China International Trust and Investment Corporation, entreprise publique créée en 1979.

L'inventeur du Coartem, Zhou Yiqing fut un des acteurs de la négociation avec Novartis : il nous livre les justifications de cette coopération : « *No chinese pharmaceutical company was capable of introducing this medicine to the rest of the world. So I went to the Ministry of Science and Technology, which introduced me to China International Trust and Investment Corporation – CITIC – the only chinese state enterprise at the time that was authorized to deal with foreign investors. With the State's approval and CITIC's help, we were introduced to Novartis* »²³. Le chercheur chinois se félicite ensuite de la coopération industrielle nouée avec Novartis « *because of their professionalism and eagerness to cooperate* ». L'accord de coopération consista notamment à réévaluer la combinaison thérapeutique selon les standards internationaux : « *Novartis requested both parties to repeat preclinical studies, clinical trials, and a complete review of all research data. The conclusion reached was that data of our initial experiments and studies coincided with the results of the repeat studies by an international research company* » (Zhang Jianfang, p 136). Le dossier d'enregistrement du Coartem® déposé par Novartis, qui figure dans les archives de l'OMS, consiste en effet en un amalgame des données pré-cliniques et cliniques chinoises et des données produites par la multinationale²⁴. Rappelons que la combinaison AL fut enregistrée en Chine en 1992 et produite par deux firmes nationales, Kunming Pharmaceutical puis Zhejiang Xinchang Pharmaceutical Factory (Zhang Jianfang, op.cité).

Le premier brevet sur la combinaison AL est une copropriété de la Chine et de Ciba-Geigy : « *In 1991, to help our team get patents around the world, Novartis established a partnership with the Institute of Microbiology and Epidemiology and Kunmings Pharmaceutical Corporation, through Citic. Together we co-developed Coartem* » (Zhou Yiqing, Bulletin de l'OMS). Les 7 inventeurs sont tous des chercheurs chinois avec Zhou Yiqing comme premier inventeur, et Ciba Geigy et l'Institut de Microbiologie et d'Epidémiologie chinois en sont les déposants. L'extension internationale de ce brevet couvrait jusqu'en 2011 52 pays dont 15 en Afrique (parmi lesquels l'Afrique du Sud, l'Egypte, le Kenya, le Maroc, le Nigeria, qui hébergent tous une production pharmaceutique locale). A noter que 17 pays africains où le Coartem® est enregistré ne furent pas couverts par ce brevet (Bénin, Burkina, Côte d'Ivoire, Ethiopie, Sénégal, Gabon, Ghana, Guinée, Madagascar, Mali, Mauritanie, Mozambique, Niger, Tanzanie, Togo, Zanzibar, Zimbabwe). On pouvait donc licitement y produire ou y importer des versions génériques. Au cours des années 1990, Ciba-Geigy renforça son portefeuille de brevets et obtint des titres en pleine propriété, sans les institutions chinoises : en 1999, la firme suisse dépose un brevet sur les dérivés de la lumefantrine. Dans les années 2000, elle obtient les droits exclusifs du brevet du

²³ "Ancient Chinese anti-fever cure becomes panacea for Malaria. An interview with Zhou Yiking" [Bulletin of the World Health Organization](#), volume 87, n° 10, October 2009. P 743-744.

²⁴ On retrouve le même amalgame des données cliniques chinoises et des données de Rhône Poulenc pour l'enregistrement du Paluther®.

Coartem® dispersible, développé en collaboration avec Medicines for Malaria Venture (MMV)²⁵. En 2014, des inventeurs chinois ont breveté une nouvelle formulation de la combinaison : « preparation of artemether and benflumetol (or lumefantrine) compound fat emulsion for injection, and application of same for malaria treatment »²⁶. Soit une forme de réappropriation de ce médicament (la couverture du brevet est toutefois limitée à la Chine).

Au début de l'année 2000, Novartis fait une offre à l'OMS d'un Coartem® pédiatrique à \$1 dans les pays endémiques. La multinationale constate que fort peu de pays ont enregistré jusqu'ici le Coartem® et que l'adoption de la combinaison thérapeutique dépendra de l'engagement de l'OMS : « *What happened is that almost no government was interested to buy the drug. But then WHO changed the policy and we saw change in behavior and some governments like Zambia for example placed some orders* » (D. Vasella, Novartis, January 2007)²⁷. De plus, l'OMS a refusé en 1999 l'inscription du Coartem® dans sa liste de médicaments essentiels compte tenu de son prix élevé (\$ 4, 5) comparé aux anti-malariques utilisés jusqu'ici. C'est aussi un nouveau médicament sur lequel on dispose de peu de retours quant à son utilisation. A la même période l'OMS lance Roll Back Malaria²⁸ avec l'idée de faire reculer le paludisme en Afrique.

L'accord signé en mai 2001 entre l'OMS et Novartis vise à la fois à compléter les données cliniques d'utilisation du Coartem®, à fixer la formation du prix, qui doit être sans profit lorsque le médicament est distribué dans le secteur public, et à mettre en place le marché. L'accord prévoit en premier lieu un essai clinique de phase 4 dans 3 pays africains pour compléter les données d'observance, d'efficacité et de tolérance du Coartem®. Les deux partenaires conviennent d'un régime de co-propriété des données de cet essai dont le financement est partagé. L'OMS, via TDR, va aussi collaborer avec Novartis à l'amélioration du packaging du médicament pour augmenter l'observance des patients. Ce travail de co-développement (article 2 : collaborative development work)²⁹ contribue à justifier le prix préférentiel du Coartem® pour le secteur public, dès lors que des fonds publics ont été utilisés pour la R&D.

