

## **INVENTION, APPROPRIATION ET PRODUCTION DE L'ARTEMISININE ET DES CTA : UNE NOUVELLE GEOGRAPHIE DU MEDICAMENT**

Maurice Cassier, CNRS, CERMES3

Les médicaments à base d'artémisinine sont issus d'un programme national d'innovation pharmaceutique lancé par la Chine Populaire à la fin des années 1960 pour traiter la malaria. Le récit nous en est fait par des inventeurs et par des anthropologues de la médecine. Cette invention collective qui mobilisa environ 600 chercheurs conjugua les travaux de recherche de l'Institut de Médecine Traditionnelle, qui identifiaient la substance à partir de la pharmacopée traditionnelle chinoise et d'un screening de 2000 plantes médicinales, développèrent des procédés d'extraction et de purification adéquats, testèrent les premiers extraits, isolèrent le principe actif, tandis que l'Institut de biophysique et l'Institut de chimie organique de l'Académie des Sciences établissaient la structure chimique de la molécule active. Dès le milieu des années 1970, les chercheurs chinois - Li Ying, TU Youyou- développèrent la synthèse de produits dérivés - dihydroartémisinine, artemether, artesunate. Ce même programme produisit également de nouvelles quinoléines - lumefantrine, piperaquine, naphthoquine, que l'on envisage d'associer à l'artémisinine. Il importe de souligner que les chercheurs et les industriels chinois ont non seulement isolé et industrialisé l'artémisinine à partir de la plante artemisia et des enseignements de la pharmacopée traditionnelle. Les industriels Kunming Pharmaceuticals et Guilin Pharmaceuticals ont produit les dérivés artemether et artesunate et ils ont mis au point les premières combinaisons de CTA dont artemether et Lumefantrine, dont ils sont les inventeurs désignés dans les brevets internationaux déposés sur ce médicament. Cette combinaison A/L est enregistrée en Chine en 1992. Une autre combinaison est développée par les chinois dans les années 1980 : artemisine et piperaquine phosphate. Cette combinaison est testée en Chine et au Vietnam en 1991. Une combinaison Dihydroartémisinine et Piperaquine Phosphate est enregistrée et produite au Vietnam en 1997 (Artekin). L'invention de ces combinaisons de molécules renvoie aux observations de la recrudescence de la malaria associée à l'artémisinine en monothérapie. Par ailleurs, les chercheurs chinois ont très tôt développé des combinaisons de molécules pour traiter la malaria à l'époque de la guerre du Vietnam - sulfadoxine et Piperaquine phosphate, Pyriméthamine et dapsonne. L'innovation thérapeutique par combinaison de molécules leur est donc bien connue. Ils l'appliquèrent aux médicaments à base d'artémisinine.

Au tournant des années 1980, ces inventions qui n'avaient pas été divulguées à l'échelle internationale, sont diffusées par plusieurs canaux : publication scientifique chinoise en anglais en 1979, publication du Wellcome Trust : « A present from chairman Mao » ; réunion d'un groupe de recherche thérapeutique sur la malaria à Pékin en 1981 à Pékin (soutenu par l'OMS, la Banque Mondiale, l'UNDP). Deux firmes pharmaceutiques internationales, Rhône Poulenc Rorer et Ciba Geigy, engagent des négociations pour acquérir ces nouveaux médicaments. Les accords industriels sont conclus en 1989 et 1992. Les inventeurs chinois et Ciba Geigy déposent des brevets internationaux sur la combinaison artemether- lumefantrine au début des années 1990. Le Coartem est enregistré par Novartis en Suisse 1999 et intégré dans la liste des médicaments essentiels de l'OMS en 2001. Il importe de noter que si le Coartem est breveté, l'artémisinine et les dérivés artesunate et artemether sont libres de droit et sont donc mobilisables sans redevances pour développer de nouveaux CTAs.

L'accord passé en 2001 entre Novartis et l'OMS pour la distribution et le prix du Coartem dans le secteur public des pays endémiques « à prix coûtant » favorise la diffusion de ce CTA et explique sa position dominante sur le marché (70% du marché du secteur public en 2010). Novartis produit aujourd'hui ce médicament en Chine et aux Etats-Unis. Des versions

génériques de ce médicament pré-qualifiées par l'OMS sont également disponibles (3 génériqueurs indiens étaient pré-qualifiés en 2010).

