

Communication Maurice Cassier, séminaire Globalmed 23-25 septembre 2015, Université d'Accra : **Une nouvelle géographie du médicament : la production locale dans les pays africains – premiers éléments**

Il ne s'agit que de remarques très préliminaires qui concernent : 1- les usages de la notion de « production locale », 2- la montée des préoccupations pour développer une production locale de médicaments essentiels en Afrique, 3- les conditions économiques d'une telle implantation telles qu'elles sont analysées dans des travaux récents ; 4- le cas de la production locale en Afrique d'un CTA, l'asaq, dont l'invention et la dissémination font l'objet d'une alliance inédite entre Sanofi et MSF/DNDI.

1) **Global drugs and local production**

Il peut paraître paradoxal de parler de production pharmaceutique locale dans le contexte d'une nouvelle phase de globalisation des marchés et de la propriété intellectuelle des médicaments (« Global Drugs », Petryna, Lakoff, Kleinman, 2006). Pour autant, ce terme peut éclairer le processus de mondialisation du médicament dès lors que l'on étudie la dissémination des technologies et des productions dans les pays du sud et que l'on met en lumière une nouvelle géographie du médicament (Cassier, 2007, Une nouvelle géopolitique du médicament au sud). Ce terme peut avoir un usage descriptif, quand il signifie l'implantation d'une production de médicament à usage domestique que l'on veut distinguer des marchés régionaux ou internationaux. Il a aussi une signification méthodologique en sociologie ou en anthropologie des sciences quand il s'agit de saisir l'apprentissage des technologies et la production locale des savoirs qui supporte tout processus d'industrialisation. On s'intéresse ici à la manière dont des collectifs de techniciens situés, adaptent, modifient ou récréent des techniques de production. Chaque site de production produit des savoirs et des actifs spécifiques. La notion de production locale peut aussi renvoyer à des politiques nationales de production de médicaments pour conquérir une autonomie technologique et industrielle et pour répondre aux besoins de santé domestique. Il en va ainsi des politiques mises en œuvre en Inde et au Brésil à partir des années 1970 pour copier les technologies étrangères et satisfaire les besoins nationaux, notamment en plaçant les médicaments en dehors de la sphère des brevets. Plus récemment, au milieu des années 1990, le gouvernement du Brésil entrepris de développer une production locale de médicaments contre le sida pour approvisionner sa politique de distribution universelle des traitements (National Drug Policy, Ministry of Health of Brazil, January 2001). La production domestique prend ici l'allure d'un défi voire d'une alternative à la globalisation des marchés et de l'appropriation juridique des inventions pharmaceutiques, et elle s'accompagne de confrontations sur le terrain de la propriété intellectuelle (« Defying globalisation : effective self-reliance in Brazil », Andre a Mello e Souza, 2006). La localisation se confond ici avec la nationalisation des technologies et de l'industrie (Cassier M, Correa M, 2013, Nationaliser l'efavirenz : licence obligatoire, invention collective et néo-développementisme au Brésil, Autrepart, Presses de Sciences Po).

Dans les années 1970 des agences de l'ONU (UNIDO et UNCTAD) défendent le développement de la production locale pour réduire le prix des médicaments et augmenter l'emploi local. La question de la production locale de médicament dans les pays en développement fut très discutée dans le contexte du lancement de la politique des médicaments essentiels de l'OMS à la fin des années 1970 (Velasquez, 1991). La production locale dans les PVD, via la création d'usines de formulation, faisait partie de la politique d'accès aux médicaments essentiels. La consultation des archives de l'OMS montre qu'au début des années 1980 l'OMS délègue plusieurs missions dans des pays d'Afrique de l'Est pour évaluer les capacités de production locale. Il est proposé que le développement de la production locale constitue un sujet de coopération entre l'OMS et l'industrie. Toutefois, la fédération internationale de l'industrie pharmaceutique ne souhaite pas que la production locale soit une priorité immédiate. Elle privilégie l'amélioration des systèmes locaux de distribution et l'approvisionnement du secteur public en médicament. Plus récemment, des experts de la banque mondiale ont émis des avis défavorables sur le développement de la production locale dans les PVD, notamment dans les pays les plus pauvres, en avançant des raisons de coût de revient trop élevés et de qualité incertaine : « The authors conclude that in many parts of the world, producing medicines domestically makes little sense economically. In fact, local production may even limit access to medicines if economies of scale are lost in the process » (Local Production of Pharmaceuticals, The World Bank, January 2005)¹. Ainsi l'Afrique du sud selon les experts de la Banque mondiale est à peine viable. Quant aux pays à faible ressources, ils ne pourront pas établir d'industrie viable : « Certainly, smaller countries with fewer resources and a weak industrial base are unlikely to be viable in the global pharmaceutical market ».