²⁵ MMV fut créé en 1999 par les fonds destinés au développement de la Suisse, de la Grande-Bretagne, de l'Allemagne, associés aux financements de la Banque Mondiale et de la Fondation Rockefeller. L'action de MMV prend d'une certaine manière le relais de TDR pour le développement et l'industrialisation de nouveaux antipaludéens, via des Partenariats de Développement de Produit entre académie et industrie. Depuis 2015 MMV gère également aujourd'hui les deux CTAs inventés par DNDi, ASAQ et ASMQ.

²⁶ Brevet WO2014/180011A1, filed by Xi'an Libang Pharmaceutical Co., Ltd.

²⁷ Archives RBM M50 372-3, OMS Genève.

²⁸ Roll Back Malaria est un consortium visant à coordonner les actions de santé publique et communautaire pour combattre le paludisme. Il fut créé en 1999 à l'initiative de l'OMS, de la Banque Mondiale, de l'UNDP et de l'UNICEF. Il fédère des partenaires très hétérogènes : gouvernements, multinationales, fabricants de génériques, associations, universités, fondations, etc.

²⁹ Memorandum of Understanding between Novartis Pharma and WHO, 23 May 2001: M50 372-3.

Cette politique a été discutée lors d'un atelier commun de l'OMS et de l'OMC (Organisation Mondiale du Commerce) en avril 2001³⁰, au moment où le procès de Prétoria sur la loi Sud-africaine des médicaments se dénouait³¹. Novartis qui participait à cet atelier exposa la stratégie différenciée de prix et de marketing adoptée par la firme pour développer la combinaison artemether/lumefantrine pour deux segments de marché : « *Le représentant d'une société pharmaceutique décrit la façon dont un médicament contre la malaria, Coartem®/Riamet®, a été conçu, dès le début de la vie du produit, pour avoir un conditionnement, une marque, un enregistrement et un prix différents selon qu'il est destiné à des pays à revenus élevés ou bas* » (rapport cité, OMS-OMC, p 16). Une disposition de l'accord Novartis/OMS prévoit que l'OMS pourra diligenter des audits des coûts de production pour contrôler l'application de cette formulation de prix. Ce qui fut fait au début de l'année 2003 : l'audit conclut que le prix de \$ 2,4 fixé par l'accord était inférieur au coût de production constaté de \$3,20 établi par le cabinet Deloitte, sur la base des informations fournies par Novartis et sans visite de l'usine de production localisée en Chine³².

L'un des points les plus importants de cet accord conduit à ce que ce soit l'OMS qui prenne en charge la construction et l'administration de ce marché : « WHO has agreed to sell and supply the product to Public sector agencies for such distribution on a not for profit basis » (Memorandum Of Understanding, may 2001)³³. Du côté de la création de la demande, l'article 5 de l'accord prévoit que l'OMS examinera l'enregistrement de la combinaison AL dans sa liste de médicaments essentiels et son inscription dans ses recommandations de traitement du paludisme. Enregistrements qui favoriseront l'adoption de la nouvelle combinaison à dose fixe par les Etats des régions endémiques où les résistances à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine, molécules utilisées jusque-là, augmentent. Du côté de l'administration de ce marché, l'OMS met en place un mécanisme de collecte des ordres d'achats (Submission Form for Country Applying for Coartem®). Une commission technique de 5 experts évalue les formulaires de demande d'achats. L'OMS n'avance pas les fonds pour ces achats, qui doivent être acquittés par avance par les Etats demandeurs. L'OMS fournit encore à Novartis des prévisions de demande pour les 6 prochains mois pour anticiper les investissements industriels.

On peut donc avancer que cet accord forme et structure le marché des donateurs publics des CTAs, alors que le Fonds Mondial est en cours de création (l'accord OMS/Novartis intervient en mai 2001 ; le Fonds Mondial est créé en 2002). De fait, l'OMS supporte le coût de création et d'administration de ce marché, en s'efforçant de ne pas être enrôlé dans le marketing de la firme : « WHO

³⁰ Rapport de l'atelier sur la fixation différenciée des prix et sur le financement des médicaments essentiels, secrétariats de l'OMS et de l'OMC, Ministère Norvégien des Affaires Etrangères, Conseil Mondial de la Santé, 8-11 avril 2001, 31 pages.

³¹ Cassier M, 2002, Propriété industrielle et santé publique, revue Projet, n°270, 47-55.

³² Archives RBM M50-370-21.

