

Santé publique

innovation et
droits de propriété intellectuelle

RAPPORT DE LA COMMISSION SUR
LES DROITS DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE, L'INNOVATION
ET LA SANTÉ PUBLIQUE



Organisation
mondiale de la Santé

Santé publique, innovation et droits de propriété intellectuelle

**RAPPORT DE LA COMMISSION SUR
LES DROITS DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE,
L'INNOVATION
ET LA SANTÉ PUBLIQUE**



Organisation
mondiale de la Santé

Catalogage à la source: Bibliothèque de l'OMS

Commission sur les Droits de la propriété intellectuelle, l'innovation et la santé publique.
Santé publique, innovation et droits de propriété intellectuelle : rapport de la Commission sur les Droits de la Propriété intellectuelle, l'Innovation et la Santé publique.

1. Propriété intellectuelle. 2. Délivrance soins. 3. Brevet. 4. Développement.
5. Recherche. 6. Aide recherche. 7. Pays en développement. I. Organisation mondiale de la Santé. II. Titre. III. Titre : Rapport de la Commission sur les Droits de la Propriété intellectuelle, l'Innovation et la Santé publique.

ISBN 92 4 256323 4 (NLM classification: W 20.5)

ISBN 978 92 4 256323 8

© **Organisation mondiale de la Santé 2006**

La présente publication exprime les vues collectives d'une commission internationale indépendante et ne représente pas nécessairement les décisions ni la politique officielle de l'Organisation mondiale de la Santé.

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les dispositions voulues pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Tous droits réservés. Il est possible de se procurer les publications de l'Organisation mondiale de la Santé auprès des Editions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; adresse électronique : bookorders@who.int). Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées aux Editions de l'OMS, à l'adresse ci-dessus (télécopie : +41 22 791 4806 ; adresse électronique : permissions@who.int).

Imprimé en Suisse



Membres de la Commission¹

Mme Ruth Dreifuss (Présidente) : Présidente de la Confédération suisse en 1999. De 1993 à 2002, membre du Gouvernement suisse et Ministre fédéral de l'Intérieur chargée notamment de la santé publique et de la recherche scientifique.

Dr Raghunath Anant Mashelkar (Vice-Président) : Directeur général du Conseil indien de la Recherche scientifique et industrielle.

Professeur Carlos Correa : juriste et économiste, Directeur du Centre d'Etudes interdisciplinaires sur la Propriété industrielle et le Droit économique à l'Université de Buenos Aires.

Professeur Mahmoud Fathalla : Professeur d'obstétrique et de gynécologie, ancien Doyen de l'Ecole de Médecine de l'Université d'Assiut (Egypte) et Président du Comité consultatif de la Recherche en Santé de l'OMS.

Dr Maria C. Freire : Président-Directeur général de la Global Alliance for TB Drug Development et ancien Directeur de l'Office of Technology Transfer aux National Institutes of Health de 1995 à 2001.

Professeur Trevor Jones : ancien Directeur général de l'Association of the British Pharmaceutical Industry et, auparavant, Director of Research and Development à la Wellcome Foundation Limited.

M. Tshediso Matona : Directeur général au Ministère sud-africain du Commerce et de l'Industrie.

Professeur Fabio Pammolli : Professeur ordinaire d'économie et de gestion à la Faculté d'Economie de l'Université de Florence et Directeur de l'Institut IMT d'Etudes avancées de Lucca.

Professeur Pakdee Pothisiri : Vice-Ministre permanent principal de la Santé du Gouvernement thaïlandais et Secrétaire général de la Thai Food and Drug Administration.

Professeur Hiroko Yamane : Professeur à l'Institut universitaire national des Etudes politiques du Japon.

¹ Tous les membres de la Commission ont été nommés à titre personnel et non comme représentants d'une institution ou d'un gouvernement. Ils ont fait part aux autres membres et au Secrétariat de l'OMS de tout conflit d'intérêt éventuel.



Mandat

- Etablir une synthèse des données existantes sur la prévalence des maladies présentant une importance sur le plan de la santé publique, en mettant l'accent sur celles qui touchent plus particulièrement les pauvres et sur leur impact social et économique ;
- Etudier le volume et la répartition des efforts existants de recherche, de développement et d'innovation axés sur ces maladies ;
- Examiner l'importance et l'efficacité des régimes de propriété intellectuelle et autres mécanismes d'incitation et de financement pour stimuler la recherche et la mise au point de nouveaux médicaments et autres produits contre ces maladies ;
- Analyser les propositions d'amélioration des mécanismes actuels d'incitation et de financement, y compris les droits de propriété intellectuelle, en visant à stimuler la mise au point de nouveaux médicaments et autres produits et de faciliter l'accès à ces derniers ;
- Elaborer des propositions d'action concrètes pour les acteurs tant nationaux qu'internationaux.

ORIGINE

En mai 2003, les Etats Membres de l'OMS ont décidé à l'Assemblée mondiale de la Santé de créer un organe de durée limitée pour examiner le lien entre les droits de propriété intellectuelle, l'innovation et la santé publique. Le dispositif de la résolution portant création de la Commission (WHA56.27) prévoit notamment que la Commission doit :

« ... recueillir des données et des propositions auprès des différents acteurs concernés et publier une analyse des droits de propriété intellectuelle, de l'innovation et de la santé publique, y compris la question des mécanismes appropriés de financement et d'incitation pour la mise au point de nouveaux médicaments et autres produits contre les maladies qui touchent avant tout les pays en développement ... ».

La Commission a été constituée par le Directeur général de l'OMS en février 2004.

La Commission a été appuyée par un Secrétariat restreint à l'OMS sous la direction du Dr Tomris Türmen, représentant du Directeur général. Le Secrétaire de la Commission était le Dr Charles Clift.

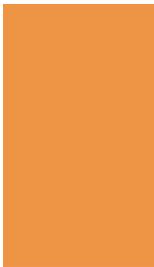


Table des matières

Préface	ix
Chapitre 1 Le cycle de l'innovation en santé : comment en faire bénéficier les populations démunies	1
Introduction	1
Santé, richesse et pauvreté	1
Evolution des tendances de la morbidité	2
L'amélioration de la santé passe par bien des voies	5
Santé, développement et objectifs du millénaire pour le développement	6
Un impératif moral	8
Cadre d'analyse	11
Définition du problème	12
Les types de maladie	12
Aspects économiques de l'innovation et de l'accès	15
Demande	15
Offre	17
Le rôle des brevets	19
Le cycle de l'innovation	22
Les nouveaux acteurs du processus d'innovation	24
Les systèmes d'innovation dans les pays en développement	27
Le rapport	28
Chapitre 2 La mine inépuisable de la découverte : la recherche initiale	33
Introduction	33
La recherche initiale	35
L'impact du progrès scientifique	35
Changements institutionnels	37
Changements politiques	40
Financements publics et priorités de la recherche	41
Mesures proposées : financement et établissement des priorités	46
Mesures proposées : propriété intellectuelle	48
Outils de recherche et technologies de base	49
Changements des politiques en matière de brevetage	51
Communautés de brevets	53
Exemptions pour la recherche	54
Concession de licences obligatoires	55

Brevetage dans le secteur public et les universités	55
Pays en développement	57
Pays développés	57
Chapitre 3 La longue marche depuis la découverte jusqu'au développement	65
Introduction	65
Problèmes scientifiques et techniques	67
Le cadre institutionnel	70
Secteur public et secteur privé et partenariats public-privé	70
Dispositifs actuels de financement	74
Besoins financiers	76
Défis institutionnels	78
Réglementation et essais cliniques	79
Incitations pour le développement de nouveaux produits	82
L'accord sur les ADPIC	82
Incitations spéciales pour stimuler le développement de produits	86
Dispositifs concernant les médicaments orphelins	86
Crédits d'impôt	87
Droits de propriété intellectuelle transférables	87
Système d'examen accéléré transférable	87
Systèmes de rémunération	88
Conclusion d'un traité sur la R&D médicale	90
Approches en source ouverte	91
Chapitre 4 Distribution : mettre les produits à la disposition des patients	97
Introduction	97
Les déterminants de la disponibilité	99
Systèmes de prestation de soins de santé	100
Les déterminants de l'acceptabilité	104
Qualité	104
Pertinence des produits pour l'utilisation dans des contextes où les ressources manquent	106
Les déterminants de l'accessibilité	108
Politiques internationales de fixation des prix	109
Politiques de fixation des prix par les firmes pharmaceutiques	111
Programmes de dons des firmes pharmaceutiques	113
Politiques publiques	115
Propriété intellectuelle	116
Prix et concurrence	116
La Déclaration de Doha et les licences obligatoires	117
Politiques des firmes en matière de brevets	121
Autres systèmes liés aux brevets	122
Importations parallèles	124
Protection des données d'essai et exclusivité des données	125
Accords internationaux d'achat	127
Politiques visant à favoriser la concurrence	129

Faciliter l'entrée de produits génériques concurrents à l'expiration des brevets	130
Innovation incrémentale	131
Chapitre 5 Encourager l'innovation dans les pays en développement	141
Introduction	141
Mise en place d'une capacité d'innovation	143
Dimensions	143
Le cadre politique	144
Les grandes options	149
Enseignement	149
Promotion des réseaux	149
Le rôle du secteur public	150
Transfert de technologie pour la production	151
Réglementation et essais cliniques	154
Réglementation	154
Essais cliniques	157
Médecine traditionnelle	160
Découverte, développement et distribution	161
Politiques	164
Chapitre 6 Un cadre durable pour promouvoir l'innovation et l'accès	171
Un défi mondial	171
Une responsabilité mondiale	173
Nos propositions	174
Chapitre 2 – découverte	175
Chapitre 3 – développement	177
Chapitre 4 – distribution	179
Chapitre 5 – encourager l'innovation dans les pays en développement	182
Comment appuyer un effort durable à l'échelle mondiale	184
Sigles et abréviations	189
Glossaire	191
Remerciements	197
Visites	199
Observations	201





Préface

Dans le contexte du débat international sur le lien entre les droits de propriété intellectuelle, l'innovation et la santé publique qui se déroule dans les organisations internationales et plus généralement entre les gouvernements et les organisations de la société civile, l'Assemblée mondiale de la Santé a décidé en mai 2003 de charger une commission indépendante de cet important dossier.

L'OMS a estimé qu'elle était tenue, au regard de sa mission, d'assumer un rôle dans le cadre de ce débat afin de préciser comment les droits de propriété intellectuelle sont susceptibles d'affecter la santé publique. Les gouvernements des pays du Nord et du Sud, les firmes pharmaceutiques, les scientifiques et les autres parties intéressées devaient envisager les meilleures façons de réagir aux maladies qui touchent de façon disproportionnée les pays en développement et rechercher des solutions.

Le mandat que nous avons reçu indiquait clairement que notre enquête devrait porter avant tout sur la mise au point de nouveaux produits diagnostiques, vaccins et médicaments pour traiter ces maladies. Mais nous avons rapidement conclu que l'innovation était vaine en l'absence de conditions favorables permettant aux pauvres dans les pays en développement d'avoir accès aux produits existants ainsi qu'à de nouveaux produits. Le prix des médicaments est un important déterminant de l'accès, mais la pauvreté et l'absence d'infrastructures pour la diffusion des soins de santé aux pauvres sont d'autres facteurs importants. Nous ne devons pas seulement nous préoccuper des maladies négligées mais aussi et surtout des populations négligées.

Le débat international a renforcé la prise de conscience et produit des résultats très positifs. De nombreuses parties intéressées ont relevé le défi de la promotion de nouvelles activités de recherche et développement (R&D) correspondant aux besoins des pays en développement. De nouveaux partenariats ont été formés et des initiatives prises pour créer de nouveaux produits pour les pays en développement et promouvoir leur diffusion.

A cette fin, des ressources ont été mobilisées auprès de fondations bénévoles sur une échelle sans précédent. Les gouvernements ont également contribué au financement de la R&D et, comme ils ne l'avaient jamais fait auparavant, à l'achat de vaccins et de médicaments destinés au traitement de maladies prévalentes dans les pays en développement. Les organisations non gouvernementales ont joué un rôle important pour maintenir l'élan par leurs propres programmes de terrain et par la sensibilisation aux problèmes des malades dans les pays en développement. L'industrie a créé de nouveaux programmes de R&D consacrés aux besoins spécifiques des pays en développement. Les partenariats entre le secteur privé et le secteur public pour la mise au point

de produits constituent la manifestation la plus visible de la collaboration entre les différents partenaires pour promouvoir des activités de recherche et développement en rapport avec les maladies qui affectent avant tout les pays en développement. Tout cela est à l'origine d'une véritable dynamique du changement, mais on aurait bien tort de croire que l'effort est suffisant ou qu'il est en rapport avec l'ampleur des souffrances à soulager.

C'est dans cette situation que notre Commission a abordé sa tâche – encouragée par le fait que tant de groupes étaient prêts à agir pour améliorer le sort de tous ceux qui, dans les pays en développement, souffrent de maladies qu'il est possible d'éviter et de soigner. Cela dit, nous avons constaté non seulement les grandes possibilités offertes par les percées scientifiques récentes et en cours, mais aussi la difficulté d'en tirer des produits concrets et de diffuser ces produits de façon à en faire profiter les pauvres. Il s'agit de combler le fossé entre les possibilités offertes par la science et le manque de moyens actuels et c'est cet effort qui anime notre rapport.

Quelle valeur pouvons-nous ajouter à ce débat du point de vue de la santé publique ? Nous avons pensé qu'il était nécessaire de considérer un tableau plus large. Même si notre mandat se référait principalement aux droits de propriété intellectuelle, nous avons dû examiner beaucoup d'autres facteurs qui contribuent à l'amélioration de la santé publique dans les pays en développement. Nous avons replacé la question dans un contexte plus large, en nous préoccupant, par exemple, de la réglementation et de questions comme l'importance de l'engagement politique à promouvoir l'accès aux nouveaux produits et aux produits existants aussi bien dans les pays développés que dans les pays en développement. Nous avons analysé la complexité des problèmes scientifiques de l'innovation biomédicale et recherché pourquoi, malgré un effort accru, la R&D n'a pas encore produit les résultats escomptés ou attendus pour les populations des pays en développement.

Les droits de propriété intellectuelle sont importants mais ils représentent un moyen et non une fin en soi. Leur pertinence dans le dossier de la promotion de l'innovation nécessaire dépend du contexte et de la situation. Nous savons qu'ils sont considérés comme une incitation nécessaire dans les pays développés disposant d'une bonne infrastructure technologique et scientifique et d'un marché pour les nouveaux produits de soins de santé. Mais ils ne sont pas capables de stimuler véritablement l'innovation en l'absence d'un marché lucratif pour les produits de l'innovation, une situation qui peut clairement se présenter dans le cas des produits principalement destinés aux marchés des pays en développement. Les effets des droits de propriété intellectuelle sur l'innovation peuvent aussi varier selon les phases successives d'un cycle d'innovation – de la recherche fondamentale jusqu'à la mise au point d'un nouveau médicament ou vaccin. Nous avons envisagé les répercussions de l'Accord sur les ADPIC, les flexibilités de l'Accord sur les ADPIC confirmées par la Déclaration de Doha et les effets des accords commerciaux bilatéraux et régionaux susceptibles d'affecter les objectifs de la santé publique.

S'il existe un cycle d'innovation dans les pays développés qui permet de fournir les soins de santé dont la population a besoin, c'est loin d'être le cas dans les pays en développement, en particulier pour les besoins des pauvres. Notre tâche a été d'envisager comment aborder ce problème.

Au cours des phases successives du cycle de l'innovation – de la recherche fondamentale à la découverte, à la mise au point et à la diffusion de nouveaux produits –, il a fallu tenir compte de la multiplicité des mécanismes financiers et des autres incitations, ainsi que des complexités scientifiques et institutionnelles de l'innovation biomédicale. A chaque phase, les droits de propriété

intellectuelle peuvent jouer un rôle plus ou moins important permettant de faciliter le cycle de l'innovation. D'autres incitations et mécanismes financiers permettant de favoriser la recherche et la mise au point de nouveaux produits sont également nécessaires de même que des mesures complémentaires permettant de promouvoir l'accès.

Malgré les progrès accomplis au cours des dix dernières années, illustrés par la formation de nombreux nouveaux partenariats public-privé et l'accroissement considérable du financement par les fondations et les gouvernements, la base reste fragile pour la poursuite des progrès concernant la mise au point de nouveaux produits dont les pays en développement ont besoin. Pour garantir des progrès durables et des médicaments, des vaccins et des produits diagnostiques qui parviennent à ceux qui en ont besoin, il faut accroître encore les efforts. Il faut faire beaucoup plus pour accroître durablement les fonds disponibles et promouvoir les effets de synergie entre les efforts des différents partenaires. C'est aux gouvernements qu'il incombe d'abord de mobiliser les fonds et de promouvoir les nouveaux mécanismes financiers et les nouveaux stimulants pour atteindre notre but commun.

L'OMS a délibérément constitué la Commission pour réunir un large éventail d'expériences, d'opinions et de disciplines scientifiques distinctes. Une condition préalable a été de déclarer les différents points de vue et de procéder à des échanges interdisciplinaires avant de pouvoir définir des dénominateurs communs. Nous nous sommes efforcés d'y parvenir par un processus élargi de consultation et de recherche.

La Commission a tenu sa première réunion à Genève en avril 2004. Des réunions se sont ensuite déroulées à Washington (octobre 2004), Rio de Janeiro et Brasília (février 2005) et Bruxelles (mars 2005) où il y a également eu des interactions intensives avec des parties intéressées. D'autres réunions ont été tenues à Genève (juin et septembre 2005 et janvier 2006).