Outre le processus d'innovation initié en Chine, le développement des CTA s'inscrit dans le mouvement pour traiter les maladies négligées qui a été notamment impulsé par MSF au tournant des années 2000 par des publications dans les grandes revues médicales comme le Lancet et le JAMA. Il s'agit de relancer l'innovation pour des maladies qui demeurent largement en dehors de la R&D pharmaceutique propriétaire. En avril 2001, l'OMS recommande le déploiement de 4 CTA : artemether + lumefantrine ; artesunate + amodiaquine ; artesunate + sulfadoxine – pyriméthamine ; arténusate + mefloquine (une seule combinaison à dose fixe est développée et enregistrée, le Coartem). MSF et DNDI se saisissent de cette liste de recommandations et organisent un consortium (FACT - Fixed-dose Artemisinin Combination Therapy) pour développer deux nouveaux CTA, artesunate + amodiaquine et arténusate + mefloquine. Rappelons que le groupe de recherche de l'OMS sur les maladies tropicales – TDR- avait en projet une association artémisinine et amodiaquine dès 1998. Ce consortium international associé des partenaires du sud (Université de Sains en Malaisie, de Mahidol en Thaïlande, centre de recherche sur le paludisme du Burkina Faso, Fondation Oswaldo Cruz au Brésil, etc) et du nord (Université de Bordeaux et d'Oxford, petites firmes de R&D, puis Sanofi Aventis en 2005) est caractérisé: 1- par une politique de non brevetage des deux nouveaux CTAs développés ; 2- par des échanges de technologie entre les partenaires, entre nord et sud et entre les sud – l'Université de Sains en Malaisie a partagé son expertise sur les méthodes d'analyse des molécules et la technologie mise au point par les brésiliens a été transférée à Cipla en Inde. Le développement des CTAs prend place dans une nouvelle organisation de la recherche pharmaceutique, pilotée par une organisation non profitable, DNDI, fondé en 2003, qui associe elle-même plusieurs institutions de recherche publique du sud - Indian Council for Medical Research (ICMR), Kenyan Medical Research Institute (KEMRI), Oswaldo Cruz Foundation Brazil (Fiocruz), le Malaysian Ministry of Health- et l'Institut Pasteur. Le développement des deux formulations Asaq et Asmq s'est révélé très économe en capital. Si les deux CTAs ne sont pas brevetés, leurs droits de commercialisation sont contrôlés par DNDI. L'Asaq est fabriqué au Maroc dans une usine aux standards GMP et est enregistrée sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS depuis 2011. Des Asaq génériques produits par des firmes indiennes sont pré-qualifiés en 2012. Un transfert de technologie de l'Asaq concerne la firme Zenufa – établie en RDC- en Tanzanie. Les CTAs se déploient dans le contexte de nouvelles organisations de l'innovation thérapeutique et d'une nouvelle géographie de l'invention et de la production marquée par l'irruption d'institutions de recherche et de producteurs de médicaments du sud.

Les nouvelles guidelines publiées en 2005 par l'OMS qui recommandent les CTA en première ligne précipitent le changement des politiques nationales et la diffusion des CTA. Le volume des CTA distribués passe de 11,2 Millions en 2005 à 77,8 M en 2007 et 130,6 M en 2010, l'essentiel étant distribué par le secteur public avec les financements internationaux, notamment ceux du Fonds Global. L'adoption de ces guidelines par l'OMS a été controversée : MSF souligne la réticence de l'OMS à recommander l'usage des CTAs en Afrique compte tenu de pressions des Etats-Unis (Innovations Médicales en situations humanitaires, le travail de Médecins sans Frontières, 2009). Soucieuse de prévenir l'émergence de résistance avec l'usage de monothérapies, l'OMS organise en 2006 une rencontre avec 43 industriels pour les inciter à développer des combinaisons à base d'artémisinine et leur demande de stopper leur production d'artémisinine en monothérapies. Dès 2002, l'OMS lance des appels d'offres pour la pré-qualification de plusieurs CTAs.

L'OMS a donc un rôle essentiel dans l'organisation de l'offre des CTAs, la stimulation de l'innovation – la liste des 4 CTAs publiée en 2001, la régulation de la qualité et du prix des CTAs (pré-qualification, accords avec Novartis sur le prix du Coartem entre 2001 et 2011), la régulation du marché (enquête sur les capacités de production et prévisions de la demande du secteur public). L'OMS développe de nombreux échanges avec l'industrie, notamment sur les procédures de pré-qualification, les Bonnes Pratiques de Fabrication (GMP), les standards requis pour fournir l'OMS et l'UNICEF en CTAs.