³³ Archives RBM M50-372-3.

cannot allow publication of material which provides good public image for Novartis » (avril 2002)³⁴. Le partenariat avec l'OMS et la création du Fonds Mondial supportent l'engagement de Novartis sur un marché jugé peu rentable : « *From the outset, Novartis was aware that in those regions where malaria is endemic there is a limited market in a commercial sense* » (6 octobre 2002)³⁵. La solvabilité, sinon la rentabilité, sera assurée par la croissance des interventions du Fonds Mondial: « *While we provide Coartem at cost, our efforts would be in vain without the Global Fund's financial aid allowing governments of malaria endemic countries to purchase the drug* » (D. Vasella, PDG de Novartis, avril 2005)³⁶. Novartis mobilisera le partenariat avec l'OMS pour s'afficher comme une « entreprise citoyenne » (document de l'entreprise évoquant le « corporate citizenship »³⁷).

Novartis ajoute une autre raison à ses investissements dans le développement du Coartem®: « *it opened up the possibility of a cooperative venture with a group in China, which at the time was novel and of general interest* » (October 2002)³⁸. La géographie de la production du Coartem® est divulguée par Novartis lors d'un meeting avec l'OMS en novembre 2004³⁹: c'est l'usine possédée en joint-venture par Novartis et la Chine qui produit le dérivé artemether ainsi que la combinaison AL à Pékin. L'usine a été certifiée aux normes GMP. En amont de cette usine, Novartis doit contracter avec des cultivateurs chinois pour la culture d'artémisia et avec des usines d'extraction de la matière première, l'artémisinine naturelle.

Ce dispositif de production et de distribution du Coartem® est mis à rude épreuve en 2004-2005 lorsqu'il s'avère que l'offre de traitements ne pourra pas répondre à la croissance de la demande des pays qui ont adopté la combinaison AL comme traitement de 1^{ère} ligne. Dès mai 2004, l'OMS alerte Novartis: « *Both the WHO forecast and the recent analysis of the Global Fund indicate a probability of product shortage in 2005, where around 40-50% of the demand will not be met by Novartis unless the production capacity for 2005 is increased* » (letter WHO to Novartis, 20 may 2004)⁴⁰. L'OMS presse Novartis de financer des usines d'extraction de l'artémisinine en Afrique. Pour répondre à la forte croissance de la demande (10 millions de traitements en 2004, 60 en 2005, 120 en 2006), Novartis décide en 2005 d'investir pour la construction d'une usine de grande capacité aux Etats-Unis⁴¹ et confie temporairement à une usine en Suisse la production du dérivé artemether, pour compléter la production chinoise.

³⁴ M50 372-3.

³⁵ M50 372-3.

³⁶ Novartis: New Study Finds Coartem (Artemether-Lumefantrine) is the Most Effective Malaria Treatment in Areas of High Resistance to Conventional Anti-Malarials, Novartis, April 26, 2005

³⁷ M 50 372-3: WHO: Clearance of documents submitted by Novartis, 25 september 2003.

³⁸ Yale Initiative on Public -Private Partnerships for Health, 6 octobre 2002, M 50 372-3.

³⁹ Coartem Demand and Supply Planning Meeting, November 26, 2004, Novartis Pharma Basel, M50 372-3 and M2 441-84.

⁴⁰ Archives M50-370-21.

⁴¹ WHO & Novartis meeting on Coartem, 31 august 2005.

Novartis proposera de répercuter ses investissements de capacité sur le prix du Coartem®, ce qui sera refusé par l’OMS.

Face à cette pénurie de traitements, qui peut conduire certains Etats à douter de l’adoption des CTAs, plusieurs lignes de critique se manifestent. La Campagne pour l’Accès aux Médicaments Essentiels de MSF mit en cause le retard d’investissement de la multinationale pour un programme qui ne lui rapportait pas de profit : « *Nous avons beau depuis plusieurs mois tirer la sonnette d’alarme devant le risque de pénurie, Novartis n’y a guère prêté attention, car en réalité elle se désintéresse de ce traitement. Jamais Novartis ne se serait retrouvée dans une telle situation si ce médicament dégageait des bénéfiques* » (JM Kindermans, 23 novembre 2004)⁴². Une ONG suisse, La Déclaration de Berne⁴³, met en cause « l’exclusivité » de l’accord qui lie Novartis et l’OMS qui a échoué à assurer l’approvisionnement en CTAs des pays africains.⁴⁴ Non seulement la firme suisse n’a pas anticipé la hausse des besoins de l’OMS, mais l’accord empêche l’organisation onusienne de s’approvisionner auprès d’autres producteurs de combinaisons à base d’artémisinine. La Déclaration de Berne souhaite que cette situation de monopole soit défaire, d’une part grâce à l’achat d’autres CTAs par l’OMS, d’autre part par le renoncement de Novartis à son brevet dans les pays en développement. En mars 2005, l’OMS préconise l’ouverture du marché au génériques : « *Current production levels of ACTs are insufficient to meet current needs and there is an urgent need to increase production... There are also only a limited number of producers. Generic substitution, stimulation of domestic production of quality generic medicines should not only increase production but also lead to lower prices through market competition* » (WHO, 2003b, c and f)⁴⁵.