Les membres de la Commission ont également rencontré des parties intéressées à Ottawa (octobre 2004), à Mexico et à New Delhi (novembre 2004), ainsi qu'à Johannesburg et Pretoria (mai 2005). J'ai aussi participé à un dialogue avec les dirigeants de l'industrie pharmaceutique lors du Forum économique mondial de Davos en janvier 2005.

Nous avons organisé une série d'ateliers ainsi qu'un forum à participation non limitée à l'OMS à Genève au début de l'été 2005. Notre site Web ainsi que le forum de discussion électronique qui lui est associé ont également permis de stimuler un débat et un dialogue constructifs. Nous avons reçu en outre près d'une cinquantaine de contributions de particuliers et d'organisations.

Nous avons fait faire 22 études pour déterminer l'état des connaissances et obtenir des données nouvelles nous permettant d'élargir quelque peu la base des connaissances sur la propriété intellectuelle et la santé. Toutefois, nous n'avions ni les moyens, ni le temps d'entreprendre des études approfondies alors que le domaine de la propriété intellectuelle évolue constamment de différentes manières, notamment à la suite de l'Accord sur les ADPIC, de la Déclaration de Doha et de nouveaux traités bilatéraux couvrant les droits de propriété intellectuelle. Ainsi, la base factuelle est nécessairement imparfaite, mais elle reflète l'état de nos connaissances en 2005.

Nous voudrions reconnaître la contribution de tous ceux qui ont enrichi le débat de la Commission ; elle est l'expression de leur engagement en faveur de la lutte contre les maladies qui touchent de façon disproportionnée les pays en développement. Il s'agit d'abord et avant tout de nos organismes parrai-

nants principaux, des Gouvernements de la Suisse et du Royaume-Uni, de la Fondation Ford et, bien entendu, de l'Organisation mondiale de la Santé.

Nos efforts sont désormais accomplis et le présent rapport en est le fruit. Tous les membres de la Commission ont pris jusqu'au bout une part active à la rédaction de ce rapport. Je crois qu'il s'agit d'un rapport substantiel. Inévitablement, il y a eu des compromis qui reflètent les différents courants d'opinion présents dans la Commission. Ce n'est pas surprenant puisque les membres de la Commission ont exercé et continuent d'exercer des responsabilités diverses dans différents domaines (industrie pharmaceutique, partenariats public-privé, départements et ministères, instituts de recherche, autorités de réglementation et médecine), certains d'entre nous auraient donc préféré mettre l'accent sur des points particuliers ou approfondir certaines analyses.

La Commission accepte le rapport qui constitue une contribution solide à la poursuite du dialogue international et aux progrès en vue des objectifs pour lesquels la Commission a été établie. Toutefois, Carlos Correa, Trevor Jones, Fabio Pammolli, Pakdee Pothisiri et Hiroko Yamane ont exprimé des préoccupations particulières qui sont brièvement exposées à la fin du rapport.

Notre propre expérience reflète une préoccupation plus générale : en recherchant un moyen d'aller de l'avant, il faut surmonter les différences concernant la voie à suivre. Je reste malgré tout persuadée que le moment est maintenant favorable pour agir et il y a urgence. Jamais auparavant n'avons-nous eu les mêmes atouts pour faire face aux problèmes de la santé publique des pays en développement et plus particulièrement des populations pauvres : meilleure sensibilisation internationale, possibilité d'un financement accru en faveur du développement, nouvelles percées scientifiques, nouvelles formes d'institutions, par exemple partenariats public-privé. Chacun de ces quatre éléments est indispensable et tous sont interdépendants. Si l'un des maillons de la chaîne faiblit, l'élan actuel qui reste insuffisant pourrait être brisé. C'est en espérant contribuer à cette synergie que nous soumettons notre rapport à l'Organisation mondiale de la Santé dont nous comptons qu'elle fera progresser le dossier.

Ruth Dreifuss

Présidente de la Commission

Le cycle de l'innovation en santé : comment en faire bénéficier les populations démunies

Introduction

Le monde affronte un dilemme crucial. Ces dernières années, le potentiel technologique et économique s'est accru à un rythme accéléré sur toute la planète, ce qui suppose une plus grande capacité à résoudre les problèmes de la pauvreté et de la maladie. Mais il y a eu dans le même temps une dégradation réelle de la situation sanitaire de nombreux pays en développement, en grande partie à cause du VIH/SIDA, mais aussi par suite de la recrudescence d'autres maladies infectieuses et de la charge croissante des maladies non transmissibles.

Depuis 25 ans, le rythme de l'évolution scientifique et technique s'est accéléré. Il y a à peine 25 ans, l'ordinateur personnel n'en était qu'à ses débuts, tout comme l'industrie des biotechnologies. La génomique sortait des limbes. Les progrès de la biotechnologie, étayés et rendus possibles par la révolution parallèle des techniques d'information numériques et par l'Internet, ont ouvert de formidables perspectives pour la promotion de la santé humaine.

Dans le monde entier, les politiques économiques ont évolué dans le sens de la libéralisation depuis 1980, et les institutions internationales (en particulier celles de Bretton Woods) ont intégré ce changement de théorie économique dans leur action de plaidoyer et leurs politiques en matière de prêts. Pendant cette même période, le monde a assisté à la chute du bloc soviétique de pays à économie centralisée et à la poursuite des politiques de libéralisation en Chine et en Inde, deux pays qui représentent les principales économies en développement de la planète. Ces événements continuent d'avoir des répercussions majeures sur la structure de l'économie mondiale.

C'est dans ce contexte que l'Organisation mondiale du Commerce (OMC) a été créée en 1995 dans le but de promouvoir la libéralisation des échanges commerciaux de biens et services. L'aspect qui nous intéresse particulièrement ici est l'application mondiale de normes minimales en matière de propriété intellectuelle dans le cadre de l'Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (Accord sur les ADPIC), une question qui est au centre de controverses, notamment eu égard à ses répercussions sur la santé publique. En raison de ces controverses, les gouvernements réunis à Doha en 2001 ont précisé certains aspects des rapports entre l'Accord sur les ADPIC et la santé publique dans la Déclaration sur l'Accord sur les ADPIC et la santé publique.

Santé, richesse et pauvreté

L'impact de ces tendances économiques et politiques sur la santé mondiale est complexe. S'il ne nous appartient pas ici d'examiner les rapports entre pauvreté et mondialisation, les faits permettant d'établir une corrélation entre la

pauvreté et une forte charge de morbidité sont plus que convaincants et se trouvent au cœur même des questions que nous nous proposons d'analyser. Pauvreté, charge de morbidité et capacité de recherche s'interpénètrent pour créer toute une série de problèmes mais aussi de chances pour les pays. La pauvreté a un impact sur le pouvoir d'achat, et l'insolvabilité des pauvres réduit la demande effective, ce qui limite à son tour l'intérêt des firmes travaillant dans un but lucratif.

Il ne faut pas sous-estimer la complexité des facteurs qui empêchent les pauvres de bénéficier des retombées, actuelles et futures, du progrès de la recherche en santé. En 2003, le nombre d'habitants des pays en développement avait atteint quelque 5,3 milliards – soit plus de 80% de la population mondiale chiffrée à près de 6,3 milliards (1). La Banque mondiale distingue, dans les pays en développement, les pays à faible revenu et les pays à revenu intermédiaire, étant entendu qu'en 2004 les pays à faible revenu avaient un revenu par habitant ne dépassant pas US \$825, les pays à revenu intermédiaire inférieur un revenu par habitant ne dépassant pas US \$3255 et les pays à revenu intermédiaire supérieur un revenu par habitant ne dépassant pas US \$10 065 (2). Ce sont là les définitions que nous utiliserons tout au long de ce rapport. Dans la catégorie des pays en développement, il existe donc de très grandes variations (plus de 1 à 10) dans le revenu moyen, et d'importantes différences de niveau socio-économique au sein même des pays. Cette hétérogénéité a d'importantes répercussions pour notre analyse, parce que non seulement les pays ne supportent pas la même charge de morbidité, mais aussi parce qu'ils disposent de ressources et de capacités très différentes pour y faire face.

Bien que la situation économique soit un déterminant très important de la situation sanitaire tant au plan international qu'à l'intérieur des pays, il serait erroné de se montrer trop déterministe. Des pays où le revenu par habitant est assez élevé ont parfois des indicateurs de santé (par exemple mortalité infantile ou longévité) moins bons que des pays qui se trouvent plus bas dans l'échelle des revenus. L'application de bonnes politiques en matière de soins de santé et d'autres déterminants d'un bon état de santé comme l'eau et l'assainissement peuvent faire une grande différence au niveau de la situation sanitaire, même lorsque le revenu par habitant est peu élevé. Comme le relève Marmot :

... il n'y a guère de corrélation entre le produit national brut (PNB) par habitant et l'espérance de vie. La Grèce, par exemple, avec un PNB à parité de pouvoir d'achat à peine supérieur à US \$17 000, affiche une espérance de vie de 78,1 années. Aux Etats-Unis d'Amérique, avec un PNB de plus de \$34 000, l'espérance de vie est de 76,9 ans. Le Costa Rica et Cuba sont deux pays dont le PNB est inférieur à \$10 000 mais où, cependant, l'espérance de vie est de 77,9 et 76,5 ans ... Il y a de nombreux exemples de populations relativement pauvres ayant des niveaux de revenu analogue mais dont la situation sanitaire est très différente. Le Kerala et la Chine sont réputés pour la bonne santé de leur population, malgré leur faible niveau de revenu. Les processus sociaux qui sont à l'origine de ce bon état de santé n'ont pas besoin d'attendre que se produise un changement de l'ordre mondial pour réduire la pauvreté dans les pays les plus démunis (3).

Evolution des tendances de la morbidité

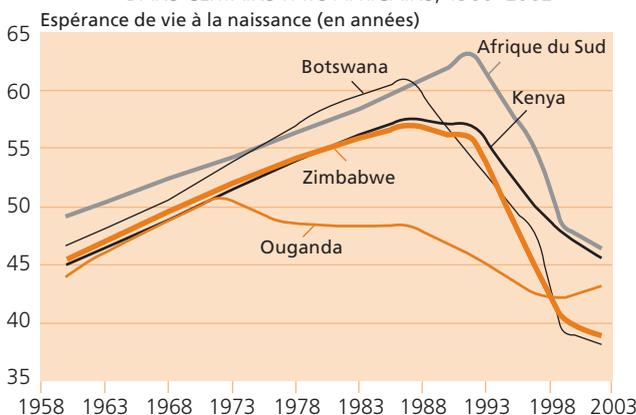
Parallèlement aux grandes mutations de l'économie mondiale et des technologies, nous avons vu arriver la pandémie de VIH/SIDA au début des années 1980, phénomène qui s'est accompagné d'une résurgence de la tuberculose et du paludisme dans le monde en développement depuis une vingtaine d'an-

nées. On peut bien sûr trouver de nombreux indicateurs de l'impact de ces tendances, mais aucun n'est plus parlant que le recul général de l'espérance de vie dans les pays gravement touchés qui, jusqu'à la fin des années 1980 ou au début des années 1990, se trouvaient sur une courbe ascendante (Figure 1.1). Ce sont surtout les pays d'Afrique et d'Europe orientale qui ont souffert de cette hausse de la mortalité parmi les adultes. La probabilité de mourir entre 15 et 60 ans en Afrique a augmenté depuis 1990 pour les hommes comme pour les femmes, en grande partie à cause du VIH/SIDA, alors que dans d'autres régions du monde (à part l'Europe orientale), les taux de mortalité ont continué à baisser sur le long terme.

Au niveau mondial, les maladies que l'on appelle maladies de la pauvreté (c'est-à-dire les maladies transmissibles, les pathologies maternelles et périnatales ainsi que les carences nutritionnelles) contribuent pour environ 50% à la charge de morbidité dans les pays en développement à faible revenu – soit près de dix fois plus que dans les pays développés. Les projections établies par l'OMS concernant la charge de morbidité d'ici 2015 montrent que le vieillissement de la population et d'autres facteurs vont renforcer l'importance des maladies non transmissibles sur toute la planète. Dans les pays en développement, la proportion des personnes âgées comme celle des cas de maladies non transmissibles augmentent plus rapidement que dans les pays développés. Les taux de mortalité par maladies non transmissibles vont rester beaucoup plus élevés dans les pays développés que dans les pays en développement dans un avenir prévisible, mais les maladies non transmissibles sont aujourd'hui la cause principale d'années de vie ajustées sur l'incapacité (DALY) perdues dans la plupart des régions en développement, à l'exception – notable – de l'Afrique (voir Tableau 1.1) (4). Cela veut dire que, contrairement aux pays développés, les pays en développement supportent de plus en plus un *double* fardeau de morbidité parce qu'au fléau persistant des maladies transmissibles, des pathologies maternelles et périnatales et des carences nutritionnelles viennent s'ajouter les traumatismes et les maladies non transmissibles.

En ce qui concerne les maladies transmissibles, leurs effets sont et vont rester beaucoup plus terribles – en termes de mortalité ou de DALY perdues par habitant – dans les pays en développement que dans les pays développés

FIGURE 1.1 ÉVOLUTION DE L'ESPÉRANCE DE VIE DANS CERTAINS PAYS AFRICAINS, 1960–2002



Source: Banque Mondiale, Indicateurs du développement dans le monde, 2004.

Source: référence (5) – reproduction autorisée.

TABLEAU 1.1 PROPORTION DES ANNÉES DE VIE AJUSTÉES SUR L'INCAPACITÉ (DALY) PERDUES, PAR GROUPE DE CAUSES, 2005 (EN% DU TOTAL DES DALY PERDUES)

CAUSE	REVENU ÉLEVÉ	FAIBLE REVENU	PAYS À FAIBLE REVENU ET À REVENU INTERMÉDIAIRE PAR RÉGION DE L'OMS ^a					
			AFRIQUE	AMÉRIQUES	ASIE DU SUD-EST	EUROPE	MÉDITERRANÉE ORIENTALE	PACIFIQUE OCCIDENTAL
Maladies transmissibles ^b	5,6	53,5	71,7	21,8	39,3	12,1	43,6	18,7
Maladies non transmissibles	85,7	35,0	19,2	62,4	47,1	71,5	43,3	67,0
Traumatismes	8,7	11,5	9,1	15,8	13,6	16,4	13,1	14,3

^a Pour plus de précisions sur la classification régionale de l'OMS, voir http://www3.who.int/whosis/member_states/member_states.cfm?path=whosis,inds,member_states,&language=english.

^b Y compris les pathologies maternelles et périnatales ainsi que les carences nutritionnelles.

Source : référence (4).

(Tableau 1.2). Il est toutefois prévu que la mortalité par maladies transmissibles dans les pays en développement reculera de 13 %, d'ici 2015, en dépit du VIH/SIDA. En partie à cause de ce phénomène, on prévoit que la mortalité par maladies non transmissibles dans les pays en développement va être d'ici 2015 deux fois plus élevée que la mortalité par maladies transmissibles.

Les facteurs régionaux sont eux aussi très importants. La charge proportionnelle représentée par les maladies infectieuses, conjuguées à la morbidité maternelle et périnatale et aux carences nutritionnelles, est sensiblement plus élevée en Afrique subsaharienne que dans les pays à faible revenu d'une façon générale, et ce en grande partie à cause de l'épidémie de VIH/SIDA qui sévit sur le continent africain. Certains groupes particuliers sont en outre très vulnérables à la maladie et au risque de décès. La réduction de la mortalité infantile et l'amélioration de la santé maternelle sont au cœur même des engagements pris au plus haut niveau à l'échelle mondiale à l'aube du nouveau Millénaire.

On dénombre chaque année 529 000 décès maternels, et pas moins de 3,3 millions d'enfants mort-nés ; 4 millions d'enfants perdent la vie dans les 28 jours qui suivent leur naissance et 6,6 millions d'autres meurent avant l'âge de cinq ans (10). A l'heure actuelle, 58 % des cas de paludisme surviennent parmi les 20 % de la population mondiale les plus pauvres – une proportion plus élevée que pour toute autre maladie d'importance majeure pour la santé publique dans les pays en développement – et, parmi les pauvres, ce sont de loin les enfants malades et les femmes enceintes qui sont les plus touchés (7). De même, alors que le rotavirus est l'organisme pathogène responsable de diarrhée le plus fréquent chez les enfants du monde entier, 82 % des décès dus à une infection à rotavirus surviennent dans les pays les plus pauvres (8). Par ailleurs, 80 % des cas de cancer du col de l'utérus concernent le monde en développement, où il est la principale cause de décès par cancer chez les femmes ; or, on estime qu'environ 5 % seulement des femmes des pays en développement ont subi au cours des cinq dernières années un examen de dépistage de la dysplasie cervicale, alors que la proportion est de 40 à 50 % pour les femmes des pays développés (9).

Il est dit en substance dans le *Rapport sur la santé dans le monde, 2005* :

TABLEAU 1.2 CHARGE DE MORBIDITÉ PAR GROUPE DE REVENU (POUR 1000 OU 100 000 HABITANTS)

CAUSE	PERSONNES, TOUS ÂGES			
	REVENU ÉLEVÉ 2005	REVENU ÉLEVÉ 2015	FAIBLE REVENU ET REVENU INTERMÉDIAIRE 2005	FAIBLE REVENU ET REVENU INTERMÉDIAIRE 2015
Population (en millions)	947	976	5495	6121
Total				
Décès ^a	859	918	912	903
DALY perdues ^b	126	124	248	232
Maladies transmissibles ^c				
Décès ^a	57	55	308	268
DALY perdues ^b	7	5	103	86
Maladies non transmissibles				
Décès ^a	753	812	515	545
DALY perdues ^b	108	109	113	115
Traumatismes				
Décès ^a	50	51	90	90
DALY perdues ^b	11	10	32	31

^a Pour 100 000 habitants.

