

séminaire Globalmed 22-24 septembre 2015, Noguchi Memorial Institute for Medical Research, Université du Ghana

Maurice Cassier : « **Une nouvelle géographie du médicament : premiers éléments sur la production pharmaceutique locale en Afrique** »

Il ne s'agit que de remarques très préliminaires qui concernent : 1- les usages de la notion de « production pharmaceutique 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 en Tanzanie et au Mozambique ; 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, 2008, Une nouvelle géopolitique du médicament au sud)<sup>1</sup>. 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 d'une production visant les marchés régionaux ou internationaux. Il a aussi une signification méthodologique en sociologie ou en anthropologie des sciences quand il s'agit de saisir la création locale de savoirs et de savoir-faire qui supporte tout processus d'industrialisation. On s'intéresse ici à la manière dont des collectifs de techniciens, situés dans un pays, adaptent, modifient ou récréent des techniques de production étrangères qui sont copiées ou transférées. Chaque site de production produit des savoirs, des actifs et des organisations 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 entreprit 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

---

<sup>1</sup> Cassier M, 2008, « Une nouvelle géopolitique du médicament (1980-2005) » in Epidémies, ed. P. Zylberman, Editions de la Martinière, p 99-109.

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)<sup>2</sup>. 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)<sup>3</sup>. 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

On pourrait retrouver en Afrique des cycles de développement d'une production pharmaceutique locale, notamment dans le contexte des politiques post-coloniales d'indépendance et de développement économique<sup>4</sup>. 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, « National production of drugs : Egypt », World Development, 1983). Le potentiel égyptien, public et privé, a été mobilisé dans les années 2000 pour produire des interférons génériques contre les hépatites et aujourd'hui pour produire le sofosbuvir contre l'hépatite C Il en va également du programme d'industrialisation conduit en Algérie à partir de 1970, avec des résultats limités jusqu'à la période récente, en dépit de l'établissement de partenariats externes du groupe public Sidal, de l'apparition de producteurs privés et de sociétés mixtes (la production locale représentait moins de 15% de l'offre en 2004, Abdelhamid Kernane, 2007, communiqué par l'auteur). On pourrait retrouver ces créations d'une industrie du médicament à l'initiative de l'Etat dans plusieurs pays

---

<sup>2</sup> Velasquez, 1991 "Origine et évolution du concept de médicament essentiel promu par l'OMS, Revue Tiers Monde, XXXII, n° 127, 673-680

<sup>3</sup> W Kaplan and R. Laing, « Local production of pharmaceuticals : industrial policy and access to medicines », The World Bank, 2005.

<sup>4</sup> Il existe des implantations antérieures des industries de santé en Afrique, avec plusieurs Instituts Pasteur dès la première moitié du 20<sup>ème</sup> siècle, par exemple à Dakar, ou encore lorsque la fermeture des échanges lors des deux guerres mondiales au 20<sup>ème</sup> siècle encouragea la mise en place d'usines locales.

d'Afrique à l'instar du Mali, où la production fit l'objet d'un joint-venture entre l'Etat et une firme chinoise dans les années 1980, et se trouve aujourd'hui très affaiblie avec l'arrêt de la fabrication de la chloroquine<sup>5</sup>. 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 de deux usines pharmaceutiques publiques sous le régime socialiste.

On pourrait identifier un nouveau cycle d'implantation de production pharmaceutique en Afrique avec l'assistance technique et capitalistique des firmes chinoises et indiennes dans les 10 dernières années, dans un contexte d'expansion mondiale de ces firmes. Des firmes indiennes ont établi des joint venture avec des sociétés africaines (au Maroc, en Ouganda, au Nigeria, en Afrique du sud) et des firmes chinoises ont implanté des usines en Afrique (Togo, Côte d'Ivoire, Mali)<sup>6</sup>. On recense des accords de transfert de technologie entre ces firmes indiennes, chinoises et des sociétés africaines, un fort courant d'approvisionnement en matières premières pharmaceutiques provenant d'Asie ainsi que des circulations de techniciens indiens ou chinois.