De fait, Novartis détient un monopole de droit et de fait sur la production de la combinaison AL et ainsi sur la seule combinaison thérapeutique à base d’artémisinine à dose fixe disponible à l’époque (l’ASAQ de Sanofi arrivera seulement en 2007 sur le marché). C’est aussi le seul CTA pré-qualifié disponible pour le marché des donateurs globaux. L’accord de 2001 rappelle les droits de propriété de Novartis, via le brevet en copropriété avec la Chine, et n’envisage aucunement le recours à des génériques. Toutefois, ce « marché public sous monopole » décrit par Orsi et Zimmermann (2015) va s’ouvrir sans conflit de brevet à l’issue de la crise de pénurie de 2005 : tout d’abord, l’OMS envisage dès 2003 l’ouverture aux génériques⁴⁶ ; ensuite, Novartis, qui s’est engagée dans cet accord pour déployer une image « d’entreprise citoyenne » à l’issue de la crise majeure du procès de Pretoria de 2001, ne peut pas barrer la route aux génériques,

⁴² « Un médicament antipaludisme qui marche mais qui manque », Libération, 2 décembre 2004.

⁴³ La Déclaration de Berne a été fondée en 1968 avec l’idée d’instaurer des relations plus équitables entre la Suisse et les pays en développement. Depuis 2016, la Déclaration de Berne a changé de nom pour devenir Public Eye <https://www.publiceye.ch/en/media-corner/press-releases/detail/berne-declaration-becomes-public-eye>

⁴⁴ Déclaration de Berne : « Les pays africains font les frais de l’accord problématique de Novartis avec l’OMS », 25 avril 2005.

⁴⁵ Malaria Control to Day, WHO, march 2005, p 26.

⁴⁶ Improving the affordability and financing of ACTs, WHO, 2003.

même si ses brevets courent jusqu'en 2011. La multinationale a pris le soin de céder ses droits à la Chine, codétentrice du brevet, pour les pays les moins avancés (meeting WHO/Novartis 26 novembre 2004)⁴⁷. En 2005, elle annonce une baisse de son prix (\$2,15), qu'elle justifie par la forte augmentation de l'échelle de production. Enfin, l'accord de 2001 a justement construit le Coartem® comme un bien public mondial qui repose sur le marché des donateurs globaux. La défense du monopole est impossible. Si en 2008, Novartis détient encore 85% du marché, en 2013 sa part s'est effondrée à 12% et les fabricants indiens ont désormais la part du lion⁴⁸.

3) L'invention et la mondialisation de l'ASAQ : entre santé humanitaire et multinationale

Au début des années 2000, l'intervention de la Médecine Humanitaire dans le champ de la R&D pharmaceutique via la création de Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi) conduit à une nouvelle géographie de l'innovation et de l'industrie des CTAs (Cassier, 2008). En 2002, MSF reprend le projet de l'OMS de formuler deux nouvelles combinaisons à dose fixe, artesunate et amodiaquine, qui sera développée à Bordeaux en France, et artesunate et mefloquine, qui sera développée par le laboratoire public Farmanguinhos au Brésil (Kameda, 2014)⁴⁹. Je me concentre ici sur le développement et l'industrialisation de l'ASAQ, qui occupe environ ¼ du marché des donateurs globaux selon UNITAID, derrière AL.

Le consortium FACT⁵⁰ confie le développement de la formulation de l'ASAQ à l'Université de Bordeaux, épaulée par une société de R&D essaimée de l'Université, Ellipse Pharmaceuticals. Il faudra 2 années aux chercheurs pour parvenir à mettre au point une formulation stable de la combinaison qui associe deux composants, artesunate et amodiaquine, qu'il est difficile de faire tenir ensemble. Bordeaux a bénéficié d'une technologie analytique élaborée par l'Université Mahidol en Malaisie et qui travaille sur ces molécules depuis de nombreuses années : « *On a eu le transfert de la méthode analytique par exemple entre la Malaisie et Bordeaux. C'est du transfert Sud-Nord* » (entretien, Pascal Millet, Université de Bordeaux, juillet 2016). Les Universités d'Oxford et de Bordeaux ont aidé des centres de recherche du Sénégal et du Burkina Faso pour les essais cliniques de l'ASAQ.

Une fois développée, la technologie a été transférée gratuitement à Sanofi pour son industrialisation. Il faut dire que Sanofi travaillait de son côté sur une

⁴⁷ archives M50-372-3.

⁴⁸ Malaria Medicines Landscape UNITAID 2015.

⁴⁹ Cette technologie brésilienne sera ensuite transférée à Cipla en Inde.

⁵⁰ Le consortium FACT (Fixed-Dose Artesunate Combination Therapies) fut mis en place en 2002. Son coordinateur fut Jean René Kiechel, ex cadre de l'industrie pharmaceutique devenu chef de projet à DNDi.