^b Pour 1000 habitants.

^c Y compris les pathologies maternelles et périnatales et les carences nutritionnelles.

Source : référence (6).

4

Il ne fait aucun doute que nous disposons des connaissances techniques pour faire face à beaucoup, pour ne pas dire à la plupart, des problèmes et des risques qui sont déterminants pour la santé et la survie de la mère, du nouveau-né et du jeune enfant (10).

Même dans les pays riches, certains groupes sont manifestement défavorisés par rapport à d'autres ; ainsi, aux Etats-Unis, le diabète et ses complications touchent particulièrement les Américains d'origine africaine et hispanique : près de 12% des premiers et 14% des seconds sont atteints de diabète, soit plus du double de la prévalence enregistrée chez les Américains de souche européenne (11). Parmi les populations autochtones du monde entier, on enregistre également une très forte prévalence du diabète, ce qui est dû à la fois au mode de vie et à des facteurs génétiques (12, 13).

En résumé, l'impact des maladies non transmissibles sur les pays en développement n'a pas été suffisamment souligné. D'après les projections, ces maladies seront responsables en 2015 de deux fois plus de décès dans les pays en développement que les maladies transmissibles. Réduire la très forte incidence des maladies transmissibles dans les pays en développement est certes une priorité absolue, mais il est également important de trouver les moyens de faire face à la lourde charge que les maladies non transmissibles font peser sur ces pays. Les besoins sanitaires des pauvres et des groupes vulnérables, en particulier femmes et enfants, doivent rester prioritaires.

L'amélioration de la santé passe par bien des voies

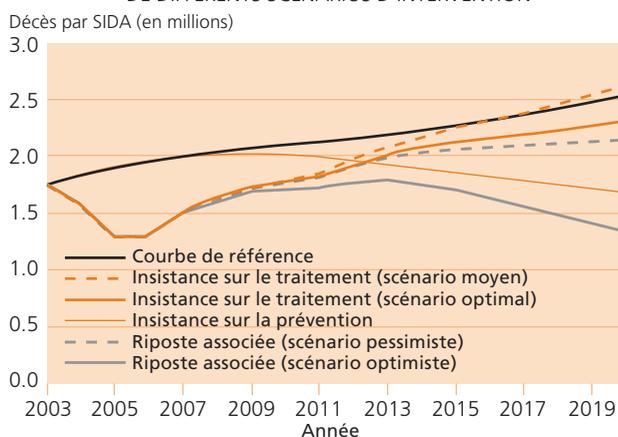
Dans le secteur de la santé, les objectifs fixés peuvent être atteints par divers moyens, qui ne s'excluent pas mutuellement :

- différentes formes de prévention, ce qui peut impliquer un choix entre diverses interventions biomédicales ;
- changements de comportement ou élimination d'un vecteur de maladie ;
- guérison avec les moyens thérapeutiques existants ;
- amélioration de l'état de santé avec les moyens thérapeutiques existants ;
- recherche d'une meilleure méthode de prévention, de diagnostic ou de traitement.

Pour obtenir des résultats durables dans la prise en charge et l'endiguement de la plupart des maladies, il faut adopter une stratégie associant prévention, diagnostic et traitement ainsi qu'une action de promotion de la santé et d'éducation sanitaire. En théorie, les incitations destinées à promouvoir l'innovation, notamment le financement de la recherche-développement (R&D), doivent mettre en balance l'opportunité d'une intensification de la R&D, qui serait le moyen le plus approprié et le plus rationnel d'obtenir des résultats sanitaires donnés (par exemple parce qu'il n'existe pas de traitements satisfaisants) et la nécessité d'investir davantage dans des systèmes de prévention ou de prestations (par exemple là où il existe des vaccins et des traitements efficaces, qui ne sont toutefois pas largement utilisés par ceux qui en ont besoin). Il faut par exemple trouver le juste équilibre entre traitement et prévention en ce qui concerne le VIH et le SIDA. La Figure 1.2 montre que, d'après les prévisions, le traitement antirétroviral permettra à lui seul de sauver de très nombreuses vies au cours des dix prochaines années mais qu'à long terme une riposte associant traitement et prévention sera la stratégie la plus efficace.

Le paludisme constitue un autre exemple. Les toutes premières campagnes d'éradication du paludisme ont associé avec succès des opérations de pulvérisation d'insecticide, l'élimination des gîtes larvaires de moustiques et le traitement de masse pour libérer 500 millions de personnes du risque de maladie

FIGURE 1.2 MORTALITÉ PAR VIH/SIDA PARMIS LES ADULTES EN AFRIQUE SUBSAHARIENNE, 2003-2020, EN FONCTION DE DIFFÉRENTS SCÉNARIOS D'INTERVENTION



Source: référence (15) – reproduction autorisée.

financement étant en réalité limitées, l'un des défis consiste à trouver le juste équilibre entre investir dans une meilleure utilisation des connaissances et des pratiques existantes et investir dans la recherche de solutions qui pourraient à l'avenir déboucher sur d'importantes interventions nouvelles – voire de véritables percées. Ce qui rend ce processus encore plus difficile, c'est la nécessité de prendre des décisions en matière de financement et de recherche face à d'énormes incertitudes, étant donné le caractère à haut risque de la R&D, bien avant de savoir comment se présentera le produit final.

Santé, développement et objectifs du millénaire pour le développement

Promouvoir l'amélioration de la santé ne se résume pas seulement à privilégier certaines cibles sanitaires en utilisant des interventions du secteur de la santé. Ainsi, par exemple, l'objectif consistant à assurer durablement de meilleures conditions environnementales a la même importance pour la santé et pour le recul des maladies d'origine hydrique. Selon les estimations de l'OMS, plus de 4% de la charge mondiale de morbidité peut être attribuée aux maladies diarrhéiques, qui touchent surtout les enfants, et 88% de ces cas de maladie sont dus à des carences au niveau de l'approvisionnement en eau, de la salubrité et de l'hygiène (16). Selon une estimation récente, la combustion du bois de chauffe en Afrique subsaharienne, outre qu'elle contribue au changement du climat, pourrait entraîner le décès prématuré de 8 millions d'enfants et de 2 millions de femmes d'ici 2030 (17).

Le fait est que les résultats obtenus en santé dépendent d'une multitude de facteurs qui ne relèvent pas tous du secteur de la santé. Dans les pays aujourd'hui développés, l'augmentation de l'espérance de vie a été attribuée à toute une série de facteurs : croissance économique et relèvement du niveau de vie ; répartition plus juste des revenus ; amélioration de la nutrition ; amélioration de l'éducation, de la salubrité et des conditions de logement ; enfin, adoption de mesures de santé publique et mise au point de médicaments (18, 19). Bien qu'il soit dans nos attributions de nous intéresser surtout à la disponibilité et à l'accessibilité financière de différents types d'interventions médicales, nous devons garder à l'esprit le fait que l'amélioration de la santé dépend aussi pour beaucoup de l'amélioration des autres déterminants de la santé et que, si l'on ne s'en préoccupe pas, les interventions médicales n'auront qu'un impact limité.

C'est donc à bon escient que l'OMS a établi parallèlement une Commission des Déterminants sociaux de la Santé qui s'occupera plus spécialement des mesures visant à réduire les inégalités sur le plan de la santé qui sont causées tant à l'intérieur des pays qu'entre les pays par des facteurs sociaux (3).

On peut donc dire que la réduction de la pauvreté en tant que telle est l'un des principaux moteurs de l'amélioration de la santé. Cependant, si la pauvreté prédispose l'être humain à la maladie, la maladie renforce à son tour la pauvreté. La fonction déterminante de la Commission Macroéconomie et Santé de l'OMS en 2001 a été de montrer qu'il était vital d'investir dans la recherche en santé et dans les soins de santé pour promouvoir le développement économique et social et faire reculer la pauvreté. Ce message a été renforcé par les conclusions récentes du projet du Millénaire des Nations Unies sur les mesures nécessaires pour concrétiser d'ici 2015 les objectifs du Millénaire pour le développement (OMD) (20). Promouvoir la santé et promouvoir le développement sont deux tâches complémentaires – l'une ne saurait aller sans l'autre. Les OMD, arrêtés lors d'une réunion des dirigeants mondiaux en 2000, représentent un engagement historique pour relever dans un laps de temps donné certains des principaux défis mondiaux du développement.

Plusieurs OMD ont plus particulièrement trait à la santé, notamment la réduction de deux tiers, entre 1990 et 2015, du taux de mortalité des enfants de moins de cinq ans (objectif 4, cible 5), la réduction de trois quarts, entre 1990 et 2015, du taux de mortalité maternelle (objectif 5, cible 6), d'ici à 2015 avoir stoppé la propagation du VIH/SIDA et commencé à inverser la tendance actuelle (objectif 6, cible 7), d'ici à 2015, avoir maîtrisé le paludisme et d'autres maladies, et avoir commencé à inverser la tendance actuelle (objectif 6, cible 8) et, en coopération avec l'industrie pharmaceutique, rendre les médicaments essentiels disponibles et abordables dans les pays en développement (objectif 8, cible 17) (21).

Mais d'autres objectifs ont aussi une incidence directe sur la tâche qui nous occupe. En particulier, l'objectif essentiel, à savoir réduire de moitié la proportion de la population vivant dans la pauvreté absolue ou souffrant de la faim (objectif 1, cibles 1 et 2), est déterminant pour l'amélioration de la situation sanitaire dans les pays en développement. Assurer l'éducation primaire pour tous (objectif 2) et éliminer les disparités entre les sexes dans l'enseignement (objectif 3, cible 4) sont eux aussi cruciaux pour améliorer la santé, en particulier celle des fillettes et des femmes. Bien évidemment, le fait d'assurer une amélioration durable de l'environnement, et en particulier de donner durablement accès à un approvisionnement en eau de boisson salubre et à des services d'assainissement de base ainsi qu'améliorer sensiblement la vie des habitants des taudis, est lui aussi directement lié au recul des maladies d'origine hydrique et d'autres maladies liées à la précarité des conditions de vie (objectif 7, cibles 10 et 11).

En outre, on retrouve dans le texte de la Déclaration du Millénaire un certain nombre des thèmes du présent rapport. Il convient en particulier de citer le cinquième paragraphe :

Nous sommes convaincus que le principal défi que nous devons relever aujourd'hui est de faire en sorte que la mondialisation devienne une force positive pour l'humanité tout entière. Car, si elle offre des possibilités immenses, à l'heure actuelle ses bienfaits sont très inégalement répartis, de même que les charges qu'elle impose. Nous reconnaissons que les pays en développement et les pays en transition doivent surmonter des difficultés particulières pour faire face à ce défi majeur. La mondialisation ne sera donc profitable à tous, de façon équitable, que si un effort important et

soutenu est consenti pour bâtir un avenir commun fondé sur la condition que nous partageons en tant qu'êtres humains, dans toute sa diversité. Cet effort doit produire des politiques et des mesures, à l'échelon mondial, qui correspondent aux besoins des pays en développement et des pays en transition et sont formulées et appliquées avec leur participation effective (22).

Jusqu'à présent, les progrès vers la réalisation des OMD sont très mitigés. En cette fin de 2005, le principal revers concerne l'objectif visant à interrompre la propagation du VIH/SIDA puis à inverser la tendance. Il y a désormais plus de 40 millions de cas dans le monde, et l'on enregistre chaque année plus de 3 millions de décès. En ce qui concerne l'interruption de la propagation de la tuberculose et le renversement de la tendance actuelle, les résultats ne sont guère plus encourageants, si ce n'est que l'Afrique du Nord, l'Asie de l'Ouest ainsi que l'Amérique latine et les Caraïbes sont dans l'ensemble sur la bonne voie. Mais il se produit encore chaque année environ 2 millions de décès par tuberculose, dans bien des cas en raison d'infections opportunistes chez des personnes touchées par le VIH/SIDA. Pour ce qui est du paludisme, il reste encore beaucoup à faire pour atteindre les cibles fixées, étant donné le développement de la résistance aux médicaments et d'autres facteurs. D'autre part, les progrès en vue de la réduction de la mortalité infantile, comme on l'a vu plus haut, sont eux aussi très mitigés. A part 14 pays où la tendance s'est inversée depuis 1990, on note une stagnation des taux de mortalité dans 29 pays. Dans l'ensemble, les progrès en vue de réduire des trois quarts la mortalité maternelle sont peu satisfaisants, notamment en Afrique subsaharienne, en Asie de l'Est et du Sud ainsi qu'en Océanie.

L'une des principales conclusions que l'on peut en tirer, c'est que l'innovation en ce qui concerne les « médicaments et d'autres produits » doit s'inscrire dans le cadre plus large d'une action intersectorielle pour améliorer la santé et le développement. De plus, les « autres produits » doivent inclure des méthodes améliorées de diagnostic et de prévention – y compris l'amélioration d'interventions existantes qui, bien que faisant peu appel à la technologie, ont fait leurs preuves et peuvent être appliquées à la solution de problèmes complexes de santé publique.

Tout en reconnaissant qu'il est important de faire reculer la pauvreté et de s'attaquer aux déterminants sociaux de la maladie, nous avons mis nécessairement l'accent sur le rôle particulier que peut jouer l'innovation en santé publique pour l'amélioration de la santé dans les pays en développement ainsi que sur les moyens de mobiliser le niveau et le dosage voulus de R&D pour répondre aux besoins des pays en développement. Avant tout, notons que l'innovation ne pourra jouer un rôle significatif que si nous trouvons des moyens de la rendre accessible physiquement et financièrement aux personnes démunies.

Un impératif moral

Même si une grande partie du présent rapport fait appel au langage de la science, de la médecine, de l'économie ou du droit, il ne faut pas oublier qu'il se pose au fond une question *morale*. Bien que nous ayons les moyens techniques de donner accès à des médicaments, des vaccins ou d'autres interventions capables de sauver la vie et qui sont largement disponibles dans le monde développé, des millions de gens, y compris des enfants, souffrent et meurent dans les pays en développement parce que ces moyens n'y sont ni disponibles ni accessibles. Les gouvernements du monde entier ont reconnu la force de cet argument moral, mais un fossé sépare encore l'intention de l'action. En 2000, à Okinawa, les dirigeants des pays du G8 ont déclaré en substance :

La santé est essentielle à la prospérité. Une bonne santé contribue directement à la croissance économique, tandis qu'une mauvaise santé favorise la pauvreté. Les maladies infectieuses et parasitaires, et surtout le VIH/SIDA, la tuberculose et le paludisme, ainsi que les maladies de l'enfance et les infections courantes menacent d'annuler les effets de dizaines d'années de développement et de priver toute une génération de l'espoir d'un avenir meilleur. C'est seulement par des actions soutenues et une coopération internationale cohérente destinées à mobiliser pleinement des ressources médicales, techniques et financières nouvelles ou existantes que nous parviendrons à renforcer les systèmes de soins et à aller au-delà des approches traditionnelles pour rompre le cercle vicieux de la maladie et de la pauvreté (23).

Une préoccupation majeure est celle de la pérennité, notamment en ce qui concerne les traitements de l'infection à VIH/SIDA. Maintenant qu'a été prise fort heureusement la décision de financer au niveau international le traitement du VIH/SIDA, il y a une obligation de maintenir le traitement dans le temps, par l'intermédiaire du Fonds mondial de lutte contre le SIDA, la tuberculose et le paludisme ainsi que d'autres initiatives comme le plan d'urgence du Président des Etats-Unis pour l'aide à la lutte contre le SIDA. Les donateurs s'engagent chaque année ou de façon ponctuelle à contribuer au Fonds mondial, alors que les bénéficiaires, aujourd'hui comme demain, auront un besoin vital d'antirétroviraux pendant des années voire des décennies. Les engagements financiers à court terme sont donc en porte-à-faux avec l'obligation morale de maintenir le traitement médicalement indispensable. Le Directeur du Fonds mondial a déclaré en 2005 :

La transposition des activités à plus large échelle met le monde devant des engagements très importants et moralement contraignants à long terme. Pour la première fois dans l'histoire du financement du développement, il n'est pas question de transférer de l'argent ici ou là au gré de « modes ». Nous avons face à nous des millions de gens qui devront prendre des antirétroviraux pour le restant de leurs jours. Interrompre le financement signifierait pour eux une mort certaine d'ici quelques semaines ou quelques mois (24).

Malgré l'accroissement des contributions versées récemment au Fonds mondial, les ressources disponibles restent encore bien en deçà de ce qui serait nécessaire pour répondre aux besoins de ceux qui doivent avoir accès aux traitements existants dans les pays en développement. Quant à la perspective d'une action internationale soutenue et cohérente, elle ne s'est pas encore vraiment matérialisée.