2) Les politiques de production locale en Afrique – quelques éléments

On pourrait aussi retrouver en Afrique les cycles de développement d'une production pharmaceutique locale, notamment dans le contexte des politiques post-coloniales de développement économique². Il en va ainsi de l'Égypte nassérienne qui impulsa une production pharmaceutique publique dans les années 1960 pour satisfaire les besoins du pays (Galal Essam, Galal Essam, « National production of drugs : Egypt », World Development). Il en va également du programme d'industrialisation conduit en Algérie à partir de 1970, avec des résultats limités jusqu'à la fin des années 1980 (Abdelhamid Kernane, 2007, communiqué par l'auteur). On pourrait retrouver ces créations d'une industrie publique du médicament dans d'autres pays d'Afrique, à l'instar du Mali, où la production pharmaceutique fit l'objet d'un joint-venture avec des chinois dans les années 1980, et se trouve aujourd'hui très

¹ W Kaplan and R. Laing, « Local production of pharmaceuticals : industrial policy and access to medicines », The World Bank, 2005.

² Il existe des implantations antérieures des industries de santé en Afrique, avec plusieurs Instituts Pasteur dès la première moitié du 20^{ème} siècle, par exemple à Dakar, ou encore lorsque la fermeture des échanges lors des deux guerres mondiales encouragea la mise en place de fabrications locales.

affaiblie avec l'arrêt de la fabrication de la chloroquine³. Une nouvelle implantation chinoise est intervenue au Mali en 2015, avec la construction d'une usine avec les capitaux d'un groupe chinois. Dans son étude de la production pharmaceutique locale en Tanzanie, l'économiste indien Sudip Chaudhuri montre également la création d'une première usine pharmaceutique au début des années 1960 avec le régime socialiste qui gouvernait alors.

On pourrait identifier un nouveau cycle d'implantation de production pharmaceutique en Afrique avec l'assistance technique et capitalistique des firmes chinoises et indiennes, par le jeu de joint ventures ou d'investissements directs.

Bien entendu, des firmes multinationales ont une stratégie d'implantations locales en Afrique, à l'instar de Sanofi qui fait état de 7 établissements de production, au Maroc, en Algérie, en Tunisie, en Egypte, au Sénégal et en Afrique du sud. On examinera un peu plus bas la stratégie d'implantation de Sanofi au Maroc pour la production de l'asaq.

Politiques de renforcement de la production locale pour la production de médicaments essentiels abordables et pour traiter les endémies aussi bien que les maladies chroniques : sommet d'accra en 2007 ; Plan de Fabrication de produits pharmaceutiques pour l'Afrique (PMPA) : interaction entre système de régulation et production locale ;

Politiques en Afrique de l'est

Opportunités actuelles : transition de la Pi pour implanter la production de médicaments génériques.

3) Quelques travaux récents sur la production locale en Afrique

**Chaudhuri
Peterson
Usine Mozambique**

4) la Production de l'Asaq en Afrique

L'Asaq a été développé à l'initiative de MSF à partir de 2002 dans le cadre d'un consortium international regroupant des universités et des organisations scientifiques du nord et du sud, le consortium FACT. Un institut de recherche burkinabe fut impliqué dans les essais cliniques du nouveau médicament. Ce projet découle des

³ Sans doute devrions nous nous intéresser à l'évolution de la production locale de la chloroquine en Afrique et à l'impact de l'arrivée des CTAs dans les politiques nationales de traitement du paludisme sur ces fabrications.