co-formulation de l'ASAQ, mais sans y consacrer les moyens suffisants et sans aboutir. Finalement, Sanofi se rapproche de l'Université de Bordeaux et de DNDi en 2004, et la multinationale pourra bénéficier de l'exploitation gratuite de la technologie, non brevetée, et jouira même d'une période d'exclusivité tant que le médicament n'aura pas été pré-qualifié par l'OMS (ce qui interviendra en 2008)⁵¹. L'invention, y compris les premiers essais cliniques, est donc portée par un « *laboratoire pharmaceutique de R&D à but non lucratif* » selon les mots d'Yves Champey de MSF, et ensuite industrialisée par la multinationale. Celle-ci est contrainte d'adopter le modèle de bien public imposé par DNDi (Bompant and al. 2011). Ce modèle de bien public défendu par DNDi pour favoriser l'accès au médicament dans les pays à ressources limitées, est discuté par les inventeurs universitaires qui auraient souhaité déposer un brevet, ne serait-ce qu'à des fins de contrôle de la technologie. Il faut toutefois souligner que DNDi reste propriétaire des données du développement technologique et des essais cliniques qu'elle a financés et qu'elle a le pouvoir de décider de nouveaux transferts et de nouvelles productions, ce qui sera fait en Afrique de l'Est à partir de 2011. A la différence de l'accord conclu entre l'OMS et Novartis, l'accord conclu entre Sanofi et DNDi inscrit la stratégie de partage et d'essaimage de la technologie : « *DNDI considers its products as public goods. It does not wish to profit from its new products and want to share the knowledge it creates by transferring technologies to other researchers and manufacturers when required* »⁵². Mais c'est ici DNDi qui est l'inventeur et qui fixe la politique de propriété intellectuelle.

Sanofi décide d'implanter la production industrielle de l'ASAQ dans une de ses filiales au Maroc et cette décision a un impact important sur l'industrie pharmaceutique du pays. Sanofi-Maphar, localisée à Casablanca, assemblait déjà au début des années 2000 l'association artesunate et amodiaquine sous forme de co-blister. L'implantation de la technologie à dose fixe développée à Bordeaux fut entreprise à partir de 2004, avec l'assistance des inventeurs de Bordeaux (la société Bertin Pharmaceuticals). L'opération de transfert fut d'autant plus délicate que la technologie n'était pas issue de la R&D interne de Sanofi. L'implantation de la production de l'ASAQ s'accompagna de plusieurs investissements concomitants dans l'usine de Casablanca : 1) des investissements de modernisation des équipements : la technologie de l'ASAQ supposait l'acquisition de nouvelles machines pour produire un médicament bi-couche ; 2) des investissements de création d'une plateforme logistique pour exporter le produit qui est destiné aux pays endémiques, principalement en Afrique, 3) des investissements pour élever les standards de l'usine dans le but d'obtenir la pré-

⁵¹ Sanofi commercialisera l'ASAQ sous deux marques : l'une destinée aux marchés publics, l'Asaq Winthrop, selon un prix fixé par l'accord (\$1 pour les adultes et \$0,5 pour les enfants), l'autre, le Coarsucam, pour les marchés privés, avec un prix libre. Le marché privé s'est vite refermé et Sanofi a arrêté la production de Coarsucam.

⁵² « Pragmatic and Principled : DNDI's Approach to IP Management », IP Handbook of best practices, Jaya Banerji and Bernard Pecoul, 2009, 7 pages.

qualification de l’OMS. L’implantation de l’ASAQ au Maroc s’inscrit dans la stratégie de Sanofi d’étendre son emprise sur des marchés considérés comme « émergents » par la multinationale et de produire à proximité des régions endémiques de l’Afrique subsaharienne (entretien, directeur de l’usine Sanofi-Maphar de Casablanca, mai 2016). Signalons que l’économie de cette production locale comporte des limites : 1) l’usine de Casablanca importe les principes actifs d’Inde pour l’amodiaquine, d’Italie pour l’artesunate, produit de manière semi-synthétique par Sanofi, 2) les boîtes d’ASAQ produites à Casablanca regagnent la France avant d’être réexpédiées vers les marchés africains, pour des raisons de consolidation financière au sein de la multinationale : « *The finished product of ASAQ was not distributed directly from Morocco; instead it was transferred to France for onward distribution* » (inspection de l’OMS, novembre 2016)⁵³.

Par contre, l’installation de la production de l’ASAQ au Maroc a eu deux impacts locaux importants. En premier lieu, la reproduction d’une technologie aussi complexe que l’ASAQ, qui supposait son transfert de Bordeaux à Casablanca, en passant par une société allemande de R&D qui fit les tests pré-industriels, a nécessité la création d’expertises et de savoirs industriels locaux, entre 2004 et 2008, jusqu’à la pré-qualification du médicament par l’OMS. Les équipes industrielles de Casablanca ont ensuite dû surmonter une véritable crise de production, en 2011-2012, au moment même où le Fonds Mondial mettait en place un nouveau dispositif de marchés subventionnés, l’Affordable Medicine Facility malaria (AMFm), dont il sera question dans le chapitre suivant, et qui se traduisit par une forte croissance de la demande d’ASAQ. Il fut nécessaire d’adapter le process de production pour résoudre des problèmes récurrents de sous dosage de l’artesunate, qui généraient des rebus et faisaient baisser le rendement à une époque où Sanofi était le seul fournisseur d’ASAQ en combinaison à dose fixe. Les équipes de production et de développement de l’usine marocaine et du groupe en France, à Ambarès près de Bordeaux, furent mobilisées pendant de long mois pour stabiliser le procédé et le produit : « *la crise de 2011, ça nous a pris presque une année* » (entretien, ingénieure qualité, Casablanca, mai 2016).