L'obligation morale est étayée par un impératif *juridique*. La plupart des gouvernements se sont engagés à agir pour assurer le respect de divers droits fondamentaux de la personne humaine. Ces droits ont une force qu'on ne peut sous-estimer ; la plupart des pays ont déjà reconnu la primauté des droits fondamentaux en signant et ratifiant les accords internationaux dans lesquels ces droits sont énoncés et beaucoup ont d'autre part inscrit des dispositions à cet effet dans leur constitution et leur législation (25). A cet égard, le droit pertinent reconnu dans le Pacte international relatif aux droits économiques, sociaux et culturels (article 12.1) est « le droit qu'à toute personne de jouir du meilleur état de santé physique et mental qu'elle soit capable d'atteindre » (26). Cela correspond à l'objectif premier énoncé dans la Constitution de l'OMS, à savoir « d'amener tous les peuples au niveau de santé le plus élevé possible » (27).

Les obligations des gouvernements ne sont pas censées relever de l'utopie. La notion de réalisation progressive est un aspect essentiel du discours sur

les droits sociaux et économiques puisqu'elle reconnaît les limites financières auxquelles sont inévitablement confrontés les gouvernements et d'autres acteurs. Cependant, elle impose aussi la tâche de progresser de manière aussi rapide et efficace que possible, par des mesures concrètes ciblées, en vue de la réalisation de ces droits (28). A tout le moins, les droits fondamentaux – et le droit à la santé en particulier – signifient que les Etats ont pour obligation d'envisager les répercussions sanitaires de leurs lignes d'action. Les politiques en matière de santé, tout comme celles qui ont trait notamment au commerce et à l'environnement, doivent être soumises à la même évaluation s'agissant de leur incidence sur le droit à la santé.

Dans son observation générale N° 14 sur l'article 12, le Comité des Droits économiques, sociaux et culturels a énuméré les obligations fondamentales, dont notamment la mise à disposition des innovations biomédicales essentielles (29). Toutefois, le Comité précise bien que le droit à la santé ne saurait se comprendre comme le droit d'être en bonne santé. Le droit à la santé suppose à la fois des libertés et des droits. Les libertés comprennent le droit de l'être humain de contrôler sa propre santé et son propre corps. D'autre part, les droits comprennent le droit d'accès à un système de protection de la santé qui garantisse à chacun, sur un pied d'égalité, la possibilité de jouir du meilleur état de santé possible. De plus, le Comité insiste sur le fait qu'il incombe tout particulièrement aux Etats et « aux autres intervenants en mesure d'apporter leur concours » de fournir l'assistance et la coopération internationales, notamment sur les plans économique et technique, nécessaires pour permettre aux pays en développement d'honorer les obligations énoncées dans le Pacte. Même si les observations générales du Comité n'ont pas force obligatoire, elles sont considérées comme des avis faisant autorité pour préciser la teneur des droits et des obligations énoncés dans le Pacte. Elles constituent donc une solide base d'argumentation pour faire valoir que l'accès aux traitements, aux moyens de prévention et aux outils diagnostiques essentiels est un droit qui impose des obligations particulières aux Etats. L'accès à ces produits est donc une composante essentielle et légitime du droit à la santé, tout comme le droit de bénéficier des retombées du progrès scientifique.

Le Pacte proclame d'autre part en son article 15 les droits et obligations suivants :

1. Les Etats Parties au présent Pacte reconnaissent à chacun le droit :
 - a. de participer à la vie culturelle ;
 - b. de bénéficier du progrès scientifique et de ses applications ;
 - c. de bénéficier de la protection des intérêts moraux et matériels découlant de toute production scientifique, littéraire ou artistique dont il est l'auteur.²

² Le 21 novembre 2005, le Comité des Droits économiques, sociaux et culturels, à sa trente-cinquième session, a précisé, au paragraphe 1 de son observation générale N° 17, que les droits reconnus dans cette disposition ne sont pas des droits de propriété intellectuelle : « Le droit de chacun de bénéficier de la protection des intérêts moraux et matériels découlant de toute production scientifique, littéraire ou artistique dont il est l'auteur tient à la dignité et à la valeur inhérentes à tous les êtres humains et fait donc partie des droits de l'homme. Ce fait distingue le paragraphe 1 c) de l'article 15 et d'autres droits de l'homme de la plupart des droits juridiques reconnus dans les régimes de propriété intellectuelle. Fondamentaux, inaliénables et universels, les droits de l'homme appartiennent à tous les individus et, dans certaines circonstances, à des groupes d'individus et à des communautés. Les droits de l'homme sont des droits fondamentaux, dans la mesure où ils sont inhérents à la personne en tant que telle, alors que les droits de propriété intellectuelle sont instrumentaux, en ce qu'ils sont des moyens – les moyens dont les Etats peuvent se servir pour promouvoir l'esprit d'innovation et de créativité, encourager la diffusion de productions créatives et innovantes, ainsi que le développement d'identités culturelles, et préserver l'intégrité des productions scientifiques, littéraires et artistiques, dans l'intérêt de la société dans son ensemble. » (30).

2. Les mesures que les Etats Parties au présent Pacte prendront en vue d'assurer le plein exercice de ce droit devront comprendre celles qui sont nécessaires pour assurer le maintien, le développement et la diffusion de la science et de la culture.
3. Les Etats Parties au présent Pacte s'engagent à respecter la liberté indispensable à la recherche scientifique et aux activités créatrices.
4. Les Etats Parties au présent Pacte reconnaissent les bienfaits qui doivent résulter de l'encouragement et du développement de la coopération et des contacts internationaux dans le domaine de la science et de la culture (26).

Aux fins du présent rapport, il se pose la question essentielle de la relation entre les politiques qui pourraient encourager des innovations biomédicales intéressant les pays en développement et l'aptitude des pays de fournir les produits de l'innovation qui contribueront à concrétiser le droit des peuples au niveau de santé le plus élevé possible.

Les gouvernements qui ont ratifié le Pacte ont le devoir de prendre des mesures concrètes pour assurer la réalisation du droit à la santé, dont un élément fondamental est l'accès aux innovations biomédicales. De plus, « les autres intervenants en mesure d'apporter leur concours », qu'ils appartiennent au secteur public ou au secteur privé, portent eux aussi une part de responsabilité dans la promotion du droit à la santé.

Cadre d'analyse

Un cadre d'analyse utile est fourni par l'observation générale N° 14 qui distingue quatre éléments interdépendants définissant, ensemble, ce que signifie le droit à la santé : disponibilité, acceptabilité, accessibilité et qualité (29). Selon ce cadre, les interventions devraient être :

- **disponibles en quantité suffisante.** En premier lieu, il faut que les types d'interventions voulus existent. S'ils n'existent pas, le principal problème est donc d'encourager l'innovation requise pour créer un produit répondant aux besoins identifiés. Lorsqu'il existe déjà une intervention appropriée mais qu'elle n'est pas encore disponible en quantité suffisante, la question peut être résolue par la recherche – par exemple en développant une version de synthèse de l'artémisinine, (médicament antipaludique) parce que le produit naturel n'existe qu'en quantité limitée. Autre cas de figure, une intervention existante peut être inadéquate, par exemple les traitements antituberculeux actuels qui durent six mois et sont très compliqués à appliquer, ou encore la prise des médicaments contre la maladie du sommeil. Autre situation, une intervention peut exiger surtout de bonnes stratégies d'achat des produits existants pour financer ou subventionner le développement à plus large échelle de la production, de la distribution et de la mise en place d'infrastructures efficaces de distribution ;
- **acceptables, tant du point de vue de leurs modalités d'utilisation que de leur pertinence par rapport aux facteurs culturels et autres.** Cela suppose de disposer des types de produits voulus, adaptés aux besoins techniques et sociaux particuliers du groupe visé. La connaissance est un élément essentiel pour mettre au point des interventions acceptables : connaissance des lacunes au niveau du savoir-faire scientifique et des issues cliniques, et connaissance des normes comportementales et culturelles en vigueur dans les communautés concernées. Pour acquérir ces connaissances, il faut faire des recherches spécifiques qui s'appuient souvent sur

des études classiques en épidémiologie ou en anthropologie sociale afin de pouvoir dresser un tableau indiquant non seulement l'ampleur de l'impact d'une maladie sur une communauté mais aussi les moyens de mieux faire accepter les interventions. L'éducation peut être importante si les interventions sont mal acceptées. La recherche sur les systèmes de santé a un rôle important à jouer à cet égard ; (31)

- **efficaces et de bonne qualité.** Cela suppose de disposer de normes appropriées pour expérimenter les nouveaux produits ainsi que d'incitations pour mener des essais cliniques dans les groupes de populations clés. Tester des produits sur des femmes enceintes et de très jeunes enfants, particulièrement dans les groupes pauvres et marginalisés, qui sont souvent les plus à risque, pose des problèmes éthiques et techniques tout particuliers. Dans le présent rapport, cette dimension est incluse dans l'analyse de l'acceptabilité (chapitre 4) ;
- **proposées au prix le plus bas possible pour garantir l'accès.** Cela veut dire qu'il faut non seulement financer la recherche, mais aussi garantir des prix abordables pour les médicaments et financer les achats. Le premier type de financement détermine les orientations de la recherche ; le VIH/SIDA, par exemple, a beaucoup bénéficié de la participation active d'institutions du secteur public dans la définition du programme de recherche concernant le développement de nouveaux produits. D'un autre côté, la R&D sur les maladies non transmissibles s'est généralement orientée sur des interventions adaptées à la situation des pays développés (qui disposent de ressources) plutôt que sur la mise au point d'interventions adaptées aux populations pauvres des pays en développement. Le financement – à l'autre bout de la chaîne – peut venir soutenir les efforts pour développer et fabriquer de nouveaux produits et assurer l'accès aux produits existants.

Ce schéma cerne le problème d'une façon qui fait ressortir les lacunes et problèmes spécifiques existant dans différents contextes et les solutions appropriées. De plus, il souligne dans quelle mesure les groupes vulnérables ou pauvres bénéficient des interventions. Il s'agit donc d'un schéma qui relie les produits aux aspects essentiels de la pauvreté et met en lumière les groupes auxquels s'intéresse principalement la Commission.

Ce que ce cadre montre en partie, c'est que l'« accès » à lui seul n'est pas un élément suffisant pour déterminer la mesure dans laquelle les interventions atteignent les groupes visés. Bien souvent, on utilise le mot « accès » dans un sens qui masque des problèmes fondamentalement différents, ce qui empêche d'appliquer les solutions voulues. Ce modèle offre un cadre utile pour l'analyse des problèmes et des possibilités de solution.

Définition du problème Les types de maladie

Il est nécessaire de délimiter le champ de compétences de la Commission en ce qui concerne les maladies qui « touchent de façon disproportionnée les pays en développement ». Dans son rapport, la Commission Macroéconomie et Santé distinguait trois grands types de maladie :

Les **maladies du type I** sévissent à la fois dans les pays riches et pauvres, qui comptent tous une nombreuse population vulnérable. On peut citer parmi les maladies transmissibles de ce type la rougeole, l'hépatite B et l'infection à *Haemophilus influenzae* type b (Hib) ; quant aux maladies non transmissibles, elles abondent (diabète, maladies cardio-vasculaires et maladies liées

au tabac) ... De nombreux vaccins ont été développés ces 20 dernières années contre des maladies du type I, mais en raison de leur coût ils n'ont pas été largement utilisés dans les pays pauvres.

Les *maladies du type II* sévissent à la fois dans les pays riches et pauvres, mais avec une majorité substantielle de cas dans les pays pauvres ... Le VIH/SIDA et la tuberculose sont des exemples de ces pathologies : elles sont toutes deux présentes dans les pays riches et pauvres, mais plus de 90% des cas se trouvent dans des pays pauvres ...

Les *maladies du type III* sont celles qui sévissent essentiellement ou exclusivement dans des pays en développement, comme la maladie du sommeil africaine (trypanosomiase) et la cécité des rivières africaine (onchocercose). La R&D consacrée à ces maladies est très limitée et elles ne font l'objet d'aucune activité industrielle de R&D dans les pays riches. Lorsque de nouvelles technologies apparaissent, elles sont généralement le fruit du hasard : c'est ainsi qu'un médicament vétérinaire développé par Merck (l'ivermectine) s'est révélé efficace contre l'onchocercose chez l'homme ... Les maladies du type II sont souvent appelées des *maladies négligées* et celles du type III des *maladies très négligées* (32).

Ce que les projections de l'OMS mentionnées plus haut impliquent, c'est que bon nombre des maladies classées par la Commission Macroéconomie et Santé comme appartenant au type I sont en train de prendre les caractéristiques des maladies du type II – c'est-à-dire qu'elles sévissent dans des pays développés, mais qu'elles commencent à toucher largement des pays en développement, notamment à cause du vieillissement rapide de la population, et parce que les interventions adaptées au contexte des pays développés ne sont pas forcément techniquement possibles ou abordables dans des pays en développement. Ainsi, alors même que le nombre de décès imputables aux cardiopathies a commencé à diminuer dans une grande partie du monde développé (mais pas en Europe orientale) ces 25 dernières années, ce n'est pas le cas dans les pays en développement. Il se peut que la plupart des maladies – c'est-à-dire des maladies appartenant aux trois types mentionnés plus haut – risquent de toucher de façon disproportionnée les pays en développement, à moins que des mesures soient prises pour les prévenir, les diagnostiquer ou les soigner selon des modalités adaptées au contexte de ces pays. De plus, il y a toute une gamme de pathologies concernant notamment la santé maternelle et infantile et la santé génésique, qui méritent une attention particulière dans l'optique des pays en développement parce que ce sont des causes importantes de morbidité et de mortalité chez les femmes et les enfants (voir Tableau 1.3).

Nous nous proposons d'analyser toute la gamme des maladies et affections qui frappent aujourd'hui les pays en développement, qu'elles appartiennent aux types I, II ou III, en nous attachant particulièrement à celles dont l'importance va s'accroître au cours des décennies à venir. Le critère doit être de choisir les maladies ou affections qui revêtent une importance pour la santé publique dans les pays en développement et pour lesquelles il n'existe pas de traitements *adaptés* à des contextes où les ressources manquent – soit parce qu'il n'existe pas de traitements du tout, soit parce que, s'ils existent, ils ne conviennent pas à des pays au système de soins précaire, ou bien ils sont inabordables. L'innovation ne doit pas se concentrer uniquement sur des maladies précises qui sévissent surtout dans les pays en développement, mais doit aussi viser à résoudre les problèmes de santé des pays en développement compte tenu de leur contexte.

TABLEAU 1.3 EXEMPLES DE L'ÉTAT ACTUEL DES CHOSES POUR LES INTERVENTIONS DIRIGÉES CONTRE LES MALADIES DES TYPES I, II ET III

	ACCESSIBILITÉ	ACCEPTABILITÉ	DISPONIBILITÉ	QUALITÉ
	<i>L'INTERVENTION EST-ELLE ABORDABLE ?</i>	<i>EST-ELLE BIEN ADAPTÉE AU CONTEXTE CLINIQUE ?</i>	<i>Y A-T-IL UNE INTERVENTION ? SI OUI, EST-ELLE À LA PORTÉE DES PAUVRES ?</i>	<i>EST-ELLE SÛRE ET EFFICACE ?</i>
TYPE I (CANCER DU COL DE L'UTÉRUS)	Au stade de cancer in situ, le cancer du col de l'utérus peut être soigné ; au stade invasif, lorsque le traitement chirurgical ou la radiothérapie n'est pas disponible, ce cancer a une issue mortelle. Cependant, le coût du test PAP et du traitement de l'état précancéreux, ainsi que celui de la maladie avancée (c'est-à-dire chirurgie et radiothérapie) est élevé, trop selon certains (33).	Le modèle occidental reposant sur un dépistage régulier chez toutes les femmes actives sexuellement, accompagné d'un suivi régulier et d'un traitement chez les femmes présentant ne serait-ce qu'une légère dysplasie, n'est pas adapté au contexte des pays en développement. Les programmes de tests PAP sont complexes et coûteux à gérer et n'ont pas réussi à atteindre beaucoup de femmes dans les pays où les systèmes et infrastructures de santé laissent à désirer. De plus, certains facteurs culturels expliquent que ces programmes échouent, par exemple à cause de l'ostracisme qui s'y attache (33).	80% des cas de cancer du col de l'utérus surviennent dans le monde en développement, où c'est la principale cause de décès par cancer chez les femmes. Il existe, outre le test PAP, un traitement pour les états précancéreux ainsi qu'un traitement chirurgical et une radiothérapie pour la maladie avancée ; un vaccin dirigé contre cette forme de cancer, <i>Cervarix</i> , fait actuellement l'objet d'essais cliniques. On estime toutefois qu'environ 5% seulement des femmes de pays en développement ont subi ces 5 dernières années un test destiné à dépister une éventuelle dysplasie du col utérin, alors que la proportion est de 40 à 50% chez les femmes des pays développés (9, 33).	Le dépistage à l'aide du test PAP, ainsi que le traitement des états précancéreux, a permis de faire reculer dans une proportion allant jusqu'à 90% la fréquence du cancer du col de l'utérus ainsi que la mortalité imputable à cette maladie dans certains pays développés (9, 33).
TYPE II (VIH/SIDA)	Le prix de la lamivudine, de la stavudine et de la névirapine est passé de plus de US \$10 000 par an à environ US \$182 par an pour les versions tant originale que générique de ces médicaments. Les antirétroviraux pédiatriques et de seconde intention restent plus coûteux (34, 36).	Il est absolument nécessaire de mettre au point une thérapie associée à dose fixe (en raison de sa facilité d'utilisation, des avantages du point de vue de la distribution et des effets sur l'observance du traitement) et d'adapter les médicaments pédiatriques. Les tests de diagnostic et les outils de surveillance actuels, tout comme les méthodes de diagnostic des infections opportunistes, sont relativement difficiles à utiliser là où les ressources manquent (34, 36).	Le traitement antirétroviral a permis de prolonger la vie des individus VIH-positifs dans les pays développés comme dans les pays en développement. Mais 15% seulement (970 000 sur 6,5 millions) des patients ayant besoin de ce traitement dans les pays en développement et les pays à économie en transition en bénéficient (34, 37).	A l'heure actuelle, la surveillance clinique des effets secondaires et des infections opportunistes est insuffisante. L'innocuité et l'efficacité des trithérapies associées pour la prévention de la transmission mère-enfant chez les femmes qui n'ont pas besoin d'antirétroviraux pour protéger leur propre santé n'ont pas été évaluées dans les contextes où les ressources manquent. On se préoccupe tout particulièrement du risque encouru par les femmes lorsqu'il n'est pas possible de contrôler de près l'éventuelle toxicité du traitement (34-39).
TYPE III (TRYPANOSOMIASE AFRICAINE HUMAINE)	Plusieurs firmes se sont engagées à fabriquer et donner des médicaments qui existent déjà pour le traitement de la trypanosomiase africaine humaine (maladie du sommeil) de 2001 à 2006. L'éflornithine est le seul médicament contre la trypanosomiase qui ait été mis au point ces 50 dernières années et il est beaucoup plus sûr que le mélarsoprol, un dérivé arsenical utilisé dans le traitement de la trypanosomiase ouest africaine. ^a (40).	Le dépistage est difficile, car il exige d'importantes ressources humaines, techniques et matérielles (échantillons de sang, prélèvement de liquide céphalo-rachidien, etc.). Le problème est aggravé par le fait que la maladie touche essentiellement des populations rurales pauvres qui n'ont guère accès à des établissements de santé. Il faut trouver de nouvelles épreuves de diagnostic précises et faciles à utiliser (notamment pour déterminer le stade de la maladie) ainsi que des médicaments qui puissent être administrés par voie orale (40, 41).	A l'heure actuelle, il n'existe ni vaccin, ni médicament pour prévenir l'infection. Il y a des médicaments pour le traitement de la maladie mais ils sont anciens, malaisés à administrer dans un contexte difficile et ne donnent pas toujours les résultats voulus. La trypanosomiase menace 60 millions de personnes, alors que quelque 4 millions seulement sont sous surveillance et environ 40 000 personnes seulement bénéficient d'un diagnostic et d'un traitement. On évalue à 300 000 le nombre de cas par an (40, 41, 42).	L'innocuité des médicaments utilisés à des fins thérapeutiques est un sujet sérieux de préoccupation. Par exemple, alors que la pentamidine (utilisée pour le traitement de la trypanosomiase ouest africaine) est la plupart du temps bien tolérée par les patients, le mélarsoprol (dernier dérivé arsenical, qui est actuellement le seul médicament existant pour soigner le stade avancé de la trypanosomiase) tue un patient sur 20 et a souvent des effets secondaires, notamment de graves séquelles neurologiques (40-42).