On peut encore identifier des groupes de producteurs nationaux à capitaux privés, au Maroc, en Tunisie, en Egypte, au Ghana, au Nigeria, au Kenya, en Afrique du sud, dans une moindre mesure en Côte d'Ivoire, en Tanzanie, Ouganda. Des investissements publics récents sont intervenus en Afrique du sud pour créer une société mixte pour produire des API.

Quelques firmes multinationales ont une stratégie d'implantation locale 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.

On relève à la fin des années 2000 des initiatives politiques pour développer une production pharmaceutique locale en Afrique. L'une des initiatives les plus marquantes est l'adoption par l'Union Africaine d'un Plan de Fabrication de Produits Pharmaceutiques pour l'Afrique (PMPA) adopté lors d'un sommet à Accra en juillet 2007. L'objectif est d'associer développement industriel et santé publique pour traiter les endémies aussi bien que les maladies chroniques. Ce plan formule un ensemble de recommandations qui touchent aussi bien à la propriété intellectuelle, à la régulation des médicaments, à la mobilisation des institutions scientifiques, à la coordination des acteurs à l'échelle régionale pour surmonter la fragmentation des marchés. Dans le champ de la propriété intellectuelle, il s'agit de prolonger les exceptions à la brevetabilité au delà de 2016 pour les pays à bas revenus afin de bénéficier des possibilités de copie des nouvelles thérapies qui n'existent plus en Inde depuis qu'elle a adopté les brevets de médicaments en 2005. Dans le champ de la régulation, les agences du médicament doivent favoriser l'amélioration des standards de production des firmes locales et harmoniser leurs enregistrements pour constituer des marchés plus larges. Il s'agit également d'aider des firmes à acquérir les pré-qualifications de l'OMS afin de participer aux marchés financés par les agences internationales. Dans le champ de l'industrie, il convient d'encourager la production de principes actifs pour améliorer l'intégration verticale de la production et d'utiliser le faible coût du capital et de la main d'œuvre.

---

<sup>5</sup> Sans doute devrions-nous nous intéresser à l'évolution de la production locale de la chloroquine en Afrique, plus généralement de l'ancienne génération des antipaludéens, et à l'impact de l'arrivée des CTAs dans les politiques nationales de traitement du paludisme. Autrement dit l'adoption des CTAs signifierait une période de difficultés pour ces fabrications locales.

<sup>6</sup> Cf la recherche en cours de Claudie Haxaire sur la Côte d'Ivoire.

On peut évoquer la politique mise en œuvre à l'échelle de l'Afrique de l'est pour encourager la production locale. The East African Community (EAC : Burundi, Tanzanie, Kenya, Rwanda, Ouganda) a décidé de soutenir le groupement des producteurs de l'Afrique de l'Est (Federation of East African Pharmaceutical Manufacturers -FEAPM) pour réduire la part des importations de médicaments. La création de cette fédération de 30 producteurs locaux a été aidée par une entreprise du gouvernement allemand pour la coopération (GIZ). La stratégie vise notamment à produire des génériques que l'Inde ne peut plus copier en raison de sa nouvelle loi de propriété intellectuelle.

### **3) Quelques travaux récents sur la production locale en Afrique en Tanzanie et au Mozambique**

L'économiste indien Sudip Chaudhuri<sup>7</sup> a montré la forte présence des médicaments indiens sur le marché tanzanien (40% des médicaments enregistrés) tandis que les productions locales représentent 8% des enregistrements mais fournissent 1/3 du marché, privé aussi bien que public, et approvisionnent largement les campagnes. Les premières firmes locales sont apparues au début des années 1960 avec une firme privée : les 2 firmes publiques créées pendant la période socialiste ont été privatisées en 1995. La Centrale d'achat gouvernementale représente environ 50% du marché, grâce à des importations principalement indiennes. Elle applique une préférence de prix de 15% pour les produits locaux. On observe depuis quelques années des investissements pour satisfaire les standards des Bonnes Pratiques de Fabrication voire pour obtenir une préqualification de l'OMS, avec l'assistance d'agences extérieures - Belgium Investment Cie for Developing countries, DNDI et OTECI pour produire l'asaq. L'autorité de régulation nationale des médicaments a été renforcée. Si les firmes locales subissent la concurrence des producteurs indiens, notamment sur les marchés urbains. Chaudhuri recommande des aides de l'Etat pour la R&D et la production ainsi que le renforcement du système de formation des techniciens. La jonction entre la politique de santé et la politique industrielle est jugée essentielle.