En second lieu, l’obtention de la pré-qualification de l’ASAQ auprès de l’OMS, condition de sa commercialisation sur les marchés des donateurs globaux, a nécessité un important travail interne de documentation des opérations de production et de contrôle qualité, en collaboration étroite avec les services centraux de Sanofi à Paris. Ce travail de codification et d’enregistrement des données a fait évoluer la culture industrielle de l’usine selon le témoignage des cadres de Sanofi à Paris et à Casablanca. L’obtention de la préqualification de l’ASAQ par l’usine de Casablanca participe également au progrès de la régulation pharmaceutique au Maroc – le pays s’est doté d’un centre de bioéquivalence en 2016 et la loi a promu la norme de bioéquivalence pour les médicaments génériques.

⁵³ WHO Public Inspection Report, Maphar Laboratories, Morocco, 12 pages.

Image 5.1 - Une boîte d'ASAQ Winthrop produite à Casablanca et photographiée dans les entrepôts de la Centrale d'Achats des Médicaments Essentiels à Cotonou.

Sanofi a bénéficié d'un monopole de fait sur le marché de la combinaison à dose fixe artesunate et amodiaquine jusqu'en 2013 : « *In 2012, Sanofi accounted for approximately 98% of ASAQ volumes procured. Between June and November 2012, six more FDC ASAQ became prequalified from two manufacturers (Ipca Laboratories Ltd and Guilin), however, these still represent very small portions of the market* » (Malaria Medicines Landscape UNITAID 2015). Sanofi a été protégée par la clause d'exclusivité temporaire que lui a accordé DNDI jusqu'en 2008, également par la publication tardive de la formulation développée à Bordeaux (en 2011). Les fabricants indiens ont pu copier la technologie à partir de plusieurs sources : en faisant le *reverse engineering* des combinaisons commercialisées depuis 2007 ; ou en se référant à la publication de la technologie intervenue en 2011 dans le Malaria Journal ; ils ont enfin bénéficié d'une divulgation fortuite du procédé industriel lors d'une formation dispensée par l'OMS, selon la responsable Paludisme de Sanofi (entretien, Paris, février 2016). Dans tous les cas, la concurrence des génériques indiens et chinois est très forte à partir de 2014 : en 2015, la production de l'usine de Casablanca a diminué de moitié comparée à celle de 2013 : de 100 millions de traitements en 2013 à 50 millions en 2015 (Cassier, 2016). En 2017, Sanofi a cédé la majorité du capital de Maphar à Casablanca à un groupe de distribution pharmaceutique historique en Afrique, Eurapharma, filiale de CFAO⁵⁴. On peut y voir à la fois une stratégie d'exportation accrue vers les marchés africains, et un retrait de Sanofi face à des taux de marge réduits comparés aux zones de haut profit de la multinationale (cancer et diabète).

4) Making artemisinin based medicines in Africa ? DNDi transfère la technologie de l'ASAQ en Tanzanie

Au début des années 2000, on observe l'émergence de plusieurs productions locales de médicaments à base d'artémisinine en Afrique, sous forme de monothérapies ou de combinaisons libres ou en co-blister. Les listes de producteurs établies par l'OMS en 2006 et 2007, en vue d'encourager les industriels à se détourner des monothérapies pour produire des combinaisons, font apparaître des productions locales de génériques au Cameroun, au Ghana (3 firmes), au Nigeria, en Tanzanie, en République du Congo. Des firmes chinoises ont également établi des firmes qui produisent des CTAs (en Côte d'Ivoire par exemple pour produire AL). Il apparaît que les producteurs africains sont confrontés à plusieurs barrières : 1) une barrière technologique, particulièrement

⁵⁴ Il est aussi question de cette société dans les chapitres 1 et 2 du livre.

pour maîtriser la technologie de la combinaison à dose fixe artesunate et amodiaquine⁵⁵ ; 2) la barrière des normes de certification des produits : aucune firme africaine n'a obtenu jusqu'ici de pré-qualification de l'OMS, ce qui confine leurs produits aux marchés locaux et les empêche d'atteindre les marchés des donateurs globaux⁵⁶ ; 3) la concurrence des produits subventionnés qui furent diffusés sur les marchés privés via des dispositifs de financement comme l'AMFm au début des années 2010 a eu un effet d'éviction, au moins temporaire, des firmes locales (Pourraz, 2019). Il existe toutefois une production locale pour cette classe thérapeutique qui est destinée aux marchés locaux et régionaux (cf. le chapitre 6 de cet ouvrage).