^a La production de ce médicament a cessé entre 1995 et 2000, pour reprendre lorsqu'une utilisation cosmétique a été découverte (élimination de la pilosité faciale).

Aspects économiques de l'innovation et de l'accès

Les ventes mondiales de produits pharmaceutiques sont totalement orientées vers les marchés des pays développés. Le Tableau 1.4 montre que les pays en développement, où vit plus de 80% de la population mondiale, ne représentent qu'environ 10% des ventes mondiales. Or, il faut noter qu'en volume, la part des pays en développement pourrait être beaucoup plus élevée puisque les médicaments coûtent en moyenne moins cher dans ces pays que dans les pays développés. Cependant, un aperçu général fait ressortir très clairement les différences extrêmes entre pays développés et pays en développement pour ce qui est de l'accès aux médicaments et autres produits de soins. Il est bon d'envisager ces questions dans deux perspectives : d'une part, l'absence de demande effective de produits et, d'autre part, l'absence d'offre.

**TABLEAU 1.4 MARCHÉ PHARMACEUTIQUE MONDIAL PAR RÉGION
(EN US \$ MILLIARDS, PRIX À LA PRODUCTION)**

RÉGION	2004	2005	PART DES VENTES MONDIALES EN 2005 (%)
Amérique du Nord	249,0	268,8	44,4
Europe	169,2	180,4	29,8
Japon	66,1	69,3	11,4
Océanie	7,1	7,7	1,3
CEI ^a	4,2	5,0	0,8
Asie du Sud-Est	25,3	28,8	4,6
Amérique latine	24,4	26,6	4,4
Sous-continent indien	6,6	7,2	1,2
Afrique	6,3	6,7	1,1
Moyen-Orient	4,7	4,9	0,8
Total – marché mondial	562,9	605,4	100,0

^a Communauté des Etats indépendants.

Source : référence (43).

Demande

Le problème fondamental est l'absence sur le marché de demande effective pour les produits nécessaires à la prévention, au traitement ou à la guérison des maladies qui touchent les populations pauvres des pays en développement. D'un autre côté, les faits montrent que ces populations ne bénéficient tout simplement pas des traitements dont elles auraient besoin en dépit d'une charge de morbidité beaucoup plus lourde. Cela indique d'autre part que les structures d'incitation existantes encouragent les firmes à investir essentiellement dans la mise au point de produits axés sur les populations dotées d'un pouvoir d'achat, principalement dans les pays développés.

Pour les maladies du type I, comme le diabète et le cancer, les firmes sont fortement incitées à investir dans la mise au point d'outils préventifs, diagnostiques et thérapeutiques axés sur l'Europe, les Etats-Unis d'Amérique et d'autres marchés de pays développés. Pour les habitants des pays en développement, l'un des principaux problèmes est le prix des médicaments et le coût général du traitement : les patients pauvres doivent souvent payer eux-mêmes et les gouvernements n'ont, généralement ni les ressources ni la volonté de prendre à leur charge, entièrement ou en partie, le coût des médicaments

essentiels dont ces patients ont besoin. Rien n'incite donc à investir dans la recherche d'interventions préventives, diagnostiques et curatives adaptées aux ressources et au contexte socio-économique des pays en développement.

Selon la Commission Macroéconomie et Santé, si on laisse jouer les forces du marché, les recherches seront insuffisantes sur les maladies du type II, comme le paludisme et la tuberculose, et, dans certains cas, la recherche n'est pas vraiment adaptée aux manifestations particulières de la maladie dans les pays en développement. Il n'en va pas ainsi lorsqu'il y a une forte demande de traitements et de vaccins dans les pays développés. Par exemple, il n'y aurait pas aujourd'hui d'antirétroviraux utilisables dans les pays en développement s'il n'y avait pas eu l'incitation suscitée par la demande des pays riches. Toutefois, cet argument ne s'applique pas au paludisme et à la tuberculose, pour lesquels la demande des pays riches est moins importante et concerne plus la prophylaxie que le traitement.

Il faut noter que la forme de la maladie ou le type d'agent pathogène est souvent différent dans les pays en développement et dans les pays développés (par exemple, des sous-types différents du VIH sont fréquents dans les pays en développement, et le système immunitaire peut réagir différemment aux vaccins antituberculeux) (44), de sorte que les solutions seront sans doute différentes pour les pays en développement. Dans le cas des antirétroviraux, il se peut que les associations appropriées actuellement disponibles couvrent ces différences, mais dans le cas des vaccins dont les pays en développement ont besoin, notamment contre le VIH/SIDA, les forces du marché n'ont généralement pas suffi pour stimuler la R&D. C'est pourquoi l'on a vu apparaître, ces dernières années, de nouvelles initiatives internationales visant à mettre au point des vaccins (et des traitements) répondant spécifiquement aux besoins des pays en développement. De plus, étant donné que la tuberculose et le VIH/SIDA coexistent très souvent chez le même patient, il faut trouver de nouveaux traitements antituberculeux pour tenir compte des interactions éventuelles avec les antirétroviraux.

Pour les maladies du type III, comme la dengue et la leishmaniose, où il n'existe pas de demande des pays riches, le problème de l'absence d'incitation à innover est particulièrement manifeste. Dans certains cas, comme pour l'ivermectine dirigée contre la cécité des rivières, le produit a été mis au point à l'origine pour répondre à une demande vétérinaire, et ce n'est que plus tard qu'il a permis de satisfaire une demande humaine. Comme on l'a vu plus haut, les traitements actuels, par exemple avec le mélarsoprol dirigé contre la maladie du sommeil, ont de graves effets secondaires. Le problème essentiel est que soit il n'existe pas du tout d'interventions cliniquement efficaces soit, lorsqu'elles existent, elles sont totalement inadaptées.

Pour les trois types de maladie, il faut trouver des moyens d'encourager la mise au point de technologies médicales adaptées au contexte des pays en développement. La mise au point des moyens diagnostiques, des vaccins et des traitements doit tenir compte des problèmes financiers que connaissent ces pays, des facteurs sociaux et culturels qui peuvent conditionner l'acceptabilité, ainsi que des effets de l'insuffisance des systèmes et des infrastructures pour la prestation des interventions. On estime par exemple que moins de 3% des personnes qui en auraient besoin dans les pays en développement disposent d'appareils auditifs, lesquels coûtent entre US \$200 et 500. La mise au point d'un appareil auditif satisfaisant et abordable serait une aide très précieuse pour les malentendants (45).

Là où le pouvoir d'achat est inexistant – au niveau de l'Etat ou du patient – le marché n'est pas un bon déterminant de la valeur. Il est donc vraisemblable

que peu de ressources seront consacrées à la mise au point de médicaments, de vaccins et de produits diagnostiques adaptés aux besoins des habitants des pays en développement parce que cette activité est en soi non rentable ou que le rapport entre l'investissement et le risque, par rapport au profit éventuel, n'est pas intéressant pour le secteur privé. Le marché et les incitations qui en sont le moteur, comme la protection par brevet, ne peuvent répondre à eux seuls aux besoins sanitaires des pays en développement, et c'est ce qui explique que de nouvelles initiatives aient vu le jour ces dernières années, comme les partenariats public/privé.

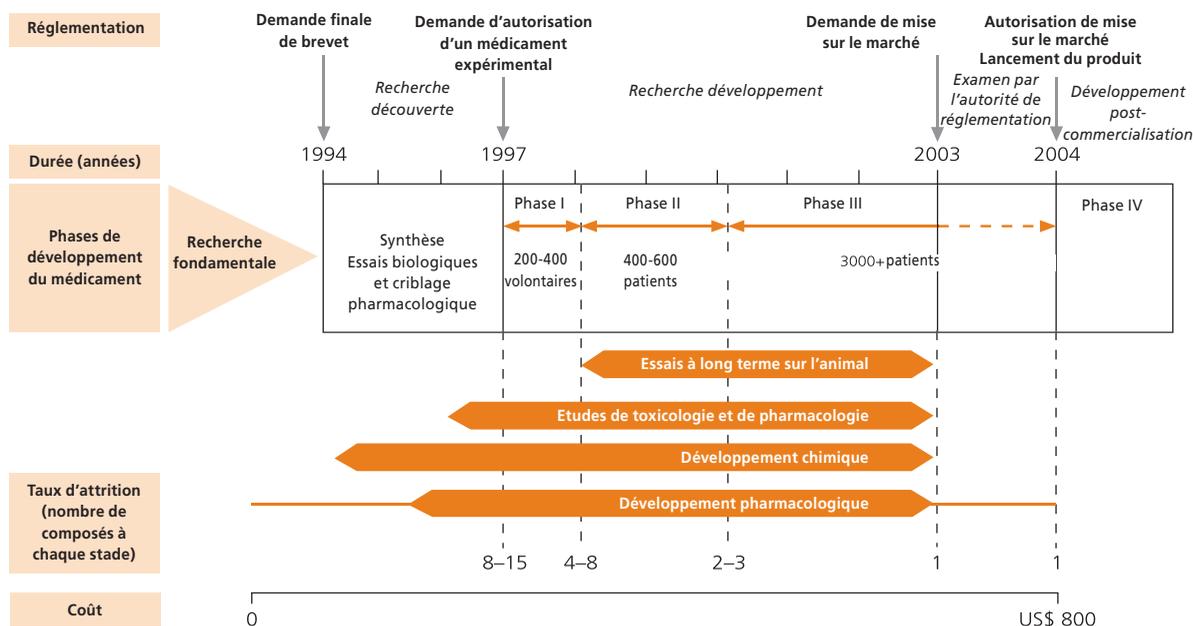
Offre

Dans l'industrie pharmaceutique, pour mettre au point des produits, l'on commence généralement par examiner les résultats de la recherche fondamentale qui sont en grande partie le fait des instituts de recherche du secteur public et des universités, cette phase étant suivie de la synthèse, du criblage et de l'essai des composés possibles ayant un effet thérapeutique (phase de « découverte »). Pour un composé prometteur, il vient ensuite une période de développement chimique et pharmaceutique plus poussé, qui comprend des essais destinés à déterminer une éventuelle toxicité pour les organes humains et savoir comment le produit est absorbé et métabolisé par l'organisme. Des tests approfondis sont également nécessaires sur des sujets humains (phase de « développement »). Si tous ces essais donnent de bons résultats et si le produit satisfait aux normes fixées par l'autorité chargée de la réglementation (c'est-à-dire qu'il est sûr, efficace et de bonne qualité), il peut alors être mis à la disposition des patients (phase de « distribution »). A chaque stade se produit une certaine perte, de sorte que seule une petite proportion des composés examinés lors de la phase de découverte parvient à la phase de distribution. Même après la distribution, il faudra peut-être mener d'autres essais à diverses fins, notamment élargir l'utilisation d'un produit à de nouvelles indications ou déterminer des effets secondaires plus rares qui n'apparaîtront peut-être que lorsque le produit sera très largement utilisé.

La découverte et la mise au point de médicaments constituent ainsi une opération complexe, coûteuse et qui exige beaucoup de temps. D'après des chiffres largement cités concernant un échantillon de médicaments produits par l'industrie, la mise au point d'un nouveau médicament coûterait en moyenne US \$800 millions, voire beaucoup plus (46). Ces chiffres englobent toutefois le coût du succès et de l'échec, ainsi que le coût du capital et ils ont été contestés sur des bases méthodologiques et parce que les données brutes permettant une vérification indépendante n'ont pas été fournies (47). La Figure 1.3 ci-dessous, fournie par le Centre for Medicines Research International Ltd (CMRI) et fondée sur des données recueillies par lui auprès de l'industrie, donne une vision schématique du processus de développement à un moment donné, du point de vue de l'industrie.

Les coûts directs de développement d'un produit donné sont cependant bien moins élevés, leur importance variant selon le domaine thérapeutique, la zone géographique visée et la réglementation. C'est notamment le cas des produits mis au point dans le cadre d'un partenariat public/privé, comme on le verra au chapitre 3. Les faits indiquent que ceux-ci pourraient être en mesure de développer des produits à un coût nettement inférieur à celui de l'industrie pharmaceutique, en partie à cause de la nature des maladies concernées et des investissements préalablement réalisés dans la recherche ou la découverte par des universités, par des instituts de recherche du secteur public et par l'industrie pharmaceutique.

FIGURE 1.3 LA DÉCOUVERTE ET LA MISE AU POINT D'UN NOUVEAU MÉDICAMENT DU POINT DE VUE DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE



© Centre for Medicine Research International Ltd.

Source : référence (60) – reproduction autorisée.

Quel que soit le coût exact, il faut réfléchir très sérieusement aux moyens de réduire les coûts, pour que ces produits puissent être disponibles et abordables dans les pays en développement. Cela veut dire notamment qu'il faut examiner de près le processus de développement des produits, les diverses incitations apportées par le marché ou par les pouvoirs publics, ainsi que l'évolution de la structure de l'industrie. Si l'on ne fait pas tout ce qui est possible pour réduire le coût du développement des produits, il y a peu de chances que ceux-ci soient accessibles à la majorité des gens dans les pays en développement. Il importe aussi que les politiques fassent en sorte que les réductions des coûts se traduisent par des réductions des prix dont profitent les patients.

Malgré des coûts et des risques élevés, entre 1995 et 2002, l'industrie pharmaceutique était la branche industrielle la plus rentable aux Etats-Unis sur la base du bénéfice médian net après impôt en pourcentage des recettes. En 2003, elle a connu un recul, tombant au troisième rang après l'exploitation minière, la production de pétrole brut et le secteur bancaire commercial, mais elle est toutefois restée rentable avec une marge de 14% trois fois plus élevée que la médiane pour les 500 entreprises énumérées dans la revue *Fortune* cette même année (49). Un rapport de l'Office of Technology Assessment des Etats-Unis (50) de 1993 contient un examen des coûts, des risques et des avantages de la R&D pharmaceutique qui continue de faire autorité, ainsi qu'un examen de la littérature. De notre point de vue, une question importante tient au fait que les mécanismes et les stimulants du marché, ainsi que les décisions des sociétés concernant l'allocation des fonds ont pour résultat d'acheminer des ressources insuffisantes aux activités de R&D spécifiquement axées sur les besoins des pays en développement.