recommandations de l’OMS formulées en 2001 qui prescrivait l’usage de 4 combinaisons à base d’artémisinine, dont la combinaison artésunate et amodiaquine. A l’époque, aucune combinaison à dose fixe n’existait pour ce médicament, que Sanofi commercialisait sous forme de co-blister. Le développement de la technologie de cette CDF fut compliqué et ne fut pas le travail de Sanofi, mais d’un collectif de laboratoires universitaires et de start up françaises localisées dans la région de Bordeaux. La difficulté consistait à faire tenir ensemble les deux molécules et à obtenir un médicament stable dans le temps. C’est donc une véritable innovation technologique, non pas dans le domaine de la découverte de nouvelles substances, puisqu’il s’agit de deux substances déjà connues, mais dans celui de leur formulation dans un médicament. Pour autant, cette technologie ne fut pas brevetée, au regret des universitaires, à la demande expresse de MSF et de DNDI, le laboratoire de R&D lancé par MSF, qui avait été créé entre temps en 2003. DNDI affiche désormais la politique de « bien public mondial » qui fut appliquée pour le développement et l’industrialisation de l’Asaq. Sanofi, qui entra dans le jeu en 2004 par un accord avec DNDI, est aujourd’hui associée à cette politique de bien public : « En renonçant au brevet de ce médicament et en appliquant des prix différenciés pouvant aller jusqu’au modèle “ sans perte ni profit ” au secteur public et aux grandes organisations internationales de santé, Sanofi et la Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi) ont franchi une étape décisive qui a amélioré l’accès aux traitements antipaludiques ». L’Asaq Whintrop produit par Sanofi pour le secteur public, avec un prix fixé à 1 dollar par traitement pour les adultes et de 0,5 pour les enfants, bénéficie aujourd’hui d’un marketing qui joint l’organisation humanitaire et la firme multinationale, qui sont par ailleurs unies dans un programme de pharmacovigilance de grande ampleur sur le continent africain où l’Asaq est enregistré dans 30 pays.

Il importe de revenir sur ce modèle économique et ce partenariat original de 2004, qui est symétrique du partenariat OMS/Novartis de 2001 pour le médicament concurrent arthemeter-lumefantrine. Il repose 1) sur la non brevetabilité du médicament et sur la non exclusivité de son exploitation industrielle : ce qui signifie que d’autres industriels pourront bénéficier à l’avenir de cette technologie développée à Bordeaux – c’est chose faite en 2015 avec le laboratoire Zenufa en Tanzanie; 2) sur des engagements de prix de la part de Sanofi, du moins pour la distribution dans le secteur public ; 3- sur le partage du marché en deux sous ensembles : un secteur public avec un prix fixé pour la marque Asaq Winthrop, et un secteur privé sur lequel une autre marque est distribuée, coarsucam, et pour laquelle le prix est libre ; 4- sur le déploiement d’une politique d’accès au médicament que le groupe Sanofi peut afficher aux côtés d’une organisation humanitaire pour traiter une endémie qui frappe les pays à bas revenus de l’Afrique ; soit un modèle « sans perte et sans profit » (R Sebbag, Sanofi) ; 5- l’accord entre DNDI et Sanofi prévoit que DNDI percevra des royalties pour la partie privée du marché, qui seront réinvestis pour le programme de pharmacovigilance.

La géographie de la production de l’Asaq relève de plusieurs processus : 1) la stratégie de Sanofi qui a décidé d’implanter la production d’Asaq à destination des pays africains sur son site industriel de Zenata au Maroc ; 2) un processus de transfert de la technologie de l’Asaq contrôlé par DNDI au bénéfice d’un laboratoire africain installé en Tanzanie, Zenufa ; 3) la production de l’Asaq par des fabricants indiens et chinois qui ont dupliqué ou développé eux-mêmes la technologie et qui ont obtenu des préqualifications de l’OMS. Cette dissémination est le résultat de la non brevetabilité de l’Asaq qui peut être copié librement. En même temps, elle est aussi organisée et contrôlée par DNDI. Une partie de cette dissémination est sous le contrôle de DNDI ; une autre est libre.