Je souhaite me concentrer ici sur la trajectoire singulière de la technologie de l'ASAQ que DNDi a décidé de transférer à un laboratoire implanté en Tanzanie, Zenufa. Dès que la production de Sanofi fut installée et certifiée par l'OMS, en 2009, DNDi s'engagea dans un processus de transfert de technologie vers un autre producteur en Afrique. Il s'agissait pour la fondation de garantir l'ouverture du marché, de répartir la production au plus près des régions endémiques, et de sécuriser les approvisionnements. En 2009-2011, DNDi commanda une étude d'évaluation des capacités de production de plusieurs laboratoires en Afrique. Après avoir envisagé un accord avec une firme du Nigeria, qui intéressait initialement Sanofi, DNDi opta pour une firme de la République Démocratique du Congo implantée en Tanzanie, le groupe Zenufa⁵⁷. Sanofi fut dès lors exclue du processus de transfert et les responsables de l'usine de Casablanca l'identifient aujourd'hui comme un nouveau concurrent potentiel. Potentiel, car l'usine de Tanzanie a seulement engagé la procédure de pré-qualification auprès de l'OMS en juillet 2016 et n'est toujours pas inscrite sur la liste des combinaisons pré-qualifiées. Cette opération de transfert n'en est pas moins remarquable : 1) la fondation DNDi a scrupuleusement suivi sa politique d'exploitation non exclusive de son invention et d'encouragement de la production locale en Afrique ; 2) si la technologie n'a pas été brevetée, la fondation qui a coordonné la R&D n'en détient pas moins et contrôle les données technologiques et cliniques des travaux de développement, données qu'elle a transmise à Zenufa pour déposer les dossiers d'enregistrement de l'ASAQ ; 3) ce sont les inventeurs de la technologie en 2002 et 2003 à Bordeaux qui ont assuré les opérations de transfert de la technologie en Tanzanie : ils se sont rendus pas moins de 11 fois chez Zenufa pour apprendre la technologie aux opérateurs,

⁵⁵ Cf. la crise de l'ASAQ qui intervient au Ghana en 2004-2005 est bien documentée dans la thèse de J. Pourraz, 2019.

⁵⁶ « *Kenya is also a country who produces Artemisia and artemisinin, but to the stringent WHO prequalification standards is precluded from local manufacturer of prequalified ACTs* », Health Minister, Artemisin Conference, Nairobi, 2013, 14-16th January. Trois fabricants implantés au Kenya ont toutefois enregistré 8 ARVs préqualifiés.

⁵⁷ Zenufa est présentée dans « *Pharmaceutical Manufacturing Decline in Tanzania : How Possible is a Turnaround to Growth ?* », Tibandebage P and al., 2016.

surveiller l'achat et la mise en place des machines, réaliser les tests des premiers lots : « *il fallait travailler pas mal à la fois les Good Manufacturing Practices - GMP, notre référentiel qualité, à la fois sur la technologie et surtout la documentation ; tout ce qui est documentation, traçabilité, ça on les a pas mal aidé à ce niveau-là* » (Bertin, 2016); 4) davantage que d'un transfert de technologie, il s'agit d'une véritable re-crédation industrielle de l'usine – achat de nouvelles machines, introduction de la technologie bi-couche, formation de techniciens et d'opérateurs, mise en place de la documentation des données de production, etc., dans un contexte où le *turn over* des techniciens souvent indiens qui assurent le management est élevé ; 5) en octobre 2016, quelques mois après le dépôt du dossier de préqualification de l'ASAQ, le groupe Zenufa a été racheté par un fonds d'investissement très implanté en Afrique de l'Est, Catalyst, ce qui ajoute de l'incertitude à ce projet. Si l'OMS acceptait le dossier de préqualification de l'ASAQ de Zenufa, ce serait la première usine de Tanzanie à obtenir ce standard international.⁵⁸

Image 5.2 – Comprimé bi-couche d'ASAQ produit en Tanzanie (photo DNDi)

5) Conclusion

La géographie de l'innovation et de l'industrie des médicaments à base d'artémisinine est singulièrement distribuée dès lors qu'elle fut originellement développée en Chine puis mondialisée par l'intermédiation de l'OMS, de la médecine humanitaire et des multinationales de la pharmacie, en l'occurrence Novartis et Sanofi. La dissémination a été favorisée par le statut de biens publics et communs des molécules de base qu'il était licite de dupliquer et de combiner : d'où la dispersion des firmes productrices et la multiplicité des produits que l'OMS tente de rationaliser au début des années 2000 pour écarter les monothérapies sources potentielles de résistance et pour recommander la production de combinaisons, de plus en plus à dose fixe. La revendication de brevets sur la première combinaison à dose fixe, artemether et lumefantrine, d'abord en Chine en 1990 puis à l'échelle internationale par le jeu d'une copropriété entre Ciba Geigy et la Chine en 1991, n'a pas empêché l'ouverture du marché en 2005, quand les capacités de production de Novartis se sont révélées insuffisantes. Les droits exclusifs ne pouvaient barrer la route aux génériques dès lors que ces médicaments avaient été construits comme des biens publics mondiaux. Plus généralement, les monopoles commerciaux de Novartis et de Sanofi sont tombés face à la concurrence par les prix des grands génériqueurs indiens certifiés.

⁵⁸ Sur le continent africain 7 laboratoires ont enregistré 17 médicaments préqualifiés par l'OMS (dont Maphar au Maroc pour 3 formulations de l'ASAQ). Les autres laboratoires sont localisés au Kenya, en Egypte et en Afrique du sud.