Etant donné que le marché ne peut susciter des investissements suffisants dans la mise au point des produits dont ont besoin les pays en développement il faut adopter d'autres mesures pour favoriser l'innovation nécessaire. Même si le secteur pharmaceutique industriel reste un partenaire important des initiatives public/privé, dans la pratique de nombreuses actions de collaboration sont menées avec de petites entreprises de biotechnologie ou de production pharmaceutique, des instituts de recherche du secteur public ou des universités, des organisations de recherche travaillant sous contrat et des partenaires de pays en développement du secteur public ou privé (48). De même que l'industrie pharmaceutique cherche à réduire ses coûts en resserrant les partenariats avec ces autres acteurs industriels, les partenariats public/privé sont peut-être en train de montrer la voie en ce qui concerne l'adoption d'un nouveau modèle industriel. Toutefois, ils se trouvent encore à un stade expérimental où leur pérennité n'est pas encore assurée. Pour résoudre les problèmes que pose l'absence d'innovation sur les maladies des pauvres, il faut que les pouvoirs publics eux-mêmes s'impliquent davantage dans la recherche et l'application de solutions.

La création d'une offre satisfaisante est conditionnée par deux facteurs au moins : l'amélioration de l'efficacité du développement des produits et l'amélioration de son orientation – c'est-à-dire son orientation vers les biens sociaux, et non pas seulement vers les produits rentables. D'un côté, pour obtenir plus rapidement et moins cher de meilleurs produits, il faut réduire le coût et la durée du développement des produits. De l'autre, il faut encourager une offre durable dans les secteurs où le marché n'a pas réussi à le faire. Il existe déjà des initiatives qui se proposent de relever les défis pour la tuberculose, le paludisme et le VIH/SIDA, trois maladies qui, à elles toutes, touchent des millions de gens dans le monde, particulièrement dans les pays en développement. Or, il n'existe rien pour l'instant qui puisse apporter aux pays en développement des outils nouveaux ou des outils adaptés à l'autre volet de leur double charge de morbidité – à savoir les maladies non transmissibles chroniques comme le cancer, le diabète ou les maladies cardio-vasculaires qui, dans de nombreux pays, se conjuguent aux maladies de la pauvreté pour paralyser des systèmes de santé déjà à la limite de leurs capacités.

Le problème économique est l'absence de demande effective pour les produits sanitaires dont ont besoin les pays en développement. Cela veut dire que le marché ne parvient pas à encourager le développement et l'offre de ces biens ou leur adaptation au contexte des pays en développement. Il appartient aux pouvoirs publics de trouver des solutions à ce problème.

Le rôle des brevets

Depuis toujours, la protection par brevet a été créditée de diverses fonctions, dont la plus largement reconnue est la **fonction d'incitation**. Celle-ci s'appuie sur l'hypothèse selon laquelle, en l'absence de protection par brevet, les inventeurs ne pourraient s'approprier les bénéfices de leurs créations intellectuelles, ce qui aurait des conséquences négatives du point de vue des incitations à innover pour l'ensemble de la société. On innoverait alors moins que ce que souhaite la société. Celle-ci est donc prête à accorder, pour une période limitée, un monopole sur de nouvelles inventions, étant entendu que les hausses de prix qu'entraîne l'octroi de ce monopole pour le consommateur, sont plus que compensées par les avantages de l'innovation (51-53).

La justification des brevets repose sur le postulat implicite qu'ils s'appliquent à un contexte économique et technologique où ils peuvent susciter

l'innovation, essentiellement dans le secteur privé. Mais la validité de ce postulat dépend du contexte, par exemple de la nature de l'industrie visée (54). Il est peut-être applicable d'une manière générale dans les pays développés et dans quelques pays en développement qui possèdent les capitaux et la capacité d'innovation nécessaires mais ce n'est certainement pas le cas des pays en développement qui n'ont ni l'infrastructure scientifique et technologique requise ni un secteur privé capable d'innover. Cela suppose aussi que l'ensemble de la société sera en mesure de bénéficier de l'innovation présente et future. Mais, là où la plupart des consommateurs des produits sanitaires sont pauvres, comme c'est le cas pour la grande majorité des pays en développement, les coûts du monopole associé aux brevets peuvent limiter l'accessibilité financière des produits brevetés dont ont besoin les pauvres en l'absence d'autres mesures visant à réduire les prix ou à accroître le financement. Dans l'ensemble, l'effet d'un régime de protection de la propriété intellectuelle dépend du contexte – dans un pays comme l'Inde, il peut être différent de ce qu'il est en Thaïlande ou au Ghana.

La deuxième fonction que peuvent avoir les brevets est la **fonction de transaction**. Certains affirment que la protection par brevet est un préalable nécessaire dans certains cas à l'émergence de marchés pour la technologie et de fournisseurs de technologies spécialisées. Ce n'est pas toujours le cas puisqu'il existe d'autres mécanismes (comme le délai de gestation et les avantages sur la courbe d'apprentissage) qui, dans certains secteurs, sont plus intéressants que les brevets. On considère souvent que l'existence d'une protection par brevet pour les produits issus d'une entreprise de recherche concertée est un facteur qui facilite la collaboration interentreprises de R&D (c'est-à-dire lorsqu'une entreprise concède une licence sur une invention brevetée à une autre entreprise plus en mesure de la mettre sur le marché). Dans la pratique, la fonction d'incitation et la fonction de transaction sont interdépendantes. Les brevets peuvent faciliter la répartition des bénéfices entre ceux qui contribuent à une ligne particulière de recherche, ce qui a des conséquences sur le niveau des incitations disponibles pour les inventeurs ultérieurs. L'attribution de droits de brevet peut empêcher les doubles emplois en matière d'innovation tout en préservant, dans certains cas, des incitations suffisantes pour d'autres développements de produits sous le contrôle du titulaire du brevet. Certaines études ont démontré qu'une protection forte et étendue, surtout vers le début de la recherche en amont, peut aussi freiner l'innovation en aval et l'innovation de suivi par les inventeurs ultérieurs, ce qui ferait obstacle au progrès technologique. Ce point est abordé de façon plus approfondie dans le chapitre 2 (55).

Mais les brevets ont aussi une **fonction de divulgation**. La divulgation de renseignements techniques qui resteraient autrement secrets est un aspect important de toute activité de R&D scientifique et constitue le pendant de la protection juridique dans une transaction entre l'inventeur et la société. Il faut que l'information divulguée dans les spécifications relatives au brevet permette à un spécialiste de reproduire l'invention. Dans la pratique, il faut aussi pour cela des compétences spécialisées, un savoir-faire et certaines techniques. Des limitations dans la procédure d'examen des brevets et la qualité de la divulgation par celui qui demande le brevet peuvent, dans certains cas, empêcher de reproduire l'invention.

Enfin, les brevets sont intéressants en raison de leur **fonction de signalisation**. La détention d'un brevet peut servir à signaler les capacités d'innovation d'une entreprise et la mettre mieux en mesure de mobiliser les capitaux nécessaires, en particulier par le biais de sociétés de capital-risque. Cette fonction s'est révélée particulièrement cruciale dans le secteur des bio-

technologies, où les jeunes entreprises comptent sur leur capital intellectuel protégé pour lever des fonds.

Les lois sur les brevets sont par nature des lois nationales et leur application reflète la situation et les besoins nationaux. La situation peut évoluer, notamment du point de vue économique et technologique, ce qui pourra nécessiter une adaptation du système existant. Le fonctionnement du régime des brevets a fait l'objet de plusieurs études. Ainsi de récents travaux universitaires aux Etats-Unis et des rapports de la Federal Trade Commission et de la National Academy of Sciences ont examiné différents modes de fonctionnement du régime des brevets dans ce pays (56, 57, 67). En partie à la suite de ces études et de pressions de différents secteurs de l'industrie, un projet de loi a été soumis au Congrès en vue de faire appliquer diverses réformes du système aux Etats-Unis (58).

Le système des brevets est mis à rude épreuve dans certains pays, notamment lorsqu'il s'agit de s'adapter à de nouvelles technologies comme les biotechnologies. Le faible niveau des normes de brevetabilité appliquées dans certains pays ainsi que des lacunes du processus d'examen des brevets expliquent la prolifération de brevets de piètre qualité ou de validité douteuse.³

En ce qui concerne la présente étude, une des questions fondamentales est de savoir si ou dans quelle mesure le système des brevets parvient à encourager l'innovation dans l'industrie biotechnologique et pharmaceutique.

Pour les pays en développement qui sont Membres de l'OMC, l'Accord sur les ADPIC énonce désormais un ensemble de normes minimales de protection de la propriété intellectuelle, même si les pays les moins avancés (PMA) ont la possibilité d'en différer l'application (au moins jusqu'en 2016 dans le secteur pharmaceutique). L'effet de l'application de cet Accord dans les pays en développement, notamment en ce qui concerne l'accès aux médicaments, est controversé.

L'Accord sur les ADPIC confère aux pays une très grande latitude quant aux modalités d'application de leur législation en matière de brevets, sous réserve qu'ils respectent ses normes minimales, y compris les critères de brevetabilité énoncés dans l'Accord. Les coûts et avantages des brevets n'étant pas toujours également répartis entre pays, compte tenu de leurs niveaux de développement et leurs capacités scientifiques et techniques respectifs, les pays peuvent concevoir leur système de brevets de façon à trouver un équilibre optimal, compte tenu de leur contexte, entre avantages et coûts. Ainsi, les pays en développement peuvent déterminer eux-mêmes la définition d'une invention, les critères à appliquer pour juger de la brevetabilité, les droits conférés aux titulaires des brevets et les exceptions autorisées à la brevetabilité, pour autant que les dispositions des articles pertinents de l'Accord sur les ADPIC soient respectées (pour les Membres de l'OMC). En vertu de cet Accord, ils peuvent exclure de la brevetabilité, s'ils le souhaitent, les méthodes thérapeutiques appliquées au traitement de l'être humain et de nouvelles indications de produits connus qui ont valeur de méthode thérapeutique. Comme cela a également été reconnu dans la Déclaration de Doha, ils peuvent – pour diverses raisons – prévoir des mesures telles que les importations parallèles, l'utilisation publique et la concession de licences obligatoires. On assiste toutefois à une situation nouvelle avec un nombre croissant d'accords bilatéraux et d'accords de libre-échange comprenant des normes de protection plus élevées qui réduisent ces marges de manœuvre.

³ Les conséquences éventuelles sur les brevets pharmaceutiques sont examinées de manière plus approfondie au chapitre 4.

A cet égard, plusieurs résolutions adoptées par les Etats Membres de l'OMS en 2003 et 2004 ont souligné l'importance des marges de manœuvre prévues par l'Accord sur les ADPIC. Dans une résolution adoptée en 2004, l'Assemblée mondiale de la Santé invitait instamment les Etats Membres :

... à tenir compte, dans les accords commerciaux internationaux, des marges de manœuvre prévues dans l'Accord sur les ADPIC et reconnues par la Déclaration sur l'Accord sur les ADPIC et la santé publique, adoptée à la Conférence ministérielle de l'OMC (Doha, 2001) (66).

Dans le contexte qui nous intéresse, l'un des points à noter est que les brevets ne constituent pas un facteur pertinent ni un moyen de stimuler la R&D et d'amener de nouveaux produits sur le marché là où le pouvoir d'achat est très faible, comme c'est le cas des pays en développement où des maladies touchent des millions de gens pauvres. De plus, parce que, dans ces pays, la plupart des pauvres doivent payer les traitements avec le minimum de revenus dont ils disposent, contrairement à ce qui se passe dans la plupart des pays développés, où l'Etat ainsi que des régimes privés ou publics d'assurance-maladie jouent un rôle majeur, il faut envisager soigneusement les répercussions que peuvent avoir les brevets ou d'autres mesures sur les prix payés par les consommateurs.

Les droits de propriété intellectuelle et les brevets interagissent selon des modalités assez complexes avec d'autres politiques, aux plans tant national qu'international. Alors que les politiques relatives aux droits de propriété intellectuelle revêtent un caractère national, elles ont des retombées internationales qui sont aujourd'hui évidentes dans l'Accord sur les ADPIC ainsi que dans de nombreux autres accords commerciaux bilatéraux et multilatéraux. Au niveau national, l'impact des droits de propriété intellectuelle peut être conditionné par de nombreuses autres politiques, notamment celles qui ont trait à la concurrence, aux prix des produits pharmaceutiques ou aux achats publics, etc.

Les droits de propriété intellectuelle ont un rôle important à jouer pour encourager l'innovation concernant les médicaments et autres produits de soins dans les pays disposant de capacités financières et technologiques et pour des produits pour lesquels des marchés générateurs de profit existent. Dans les pays en développement, le fait qu'il soit possible d'obtenir un brevet peut n'apporter qu'une contribution faible ou nulle si le marché est trop restreint ou la capacité scientifique et technologique insuffisante. En l'absence de prix différenciés et réduits, les brevets peuvent contribuer à la hausse du prix des médicaments dont ont besoin les pauvres de ces pays. Si l'équilibre coûts-avantages des brevets varie d'un pays à l'autre, en fonction du niveau de développement et de l'infrastructure scientifique et technologique, la souplesse inhérente à l'Accord sur les ADPIC permet aux pays de trouver un équilibre qui tienne mieux compte de la situation de chaque pays.

Le cycle de l'innovation

Le modèle industriel, reproduit plus haut à la Figure 1.3, ne met pas l'accent sur le lien entre la recherche fondamentale et la mise au point de vaccins et de médicaments utiles à la santé humaine. Le processus de découverte et de développement ne comporte pas seulement des volets scientifiques et techniques. Pour que l'ensemble débouche sur la distribution des produits dont ont besoin les patients pauvres des pays en développement à des prix éventuellement abordables, il faut que soient réunis différents facteurs politiques, économiques, sociaux et culturels.

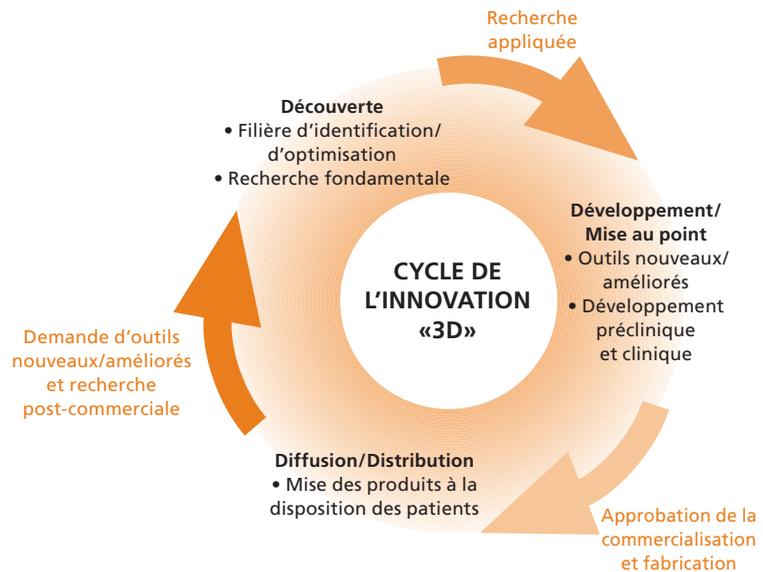
Nous préférons donc envisager l'innovation comme un cycle. Ce cycle,⁴ qui apparaît dans la Figure 1.4, correspond à un schéma idéal qui s'applique essentiellement aux pays développés et aux maladies qui y sont les plus fréquentes, avec une demande qui coïncide très étroitement avec les besoins sanitaires de la population. Pour des maladies comme le cancer ou l'asthme, les améliorations progressives sont courantes et les firmes sont quasiment sûres que les dispensateurs de soins et les patients vont acheter leurs produits. Telle est l'incitation économique et financière de base de l'innovation. Quels que soient les problèmes rencontrés dans le cycle de l'innovation, soit sur le plan technique soit au niveau politique (nous allons les examiner dans les chapitres suivants), ce cycle fonctionne pour les pays développés et entretient un processus d'innovation médicale axée sur l'amélioration de la santé publique.

Pour les pays en développement, où la demande est faible, contrairement aux besoins, il n'y a guère d'incitation à mettre au point des interventions nouvelles ou à les modifier en fonction de la charge de morbidité et du contexte du pays. Cette réalité économique induit une rupture dans le cycle de l'innovation : soit il n'existe pas de produits soit, s'ils existent, très peu d'efforts sont déployés au niveau mondial pour les rendre plus efficaces et plus abordables pour les populations pauvres. D'une façon générale, le cycle de l'innovation ne fonctionne pas bien ou même ne fonctionne pas du tout pour la plupart des pays en développement.

Pour que le cycle de l'innovation fonctionne dans les pays en développement, il faut améliorer l'efficacité du processus d'innovation en s'attaquant aux problèmes tant techniques que politiques à chaque étape du cycle (découverte, développement et distribution). Des questions spéciales se posent à l'interface des différentes étapes du processus de même qu'à l'intérieur de chaque étape.

Par exemple, l'amélioration des outils de recherche et des technologies de base pourrait contribuer pour beaucoup à rationaliser l'innovation, sur la voie de la découverte et au cœur même de cette étape. Bon nombre des approches utilisées à l'étape de développement n'ont pas vraiment changé depuis des décennies. Le cadre réglementaire pose des problèmes particuliers au niveau du processus de développement et de la distribution. L'objet de notre étude est de trouver des moyens de mieux faire fonctionner le cycle de l'innovation

FIGURE 1.4 LE CYCLE «TRIDIMENSIONNEL» DE L'INNOVATION



⁴ L'Institut national du Cancer des Etats-Unis a mis au point un modèle analogue qu'il appelle la chaîne découverte-développement-distribution. Selon lui, « le processus de recherche couvre tout en ensemble, depuis la découverte de connaissances nouvelles sur le processus cancéreux, en passant par le développement de nouvelles interventions, jusqu'à la distribution finale d'interventions nouvelles, plus efficaces et plus sûres, à tous ceux qui en ont besoin » (61).

pour mettre au point et fournir médicaments et autres produits de soins dont ont besoin les populations pauvres des pays en développement.