Tandis que le marché et les prix de l'artémisinine et des CTAs sont soumis à de fortes fluctuations, suite aux aléas de la culture de la plante, aux disponibilités des fonds internationaux, aux anticipations des producteurs dans un contexte incertain, des travaux de R&D se mettent en place dès le milieu des années 2000 pour produire de l'artémisinine de manière synthétique ou semi-synthétique, en utilisant des levures recombinantes. Ce programme est notamment justifié par le souci de stabiliser le marché et de réduire le prix de la matière première pour élargir l'accessibilité des CTAs. Cette recherche est conduite sous la forme d'un PPP qui associe l'Université de Californie, une start up de génomique, Amyris, une organisation non profitable, l'Institute For One Health (IOWH), et Sanofi Aventis. Le financement initial a été fourni par la Fondation Gates. La production industrielle a commencé en 2013 dans une usine de Sanofi en Italie et devrait croître rapidement (1/3 de la production d'artémisinine en 2014 ?). Cette croissance rapide de la production de l'artémisinine semi-synthétique inquiète les pays cultivateurs et extracteurs qui demandent un développement concerté. Si la propriété intellectuelle de cette artémisinine semi-synthétique prévoit l'attribution de licences sans royalties dans les PVD, cette nouvelle industrie pourrait déstabiliser les cultures et les producteurs locaux en Asie et en Afrique (cf Artemisinin Conference 2013, Kenya).

La propriété intellectuelle dans le secteur des CTAs présente des caractéristiques particulières. A l'inverse des ARVs pour le VIH/sida, elle est peu controversée. Plusieurs principes actifs ou CTAs ont été divulgués sans brevet ou ont été mis de manière délibérée dans le domaine public pour favoriser leur accessibilité (Asaq et Asmq). Des licences gratuites sont prévues pour l'artémisinine semi-synthétique pour les PVD. En même temps, les brevets sont nombreux, à commencer par celui qui porte sur le Coartem et qui fut la co-propriété de la Chine et de Novartis. De nombreux brevets sont pris aujourd'hui aussi bien par des instituts de recherche publics du nord comme du sud, des firmes internationales ou des firmes indiennes ou chinoises sur de nouveaux dérivés de l'artémisinine et sur de nouvelles combinaisons à dose fixe. Reste à voir les usages qui seront faits de ces droits de propriété.

La production de CTAs génériques s'accroît rapidement, le cas échéant facilitée lorsque les API ou les médicaments sont dans le domaine public. L'OMS encourage la pré-qualification des génériques pour approvisionner les marchés des fondations et des agences internationales. Cela représente toutefois des investissements pour les producteurs de génériques du sud. En 2013, le Ministre de la Santé du Kenya se plaignait de normes de pré-qualification trop contraignantes qui font qu'aucun fabricant kenyan n'est pré-qualifié par l'OMS. La production de CTAs, croissante en Asie, particulièrement en Inde et en Chine, s'étend également en Afrique (Kenya, Ghana, Tanzanie, etc.), parfois avec des investissements chinois (Côte d'Ivoire). On retrouve ici un nouveau défi, celui de la production locale des CTA dans les pays africains, de l'accès à la technologie et de la mise aux normes des sites industriels.

## Chronologie succincte

- 1967 : programme de recherche 523 : mobilisation de la China Academy of Traditional Chinese Medicine
- 1971 : mise au point d'un procédé d'extraction des feuilles de l'artémisia qui produit un extrait de plante efficace contre la malaria
- 1972 : synthèse dihydroartémisinine par Tu Youyou
- 1974 : structure chimique artémisinine Institut de Biophysique de l'Académie des Sciences
- 1975 : synthesis of artemether and artesunate
- 1979 : certificat national d'invention chinois est attribué aux inventeurs (Tu Youyou)
- 1981 : 4th meeting of scientific group on Malaria Chemotherapy in Beijing
- 1987 : Kunming produit un injectable d'artémether
- 1990 : Rhône Poulenc Rorer – licence acquise pour un injectable d'artémether de la firme chinoise Kunming Pharmaceuticals (Paluther)
- 1991 : brevet déposé par Ciba Geigy et l'Institut de Microbiologie et d'Epidémiologie de l'Académie militaire des Sciences de Chine sur le CTA artémether et luméfantrine
- 1992 : accord Novartis sur Coartem : droits mondiaux sauf Chine ; La Chine détient les droits pour les pays les moins développés
- 1998 : enregistrement du Coartem en Chine
- 2001 : Coartem inscrit dans la liste de Médicaments essentiels de l'OMS
- 2001 : recommandation d'une liste de CTA par l'OMS : artémether + luméfantrine ; artesunate + amodiaquine ; artesunate + sulfadoxine – pyriméthamine ; arténusate + méfloquine (un seul est développé et disponible à l'époque)
- 2003 : consortium FCTA initié par MSF- DNDI
- 2004 : Coartem de Novartis préqualifié par OMS
- 2005 : Recommandation OMS : CTA pour traitement de première ligne (forte croissance de la demande de CTA en 2006)
- 2003-2006 : développement de l'ASAQ (Université Bordeaux) et de l'ASMQ (Fiocruz Brazil) : ces 2 CTA sont non brevetés
- 2011 : Tu Youyou reçoit le prix Lasker for "the discovery of artemisinin, a drug therapy for malaria that has saved millions of lives across the globe, especially in the developing world."
- 2013 : production d'artémisinine semi-synthétique en Italie par Sanofi ; préqualifiée par l'OMS en mai 2013