Si les inventeurs chinois ont perdu le contrôle de leurs inventions qui n'avaient pas été brevetées et en raison de la barrière des normes qui les séparait des marchés mondiaux, les chercheurs et les industriels chinois ont continué à jouer un rôle important : une partie de la production du Coartem® de Novartis était localisée à Pékin ; les usines chinoises représentent une part prédominante de la production de principes actifs (85% du marché mondial, principalement de l'artémisinine et de l'artemether)⁵⁹ : 85 à 90% de la capacité d'extraction de l'artémisinine naturelle sont localisés en Chine⁶⁰. La Chine a défendu l'économie de l'artémisinine naturelle face au marché de l'artémisinine semi-synthétique développée par la fondation Bill et Melinda Gates et Sanofi, qui a revendu son usine ; les chercheurs chinois ont continué à développer de nouveaux CTAs comme dihydroartémisinine- pipéraquline ; enfin, les produits chinois pré-qualifiés représentent ¼ des produits certifiés par l'OMS et la part de marché des produits pharmaceutiques finis chinois, très limitée au début des années 2010, tend à croître (Huang and al, 2016).

Si le continent africain est le principal destinataire de cette classe thérapeutique, sa production locale, modeste, demeure déconnectée des marchés internationaux. Le transfert de technologie organisée par DNDi en Tanzanie montre les possibilités d'élever les standards industriels d'une usine en Afrique pour un coût de transfert très modeste⁶¹. Le plan de coopération sino-africain 2019-2021 prévoit d'ailleurs des transferts de technologie pharmaceutique.

Bibliographie

Balkan S, Corty JF, 2009, « Paludisme : les résistances traitées par une médiation sud-sud », dans *Innovations médicales en situations humanitaires* ». Le travail de Médecins sans Frontières », eds. JH Bradol et C Vidal, L'Harmattan, p 135-153.

Bompart J, Kiechel JR, Sebbag R, Pecoul B, 2011 : “Innovative public-private partnerships to maximize the delivery of anti-malarial medicines: lessons learned from the ASAQ Winthrop experience », *Malaria Journal*, 10.

Cassier M, Correa M, 2003, « Patents, Innovation and Public Health : Brazilian Public-Sector Laboratories' experience in copying AIDS drugs », in *Economics of AIDS and Access to HIV/AIDS Care in Developing Countries. Issues and Challenge*, Eds Moatti and al, Ed. ANRS, p 89-107.

⁵⁹ Huang and al, 2016, op.cité

⁶⁰ Unitaid Malaria medicines landscape 2015.

⁶¹ Jean-René Kiechel, coordinateur du projet FACT pour DNDi, m'a indiqué en 2019 un coût total de transfert de \$ 2, 5 millions.

Cassier M, 2008 : « Une nouvelle géopolitique du médicament (1980-2005) » in des Epidémies et des hommes, eds Antoine Flahaut, Patrick Zylberman, Editions de la Martinière, p 99-109.

Cassier M, 2016 : Between financial capitalism and humanitarian concerns: value, price and profits of hepatitis C antivirals and artemisinin-based combinations therapies for malaria” workshop on The Making of Pharmaceutical Value : Jean-Paul Gaudilliere, Kristin Peterson and Kaushik Sunder Rajan, June, Paris, France. halshs-01375922, 36 p.

Chaudhuri S, 2005, The WTO and India’s Pharmaceuticals Industry (Patent Protection, TRIPS, and Developing Countries), Oxford University Press.

Huang Y, Li H, Peng D, Wang Y, Ren Q, Guo Y, 2016 « The production and exportation of artemisinin-derived drugs in China: current status and existing challenges”, Malaria J (2016) 15:365

Kameda K, 2014 : « Needs driven versus market driven pharmaceutical innovation: the consortium for the development of a new medicine against malaria in Brazil », Developing World Bioethics.

Mackintosh Maureen, Banda Geoffrey, Tibandebage Paula, Wamae Watu, 2016, Making medicine in Africa, Palgrave, 358 pages.

Orsi F, Zimmermann F, 2015, « Le marché des antipaludéens : entre régulation et défaillance », 2015, Mondes en développement, n° 170, p 21-40.

Pecoul B, Chirac P, Trouiller P, Pinel P, 1999 « Access to essential drugs in poor countries : a lost battle ? » JAMA, january 27, vol 281, p 361-367.

Pourraz J, 2019 : Réguler et produire les médicaments au Ghana et au Bénin : une affaire d’Etat ? Politiques pharmaceutiques, normes de qualité et marchés de médicament, EHESS, 404 p.

UNITAID 2015 : Malaria medicines landscape, 117 p.

Tibandebage P, Wangwe S, Mackintosh M, and Mujinja PGM, 2016 « Pharmaceutical Manufacturing Decline in Tanzania: How Possible is a Turnaround to Growth ?», in Mackintosh and al, “Making Medicines in Africa”. Palgrave MacMillan, 45- 64.

Trouiller P, Olliaro P, Toreele E, Orbinski J, Laing R, Ford N, Drugs Development for Neglected diseases : a deficient market and a public health policy failure », *The Lancet*, vol 399, 22 june 2002, 2188-2194.

Trouiller P, 1996 : « Recherche et développement pharmaceutique en matière de maladies transmissibles dans la zone intertropicale », *Cahiers Santé*, n° 6, p 299-307.

Xiating S, 2011, New Problems of Intellectual Property during Innovation of Traditional Chinese Medicine, *World Science and Technology*, vol 13, issue 3, june, p 466-469.

Zhang Jianfang, ed, 2013, « A detailed chronological record of project 523 and the discovery and development of qinghaosu (artemisinin) », Ed., translated from the chinese by Muoi and Keith Arnold, Strategic Publishing and Rights Co, 175 pages.