Telle que nous envisageons l'innovation, il s'agit d'un cycle comportant trois grandes étapes interdépendantes (découverte, développement et distribution), contrairement à la conception linéaire de l'innovation qui débouche sur le lancement d'un nouveau produit. Dans le cycle de l'innovation, les besoins de santé publique créent une demande de produits d'un type particulier, adaptés au contexte médical, pratique ou social particulier du groupe concerné, et suscitent les efforts pour mettre au point des produits nouveaux ou améliorés.

La tâche principale de la Commission est donc d'examiner les mesures qu'il conviendrait de prendre aux différentes étapes du cycle de l'innovation pour favoriser les innovations durables dont ont besoin les pays en développement.

Les nouveaux acteurs du processus d'innovation

Nous nous intéressons ici aux moyens de mieux orienter l'innovation en santé pour que les pauvres puissent en bénéficier. Depuis plusieurs décennies, l'innovation a changé de nature et il est important pour le débat sur l'accès aux médicaments et autres produits de soins de savoir comment cela s'est fait. L'industrie pharmaceutique a connu de nombreuses mutations depuis plus d'un siècle qu'elle existe. Dès le début, elle a été très dépendante des progrès de la chimie et de la biologie et a tiré parti d'une relation symbiotique avec les laboratoires universitaires. Depuis les apothicaires et les firmes chimiques de la fin du XIX^e siècle jusqu'aux multinationales pharmaceutiques d'aujourd'hui, la structure de l'industrie a suivi les mutations scientifiques de même qu'elle a été profondément marquée par l'environnement économique et réglementaire. Aujourd'hui, l'industrie pharmaceutique mondiale s'attache avant tout à passer des découvertes scientifiques fondamentales, qui sont en grande partie le fait de la recherche fondamentale d'établissements du secteur public et des universités, à la mise au point de médicaments et de vaccins. Plus que dans d'autres secteurs industriels, la performance financière de l'industrie pharmaceutique dépend du cadre de politique économique fixé par l'Etat, en particulier le système des brevets, ainsi que des dispositions réglementaires destinées à garantir la sécurité, l'efficacité et la qualité des produits.

La recherche pharmaceutique a évolué : alors qu'elle dépendait autrefois de l'extraction et de la concentration de composés utiles présents dans la nature et de la création de produits chimiques de synthèse, elle est maintenant en mesure de relier une structure chimique à une activité pharmaceutique et donc à interrompre des filières pathogènes. Récemment, l'automatisation des travaux de laboratoire grâce à la chimie combinatoire et au criblage à haut rendement a – semble-t-il – laissé entrevoir la possibilité d'une accélération de la découverte de médicaments et a conduit à la création de vastes bibliothèques dans lesquelles on peut « puiser » pour trouver des molécules offrant le plus grand potentiel. Dans la pratique, cette voie d'approche n'a pas encore été à la hauteur des espérances.

Ces dernières années, on a assisté à un processus de concentration de l'industrie pharmaceutique mondiale, dont l'un des éléments moteurs a été la recherche de nouveaux produits potentiels en cours de mise au point, afin d'étoffer leur pépinière de produits pour maintenir la croissance de leurs ventes et de leurs profits. Si elles ont connu une croissance due à des fusions et acquisitions, les firmes les plus importantes ont également cherché à augmenter la productivité de leurs activités internes de R&D par une réorganisation structurelle. Parallèlement, nombre de grandes firmes pharmaceutiques

ont commencé à mieux cibler leur action : un nombre plus important de produits potentiels sont obtenus par licence auprès de petites entreprises de biotechnologie ou d'autres, et les travaux de recherche clinique sont de plus en plus externalisés et confiés à des organismes de recherche spécialisés, l'accent étant mis de plus en plus ces dernières années sur les essais dans des pays en développement comme l'Inde et la Chine. On estime qu'en 2001, 35% des médicaments soumis aux essais de phase III avaient été obtenus par licence ou résultaient de travaux de recherche concertés, et deux tiers des essais cliniques faisaient intervenir des organismes de recherche travaillant sous contrat (62). Le nombre d'acteurs de la R&D s'est accru : cette évolution a offert de nouvelles chances, mais, en même temps, il est devenu plus difficile de coordonner et de négocier les activités entre les différents éléments de ce système en pleine mutation. Chose importante, les compétences en R&D des pays en développement, dans le secteur public comme dans le secteur privé, sont de plus en plus utilisées à tous les stades du cycle de l'innovation. Au Brésil, en Chine, en Inde et ailleurs, les collaborations extérieures se développent.

L'essor d'un secteur des biotechnologies souvent composé d'entreprises issues de laboratoires universitaires offre d'autres possibilités de découvrir de nouvelles classes de médicaments et – avec l'apparition d'entreprises spécialisées dans les essais cliniques – entraîne d'importants changements dans la structure de l'industrie. Les universités elles-mêmes, en particulier aux Etats-Unis, sont devenues des acteurs essentiels du développement des nouvelles biotechnologies. Les droits de propriété intellectuelle ont joué un rôle de premier plan dans le développement des industries de biotechnologie et, de plus en plus, les universités se sont dotées d'importants portefeuilles de brevets.

Il faut noter particulièrement que, depuis une vingtaine d'années, quatre nouveaux grands acteurs sont apparus :

- **Le secteur des biotechnologies.** Aux Etats-Unis, trois événements survenus en 1980 ont jeté les bases de l'application industrielle de la biotechnologie : la décision de la Cour suprême, dans l'affaire *Diamond v. Chakravarty*,⁵ d'accepter la brevetabilité des micro-organismes génétiquement modifiés ; la Loi Bayh-Dole⁶ qui autorisait les universités à obtenir des brevets sur les produits de travaux financés par l'Etat fédéral ; enfin, le succès de Genentech, la première entreprise de biotechnologie cotée en bourse.⁷ L'industrie des biotechnologies, qui compte aujourd'hui 1500 entreprises aux Etats-Unis, a apporté de nouvelles compétences en matière de génie génétique et est devenue un important partenaire stratégique de l'industrie pharmaceutique. Pour les entreprises de biotechnologie, la revendication de droits de propriété sur des intrants en amont tels que les séquences génétiques et les bases de données qui permettent de les obtenir sont des outils essentiels pour l'obtention de capitaux.
- **L'industrie des médicaments génériques.** Aux Etats-Unis, la Loi Hatch-Waxman⁸ de 1984 a fait sensiblement reculer les barrières réglementaires à l'arrivée sur le marché de médicaments génériques après l'expiration du brevet sur le produit initial. Il existe aujourd'hui dans de nombreux pays

⁵ *Diamond v. Chakravarty*, 447 U.S. 303 (1980).

⁶ The Bayh-Dole Act (P.L. 96-517, Dec. 12, 1980).

⁷ Voir <http://www.gene.com/gene/about/index.jsp>.

⁸ Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984, Pub. L. No. 98-417, 98 Stat. 1585 (1984) (codified as amended 21 U.S.C. 355 (1994)).

développés une production florissante de médicaments génériques plus abordables financièrement. Dans certains pays en développement, un secteur des génériques s'est également développé. L'Inde, qui jusqu'en 2005 n'autorisait que les brevets de processus pour les produits pharmaceutiques, est maintenant devenue un grand producteur et exportateur de médicaments en gros et de principes actifs ainsi que de produits encore brevetés dans d'autres pays. La Chine est également depuis un certain temps un grand fournisseur de médicaments en gros et de principes actifs.

- Des **groupes de la société civile**, y compris des groupes de défense des patients atteints de certaines maladies. Ces groupes ont exercé des pressions sur les firmes pharmaceutiques, aux niveaux tant national qu'international, pour faire baisser les prix ou accélérer le développement de produits, sur les autorités de réglementation pour accélérer le processus de réglementation et sur les gouvernements pour mettre en place des établissements de soins adéquats (63).
- Un **groupe de pays en développement**, qui réussit à encourager la capacité d'innovation en recherche biomédicale notamment en biotechnologie. Il comprend des pays comme le Brésil, la Chine, Cuba, l'Inde et plusieurs autres. De plus en plus, ces pays participent activement aux réseaux mondiaux de R&D grâce à leurs compétences scientifiques et technologiques et à leurs avantages en termes de coûts.
- Les **universités**, en particulier aux Etats-Unis d'où provient une très grande proportion des financements mondiaux du secteur public et privé pour la R&D en santé, ont vu dans les brevets une nouvelle source de revenus et un moyen d'encourager l'application commerciale.
- Les **pouvoirs publics**, tout au long de l'évolution de l'industrie pharmaceutique, ont joué un rôle important dans la promotion des produits finaux par la création de systèmes d'incitation tels que les droits de propriété intellectuelle ou les crédits fiscaux et, plus directement, par leurs décisions en matière de financement, tant pour financer la recherche dans des universités ou dans le secteur public que par les décisions qu'ils prennent concernant l'achat de produits et les prix qu'ils sont prêts à payer. De plus, ils établissent un cadre réglementaire pour garantir la qualité, l'efficacité et l'innocuité des nouveaux produits. Le fonctionnement des organes de réglementation a d'importantes répercussions pour les incitations à investir dans le développement de produits ainsi que pour le rythme auquel de nouveaux produits arrivent – éventuellement – sur le marché. De plus en plus, les politiques nationales dans des domaines tels que les droits de propriété intellectuelle sont conditionnées par des accords commerciaux multilatéraux et bilatéraux.
- Les **fondations à but non lucratif**, parallèlement aux pouvoirs publics et au secteur privé, ont également joué un rôle très important dans le financement de la recherche biomédicale, essentiellement dans les pays développés – le Howard Hughes Medical Institute aux Etats-Unis et le Wellcome Trust au Royaume-Uni en sont d'excellents exemples. En ce qui concerne les maladies qui touchent particulièrement les pays en développement, l'apparition de partenariats public-privé pour le développement de produits a été l'un des faits majeurs de ces dix dernières années. Ces nouveaux partenariats se sont mis en place de différentes façons, mais généralement avec une forte participation de fondations à but non lucratif et de l'industrie, et souvent avec l'appui de l'OMS. Leur principale source de financement reste

le secteur non lucratif, en particulier la Fondation Bill et Melinda Gates. Ils ont beaucoup aidé à accroître le nombre de produits en cours de développement pour des maladies et des problèmes qui touchent avant tout les pays en développement.

Les systèmes d'innovation dans les pays en développement

Depuis quelques années, un vif débat a lieu sur les moyens d'encourager l'innovation, en particulier dans le monde développé. Le modèle linéaire simple (présenté au chapitre 2), selon lequel des universités ou des instituts de recherche publics faisaient de la recherche fondamentale tandis que le secteur privé sélectionnait et développait ce qui se prêtait à des applications commerciales, est maintenant considéré comme dépassé, entre autres à cause de la multiplicité des acteurs qui participent aujourd'hui aux différentes étapes du processus d'innovation, par exemple les entreprises de biotechnologie et les organismes de recherche travaillant sous contrat. De plus, on a pris conscience de la nécessité d'une plus forte interaction, sous différentes formes, entre ces divers participants. La recherche fondamentale, par exemple, peut être menée ou parrainée par des universités et des firmes pharmaceutiques. En même temps, des universités et des instituts de recherche publics se sont également chargés de mettre au point des produits ayant des applications commerciales plus ou moins directes (soit en tant qu'intrant pour d'autres recherches soit en tant que technologie médicale parachevée), pour lesquelles ils peuvent ensuite concéder une licence à des tiers. Cela semble vouloir dire qu'une approche « systémique » privilégiant les réseaux et les efforts concertés est nécessaire pour la R&D. Dans le contexte particulier de la science en Afrique, il était dit dans un article récent :

Selon la nouvelle approche, la science fait partie d'un système d'innovation qui comporte de nombreuses boucles de rétroaction et des possibilités d'interaction avec l'ensemble de la société. C'est ce qui garantit, par exemple, que l'on choisit les priorités scientifiques en fonction des priorités sociales et économiques (par exemple, en procédant à un exercice de « prévision technologique » pour déterminer l'allocation des ressources de la recherche).

Le nouveau paradigme, au lieu de considérer la science comme une fin en soi, inscrit chacun de ses volets dans un contexte social. Etablissements, programmes et formation en matière de recherche sont tous conçus en conséquence. Le travail du chercheur est valorisé non seulement à cause de son intérêt intellectuel mais aussi de sa contribution potentielle à la satisfaction des besoins sociaux et économiques de la population (par exemple par le nombre de brevets qu'il a favorisés). Le processus d'établissement des priorités est devenu un domaine de concertation publique entre les chercheurs et la population.

Il n'y a pas besoin de réfléchir beaucoup pour constater que ce nouveau modèle scientifique de « type 2 » est celui qui est le mieux adapté aux besoins de l'Afrique (et en fait de la plupart des pays en développement). La démarche scientifique centrale pour la stratégie de développement s'appuie non pas sur la curiosité intellectuelle (encore qu'elle soit indispensable) mais sur les besoins sociaux. Les priorités de la recherche ne doivent pas être déterminées par le nombre probable de publications dans des revues scientifiques mais par leur pertinence par rapport à ces besoins. Enfin, le rythme des publications ne doit pas devenir l'élément principal du succès professionnel dans le monde scientifique, même s'il continue à jouer un rôle important (64).

Les pays en développement qui, jusqu'ici, étaient très dépendants de la recherche menée dans le secteur public peuvent tirer parti de cette orientation pour mettre en place leurs propres systèmes d'innovation. Le Conseiller pour la science et la technologie du Nouveau Partenariat pour le développement de l'Afrique (NEPAD) a ainsi déclaré :

On ne saurait donc réduire les capacités scientifiques et techniques au matériel, aux financements et aux effectifs de chercheurs et de techniciens en santé. Il s'agit en fait de l'ensemble des compétences, des politiques, des organisations, des ressources autres qu'humaines et du contexte général capables de susciter et d'appliquer les connaissances scientifiques et l'innovation technologique qui leur est associé pour repérer certains problèmes de santé et les résoudre. Les capacités se mettent en place par des processus interactifs consistant à créer, mobiliser, utiliser, renforcer ou améliorer et transformer les compétences et expertises, les institutions et les contextes. Il ne s'agit pas d'activités et de produits isolés (65).

Les pays en développement possèdent en fait toute une mine de connaissances médicales avec ce que l'on appelle couramment les « savoirs traditionnels », oraux ou écrits. Cela comprend des systèmes de traitement et de connaissance des propriétés médicinales des plantes et des ressources génétiques. Il est possible de mieux utiliser ces savoirs, à la fois comme source de traitements et pour accélérer le développement de nouveaux produits « modernes » fondés sur les ingrédients des thérapies « traditionnelles » dont on sait qu'elles ont une certaine efficacité.

Le rapport

Les chapitres suivants du rapport traitent de ces différentes questions.

Le **Chapitre 2** concerne l'étape de la découverte, le **Chapitre 3** traite de l'étape du développement et le **Chapitre 4** de celle de la distribution.

Dans chacun d'eux, nous examinerons les aspects scientifiques, techniques et économiques, ainsi que les questions de brevets et de ressources qui influent sur le cycle de l'innovation.

Dans le **Chapitre 5**, nous examinerons les politiques propres à améliorer la capacité d'innovation dans les pays en développement et, dans le **Chapitre 6**, après avoir tiré des conclusions, nous étudierons la nécessité de nous orienter vers un système mieux financé et plus pérenne pour promouvoir l'innovation visant des maladies qui touchent de façon disproportionnée les pays en développement.