Nous disposons aussi d'une étude économique récente sur l'usine de fabrication pharmaceutique construite au Mozambique avec l'assistance du gouvernement du Brésil (On the margins of aid orthodoxy: the Brazil-Mozambique collaboration to produce essential medicines in Africa , Globalization and Health, 2014, Russo et al). Ce projet fut lancé au début des années 2000 pour implanter une production publique de médicaments, incluant des ARVs contre le VIH/sida, pour répondre aux besoins de santé du Mozambique. L'usine doit produire une liste de 21 médicaments génériques (6 ARVS ; par contre aucun antipaludéens). Elle inclut un laboratoire de contrôle de la qualité pour les besoins nationaux. Les matières premières seront importées du Brésil, d'Inde ou d'Afrique du sud. Le coût de l'usine a été principalement supporté par le Brésil et une compagnie minière brésilienne installée au Mozambique. Un des obstacles majeurs à l'essor de cette production locale pourrait tenir au fait que les principaux financeurs des ARVs au Mozambique, le Fonds Global et le PEPFAR, se procurent des médicaments génériques préqualifiés principalement en Inde. Le Brésil doit

---

<sup>7</sup> Chaudhuri, Sudip; Mackintosh, Maureen and Mujinja, Phares G M (2010). Indian generics producers, access to essential medicines and local production in Africa: an argument with reference to Tanzania. European Journal of Development Research, 22(4), pp. 451-468.

aussi apporter son assistance pour la création d'une agence du médicament locale<sup>8</sup>.

#### **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 recommandations de l'OMS formulées en 2001 qui prescrivaient 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 unique. 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 » (Sanofi). 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 associe 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 entre DNDI et Sanofi, 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

---

<sup>8</sup> La thèse d'Alila Brossard Antonielli réalisée au CERMES à Paris à partir de cet automne se propose d'analyser les opérations de transfert de technologie de cette création industrielle.

pour le programme de pharmacovigilance ; 6- l'asaq de Sanofi a été pré-qualifié par l'OMS dès 2008 pour accéder aux marchés internationaux.

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 sur ce médicament. Même si l'antériorité du partenariat de Sanofi avec DNDI et sa puissance financière, industrielle et commerciale en Afrique lui donne un avantage vis à vis des nouveaux entrants dans le domaine. Si plusieurs laboratoires africains ont été pressentis par DNDI, notamment au Togo et en Ouganda, 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 financés 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. Le coût de l'opération a été de 1M d'euros pour DNDI.

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 – combinaison à dose fixe 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 Afrique<sup>9</sup>. Lors d'une conférence sur les médicaments à base d'artémisinine, le Ministre de la santé du Kenya s'était plaint de la barrière que la préqualification OMS représentait pour les laboratoires africains : « 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 » (Artemisin Conference, Nairobi, 2013, 14-16th january). Le Ministre demandait une assistance technique et financière pour développer une production locale aussi bien de matières premières que de CTAs. En Tanzanie, le responsable de Zenufa qui a bénéficié de l'assistance de DNDI envisage l'élargissement de son marché : “Once we are WHO-prequalified, we can begin to look at new markets, with better margins. It will open doors for us.” Il existe aussi une autre voie qui peut être conduite en parallèle à celle de la préqualification OMS : celle des certifications délivrées par une agence du médicament nationale : au Brésil, aucun médicament générique contre le sida n'est préqualifié OMS, à la différence des médicaments indiens qui sont principalement exportés. Par contre, les médicaments brésiliens sont certifiés par l'Agence de Sécurité Sanitaire du Brésil. Ils ont permis de contrôler l'épidémie de sida et de faire vivre les malades.

---

<sup>9</sup> Cf la thèse de Jessica Pourraz pour les aspects qui touchent à la production locale des CTAs au Ghana.