L'implantation au Maroc est une affaire stratégique pour Sanofi, qui dispose d'un site industriel certifié par l'OMS pour l'asaq, de coûts de production avantageux comparés à une implantation en Europe, et d'une plateforme logistique modernisée pour distribuer son médicament sur le continent africain : « En résumé, le site industriel de Zenata constitue le bras armé de la politique d'accès aux médicaments du Groupe Sanofi qui soumissionne régulièrement aux appels d'offre de l'OMS » (groupe Sanofi, programme accès). Des investissements de capacité ont augmenté le volume de production de l'asaq et en 2014 Sanofi a utilisé une nouvelle matière première qu'elle produit en Italie, l'artémisinine semi-synthétique, qui remplace l'artémisinine naturelle produite en Asie et en Afrique. La production locale, pour le marché régional, est un argument de la politique et du marketing de Sanofi qui entend s'implanter aux plus près des besoins de santé et des patients : « Cette volonté de proximité avec les patients s'illustre par quelques exemples : La production de l'ASAQ Winthrop® au Maroc : un antipaludéen fabriqué au cœur du continent africain » (groupe Sanofi).

Dès 2010, alors que Sanofi produit déjà l'asaq au Maroc, DNDI lance une enquête en Afrique pour implanter la production dans d'autres pays. Cette volonté de diffuser la production de l'asaq dans plusieurs laboratoires et dans plusieurs pays fait partie de la politique de non exclusivité de DNDI pour empêcher l'établissement d'un monopole. Même si l'antériorité du partenariat de Sanofi avec DNDI et sa puissance financière, industrielle et commerciale en Afrique lui donne un avantage comparé aux nouveaux entrants dans le domaine. Si plusieurs laboratoires africains ont été envisagés par DNDI, c'est le groupe Zenufa implanté en République Démocratique du Congo et en Tanzanie qui a été retenu, dans la perspective de l'obtention d'une pré-qualification de l'OMS. Cette sélection est importante : DNDI retient un laboratoire qui peut accéder au marché des génériques préqualifiés financé par le Fond Global et les programmes internationaux. Il pourrait aussi s'opérer une répartition géographique entre Sanofi Maroc pour l'Afrique de l'ouest et Zenufa Tanzanie pour l'Afrique de l'est. L'opération de transfert de technologie a été conduite par des experts qui travaillent dans le champ de la philanthropie avec MSF – OTECI- ou des sociétés privées de R&D – la société française Bertin Pharma. Cinq années ont été nécessaires pour opérer ce transfert de technologie et implanter la production industrielle en Tanzanie.

Comme je l'ai indiqué précédemment, il existe d'autres producteurs de l'asaq en combinaison à dose fixe en Asie, IPCA et Cipla en Inde, et Guilin en Chine, qui sont tous préqualifiés par l'OMS. Il est intéressant de noter que Cipla n'a pas bénéficié d'un transfert de technologie de la part de DNDI pour l'asaq alors que cela a été le cas pour l'asmq dont la technologie a été transférée du Brésil vers l'Inde sous l'autorité de DNDI. La production de l'asaq en Asie relève d'une dissémination libre de la technologie et de l'industrie.

Plusieurs questions sont à explorer. Pour produire la CDF de l'asaq, les laboratoires en Afrique pourraient bénéficier de plusieurs processus : 1) un transfert organisé par DNDI vers de nouveaux laboratoires, 2) une implantation nouvelle de Sanofi, ce qui supposerait l'accord de DNDI qui détient l'autorité sur ces savoirs grâce à l'accord conclu en 2004 avec Sanofi, même en l'absence de brevet, 3) un transfert organisé par un fabricant de générique indien ou chinois, 4) le reverse engineering de la technologie de l'asaq de DNDI ou le développement d'une autre technologie par un laboratoire africain, en mobilisant ses propres moyens ou en collaborant avec des universitaires. Dans la mesure où le médicament n'est pas sous brevet, toutes ces opérations sont possibles. Par ailleurs, il se pose la question de la certification, nationale ou internationale de ces laboratoires et de ces médicaments par l'OMS, le Fonds Global,

des autorités nationales. On a vu que DNDI privilégie le champ de la préqualification OMS et le marché des grandes organisations internationales, ce qui pour l'heure ferme des portes pour nombre de laboratoires en Afrique⁴.

⁴ Cf la thèse de Jessica Pourraz pour les aspects qui touchent à la production locale des CTAs au Ghana.