Références

1. *World development indicators*. Washington, D. C., Banque mondiale, 2005 (<http://www.worldbank.org/data/wdi2005/wditext/index2.htm>, consulté le 2 novembre 2005).
2. *World Bank Definitions*. Washington, D. C., Banque mondiale, 2005 (<http://www.worldbank.org/data/countryclass/countryclass.html>, consulté le 2 novembre 2005).
3. Marmot M. Social determinants of health inequalities. *Lancet*, 2005, 365:1099-1-11104.
4. *Burden of disease project*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002 (<http://www3.who.int/whosis/menu.cfm?path=whosis.bod.burden&language=english>, consulté le 2 novembre 2005).
5. *World development indicators*, Washington, D. C., Banque mondiale, 2004 (<http://wdsbeta.worldbank.org/external/default/WDSContentServer/IW3P/>

- [IB/2004/06/08/000160016_20040608153404/Rendered/PDF/289690PAPER0WDI02004.pdf](#), consulté le 17 novembre 2005).
6. Mathers C et al. *WHO Burden of disease projections for 2005 and 2015*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005 (http://www3.who.int/whosis/menu.cfm?path=evidence,burden,burden_proj,burden_proj_results&language=english, consulté le 17 novembre 2005).
 7. McCarthy FD et al. *Malaria and growth*. Washington, D. C., Banque mondiale, 2000 (Working Paper 2303).
 8. Bresee J S et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerging Infectious Diseases*, 2003, 9:565-572.
 9. *Worldwide cervical cancer issues*. National Cervical Cancer Coalition. 2005 (<http://www.nccc-online.org/worldcancer.php>, consulté le 4 août 2005).
 10. *Rapport sur la santé dans le monde 2005 – Donnons sa chance à chaque mère et à chaque enfant*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005 (http://www.who.int/whr/2005/overview_fr.pdf, consulté le 2 novembre 2005).
 11. Bonds D E et al. Ethnic and racial differences in diabetes care: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care*, 2003, 26:1040–1046.
 12. Young RS. *Type 2 diabetes: a threat to indigenous people everywhere*. Tucson, Arizona (Etats-Unis d'Amérique), Native American Research and Training Center, University of Arizona, 1998 (<http://www.ahsc.arizona.edu/nartc/articles/young98.htm>, consulté le 15 novembre 2005).
 13. Bennett P H et al. Increasing prevalence of type II diabetes in American Indian children. *Diabetologia*, 1998, 41:904–910.
 14. Arrow K J et al. *Saving lives, buying time: economics of malaria drugs in an age of resistance*. Washington, D. C., Institute of Medicine of the National Academies, 2004.
 15. Salomon JA et al. *Integrating HIV prevention and treatment: from slogans to impact*. PLoS Med vol 2(1):e16, janvier 2005 (http://medicine.plosjournals.org/archive/1549-1676/2/1/pdf/10.1371_journal.pmed.0020010-S.pdf, consulté le 17 novembre 2005).
 16. *Burden of disease and cost-effectiveness estimates*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (http://www.who.int/water_sanitation_health/diseases/burden/en/, consulté le 2 novembre 2005).
 17. Chege K. *Burning food for fuel could kill 10 million Africans*. SciDev.Net, avril 2005 (<http://www.scidev.net/News/index.cfm?fuseaction=readNews&itemid=2022&language=L>, consulté le 2 novembre 2005).
 18. Birn A E. Gate's greatest challenge: transcending technology as public health ideology. *Lancet*, 2005, 366:514–519.
 19. Blakely T, et al. The global distribution of risk factors by poverty level. [Répartition mondiale des facteurs de risque par niveau de pauvreté]. *Bulletin of the World Health Organization*, 2005, 83:118–126 (résumé en français).
 20. *Millennium Project*. New York, N. Y., Organisation des Nations Unies, 2005 (<http://www.unmillenniumproject.org/>, consulté le 2 novembre 2005).
 21. *La santé et les objectifs du Millénaire pour le développement*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005 (<http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/924256298X.pdf>, consulté le 9 mars 2006).
 22. *Résolution A/RES/55/2. United Nations Millennium Declaration*. New York, N. Y., Organisation des Nations Unies, 8 septembre 2000 (<http://www.un.org/french/millenaire/ares552f.htm>, consulté le 9 mars 2006).

23. *G8 communiqué Okinawa, 2000*. Okinawa (Japon), Groupe des Huit, 23 juillet 2000 (<http://www.mofa.go.jp/policy/economy/summit/2000/pdfs/communique.pdf>, consulté le 9 mars 2006).
24. Jack A. Treatment for all? Tough choices await as the world scales up its battle against Aids. *Financial Time* [Londres], le 9 août 2005.
25. Hogerzeil H. Access to essential medicines as a human right. *Essential Drugs Monitor*, 2005, 33:25–26.
26. *International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights. Adopted and opened for signature, ratification and accession by General Assembly resolution 2200A (XXI) of 16 December 1966. Entry into force 3 January 1976, in accordance with article 27*. Genève, Haut Commissariat des Nations Unies aux droits de l'homme, 1966 (http://www.unhchr.ch/html/menu3/b/a_cescr.htm, consulté le 9 mars 2006).
27. Constitution de l'Organisation mondiale de la Santé, 1946. In: *Documents fondamentaux*. Quarante-cinquième édition. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005.
28. Le Secrétaire général de l'Organisation des Nations Unies. *Note: The right of everyone to enjoy the highest attainable standard of physical and mental health*. New York, N. Y., 10 octobre 2003 (A/58/427 ; [http://www.unhchr.ch/Huridocda/Huridoca.nsf/0/306eaaf7b4938ba9c1256dd70051435d/\\$FILE/N0356469.pdf](http://www.unhchr.ch/Huridocda/Huridoca.nsf/0/306eaaf7b4938ba9c1256dd70051435d/$FILE/N0356469.pdf), consulté le 9 mars 2006).
29. Conseil économique et social de l'Organisation des Nations Unies, Comité des droits économiques, sociaux et culturels.. *General Comment No. 14. The right to the highest attainable standard of health*. Genève, Haut Commissariat des Nations Unies aux droits de l'homme, 11 août 2000 (E/C.12/2000/4 ; [http://www.unhchr.ch/tbs/doc.nsf/\(Symbol\)/40d009901358b0e2c1256915005090be?opendocument](http://www.unhchr.ch/tbs/doc.nsf/(Symbol)/40d009901358b0e2c1256915005090be?opendocument), consulté le 9 mars 2006).
30. Conseil économique et social de l'Organisation des Nations Unies, Comité des droits économiques, sociaux et culturels. *General Comment No. 17. The right of everyone to benefit from the protection of the moral and material interests resulting from any scientific, literary or artistic production of which he is the author (article 15, paragraph 1 (c), of the Covenant)*. Genève, Haut Commissariat des Nations Unies aux droits de l'homme, 12 janvier 2006 (E/C.12/GC/17 ; [http://www.unhchr.ch/tbs/doc.nsf/\(Symbol\)/E.C.12.GC.17.En?OpenDocument](http://www.unhchr.ch/tbs/doc.nsf/(Symbol)/E.C.12.GC.17.En?OpenDocument), consulté le 9 mars 2006).
31. Résolution WHA58.34. Sommet ministériel sur la recherche en santé. In: *Cinquante-huitième Assemblée mondiale de la Santé, Genève, 16-25 mai 2005. Volume 1: Résolutions et décisions*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005: 126-128 (WHA58/2005/REC/1 ; http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58-REC1/A58_2005_REC1-fr.pdf, consulté le 9 mars 2006).
32. *Macroéconomie et santé : Investir dans la santé pour le développement économique*. Rapport de la Commission Macroéconomie et Santé. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002.
33. *Preventing cervical cancer worldwide*. Alliance for Cervical Cancer Prevention, 2004.
34. *GlaxoSmithKline corporate responsibility report*. GlaxoSmithKline, 2004 (http://www.gsk.com/corporate_responsibility/cr_report_2004/am_dc_research_development.htm, consulté le 5 août 2005).
35. *Equitable access: scaling up HIV/AIDS treatment in developing countries*. World AIDS Day 2002 briefing paper, Genève, Médecins sans Frontières. 2002 (<http://www.who.int/reproductive-health/rtis/docs/arvdrugsguidelines.pdf><http://www.accessmed-msf.org/upload/ReportsandPublications/271120021557479/FinalWADbackgrounder.pdf>, consulté le 2 novembre 2005).

36. *Untangling the web of price reductions: a pricing guide for the purchase of ARVs for developing countries*. Genève, Médecins sans Frontières. 2005 (<http://www.accessmed-msf.org/documents/ssfactsheet.pdf><http://www.doctorswithoutborders.org/publications/reports/2005/untanglingthewebv8.pdf>, consulté le 2 novembre 2005).
37. *ARV simplification for high-prevalence countries*. Report of a workshop organized by MSF's Campaign for Access to Essential Medicines, 20 septembre 2003, Nairobi, Genève, Médecins sans Frontières, non daté. (<http://www.accessmed-msf.org/documents/Nairobiworkshopreport.pdf>, consulté le 2 novembre 2005).
38. OMS/ONUSIDA. *Le point sur l'initiative « 3 millions d'ici 2005 ». Juin 2005*, Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2005 (http://www.who.int/hiv/pub/progressreports/3by5%20Progress%20Report_F.pdf, consulté le 5 août 2005).
39. *Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infections in infants*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005 (<http://www.who.int/reproductive-health/rtis/docs/arvdrugsguidelines.pdf>, consulté le 2 novembre 2005).
40. *Sleeping sickness or human African trypanosomiasis*. Genève, Médecins sans Frontières Fact Sheet, 2004 (<http://www.accessmed-msf.org/documents/ssfactsheet.pdf>, consulté le 2 novembre 2005).
41. *La Trypanosomiase Africaine ou la maladie du sommeil*. Genève, Organisation mondiale de la Santé. Aide-mémoire N°259, mars 2001 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs259/fr/index.html>, consulté le 2 novembre 2005).
42. *African trypanosomiasis: Strategic direction for research*. Genève, Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales. 2002 (<http://www.who.int/tdr/diseases/trypan/direction.htm>, consulté le 2 novembre 2005).
43. Market Prognosis communiqué par IMS Health (compilation de statistiques régionales et nationales).
44. Shetty P. *TB vaccines 'won't work in poor nations'*. SciDev.Net, 4 août 2005 (<http://www.scidev.net/News/index.cfm?fuseaction=readNews&itemid=2271&language=1>, consulté le 2 novembre 2005).
45. *Preventing chronic diseases : a vital investment : WHO global report*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005 (http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/full_report.pdf, consulté le 18 février 2005).
46. DiMasi J, Hansen R, Grabowski H. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *Journal of Health Economics*, 2003, 22:151-185.
47. *Critique of the DiMasi/Tufts methodology and other key prescription drug R&D Issues*. Public Citizen, Washington, D. C., 2001 (http://www.citizen.org/congress/reform/drug_industry/r_d/articles.cfm?ID=6532, consulté le 22 janvier 2006).
48. Moran M. *The new world of neglected disease drug R&D*. Genève, CIPIH presentation, 2005 (<http://www.who.int/intellectualproperty/events/OpenForumMaryMoran.pdf>, consulté le 2 novembre 2005).
49. *Profitability Among Pharmaceutical Manufacturers Compared to Other Industries, 1995-2003*, Washington, D. C., Kaiser Family Foundation (<http://www.kff.org/insurance/7031/ti2004-1-21.cfm>, consulté le 17 novembre 2005).
50. United States Congress, Office of Technology Assessment. *Pharmaceutical R&D: Costs, Risks, and Rewards*, Washington, D. C., United States Government Printing Office, 1993 (<http://www.wws.princeton.edu/ota/disk1/1993/9336/9336.PDF>, consulté le 23 janvier 2006).
51. Pammolli F, Rossi A. *Intellectual property, technological regimes and market dynamics*. Genève, texte soumis à la Commission sur les droits de propriété intellectuelle,

- l'innovation et la santé publique, 2005 (<http://www.who.int/intellectualproperty/submissions/IP-tech-reg-final.pdf>, consulté le 23 janvier 2006).
52. Merges R, Nelson, R. On the complex economics of patent scope. *Columbia Law Review*, 1990, 90:839.
 53. Gallini N, Scotchmer S. Intellectual property: when is it the best incentive mechanism? In: Jaffe A, Lerner J, Stern S., *Innovation policy and the economy*, vol. 2. Cambridge, Massachusetts (Etats-Unis d'Amérique), MIT Press, 2002.
 54. Levin R et al. *Appropriating the returns from industrial R&D*. New Haven, Connecticut (Etats-Unis d'Amérique), Yale University, 1988 (Cowles Foundation Discussion Paper No. 862) (<http://cowles.econ.yale.edu/P/cd/d08b/d0862.pdf>, consulté le 23 janvier 2006).
 55. Mazzoleni R, Nelson RR. The benefits and costs of strong patent protection: a contribution to the current debate. *Research Policy*, 1998, 27: 273–284.
 56. *To promote innovation: the proper balance of competition and patent law and policy*. Washington, D. C., United States Federal Trade Commission, 2003 (<http://www.ftc.gov/os/2003/10/innovationrpt.pdf>, consulté le 2 novembre 2005).
 57. Merrill S, Levin R, Myers M. *A patent system for the 21st century*. Washington, D. C., National Academies Press, 2004.
 58. Kintisch E. US patent reform begins long journey through congress. *Science*, 2005, 308:1725–1726.
 59. *Intellectual property rights in genomics and protein related research*. Washington, D. C., National Academies, 2004 (<http://www4.nas.edu/cp.nsf/Projects+by+PIN/STEP-Q-03-02-A?OpenDocument>, consulté le 2 novembre 2005).
 60. Communiqué avec la permission du Centre for Medicines Research International.
 61. *The Nation's Progress in Cancer Research: An Annual Report for 2003*. Washington, D. C., National Cancer Institute, 2003 (<http://www.cancer.gov/nci-annual-report.pdf>, consulté le 17 novembre 2005).
 62. Milne CP, Paquette C. *Meeting the challenge of the evolving R&D paradigm: what role for CR's*. Boston, Massachusetts (Etats-Unis d'Amérique), Tufts Center for the Study of Drug Development, 2003 (http://csdd.tufts.edu/documents/www/Doc_233_7741_826.pdf, consulté le 3 novembre 2005).
 63. Daemrich A, Bowden ME. A rising drug industry. *Chemical and Engineering News*, 2005, 83(25) (<http://pubs.acs.org/cen/coverstory/83/8325/8325intro.html>, consulté le 2 novembre 2005).
 64. Dickson D. *Can Africa pioneer a new way of doing science?* SciDev.Net, 24 janvier 2005 (<http://www.scidev.net/editorials/index.cfm?fuseaction=printarticle&itemid=144&language=L>, consulté le 2 novembre 2005).
 65. Mugabe J. *Health innovation systems in developing countries. Strategies for building scientific and technological capacities*. Genève, CIPIH study paper, 2005 (http://www.who.int/intellectualproperty/studies/Health_Innovation_Systems.pdf, consulté le 2 novembre 2005).
 66. Résolution WHA57.14. Développer le traitement et les soins dans le cadre d'une riposte coordonnée et globale au VIH/SIDA. In: *Cinquante-septième Assemblée mondiale de la Santé, Genève, 17–22 mai 2004. Volume 1 : Résolution et décisions*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004 (WHA57/2004/REC/1).
 67. Jaffe AB, Lerner J. *Innovation and its discontents : how our broken patent system is endangering innovation and progress, and what to do about it*. Princeton, New Jersey (Etats-Unis d'Amérique), Princeton University Press, 2004.

2

La mine inépuisable de la découverte : la recherche initiale

Introduction

L'arrivée sur le marché de nouveaux produits pour le diagnostic, la prévention et le traitement des maladies dépend d'une longue chaîne de recherche-développement scientifique.

La base de toutes les innovations qui débouchent sur la découverte de nouveaux produits sanitaires est la recherche fondamentale dans les sciences du vivant. Dans la plupart des pays, ce type de recherche bénéficie du soutien des pouvoirs publics, les travaux étant effectués dans des instituts de recherche publics ou privés ou dans des universités. En outre, des fondations privées comme le Wellcome Trust au Royaume-Uni et le Howard Hughes Medical Institute aux Etats-Unis apportent une aide importante et impriment un élan considérable aux efforts de recherche universitaires.

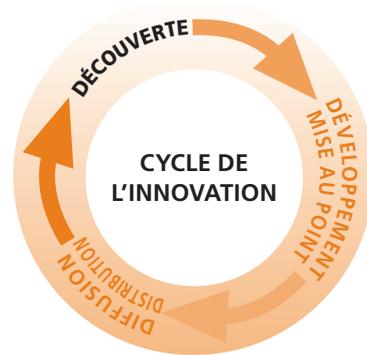
Aux Etats-Unis, pays qui affiche les meilleurs résultats en matière d'innovation biomédicale, un rapport décisif rédigé par Vannevar Bush en 1945 a ouvert la voie à des investissements publics massifs dans la recherche fondamentale par le biais d'institutions telles que les National Institutes of Health (NIH). M. Bush faisait notamment observer :

Dans la lutte engagée contre la maladie, les progrès dépendent de la mise au jour de nouvelles connaissances scientifiques ... Ces nouvelles connaissances indispensables ne pourront être obtenues que grâce à la recherche scientifique fondamentale (1).

Bush est considéré par beaucoup comme le père du « modèle linéaire » de l'innovation scientifique. Les investissements publics dans la recherche fondamentale, sans préoccupation immédiate pour des objectifs commerciaux ou industriels, seraient à l'avenir la meilleure garantie du progrès technique.

Le progrès scientifique sur un large front résulte de la libre interaction d'esprits libres travaillant sur des thèmes choisis par eux, d'une manière dictée par la curiosité d'explorer l'inconnu. La liberté d'investigation doit être préservée quels que soient les plans adoptés par l'Etat pour promouvoir la science ... (1).

Bien que ce modèle de l'innovation ait eu son heure de gloire dans le monde entier, il est de plus en plus remis en question depuis quelques années, et ce pour plusieurs raisons. Premièrement, une grande partie de la recherche fondamentale est en fait motivée par des perspectives d'application pratique. Par



exemple, lorsque Louis Pasteur au XIX^e siècle a fait des découvertes scientifiques majeures dans les domaines de la microbiologie et de l'immunologie, il était clairement mû par la nécessité de résoudre des problèmes médicaux concrets. Il a ainsi apporté au monde, entre autres, la pasteurisation et le premier vaccin antirabique. L'Institut Pasteur fut par la suite créé en 1888 en tant que fondation privée à but non lucratif agréée par l'Etat pour poursuivre les recherches de Pasteur sur les vaccins. Ensuite, les modalités pratiques de l'interaction entre la science fondamentale et la technologie appliquée ont conduit à penser qu'il fallait considérer les deux choses comme interdépendantes, les priorités scientifiques étant influencées par l'analyse des possibilités de solution des problèmes de l'humanité.

Bon nombre de ces tendances se manifestent dans les sciences du vivant. Ces dernières années, la révolution de la biologie moléculaire et l'apparition de champs entièrement nouveaux d'investigation scientifique comme la protéomique (science des protéines exprimées par les gènes) ont fait entrevoir la perspective d'une plus grande efficacité et d'une accélération du processus d'innovation biomédicale. En pratique, comme nous le verrons dans le chapitre 3, la mutation des sciences fondamentales n'a pas encore débouché sur une mutation comparable du rythme de l'innovation, mesuré par exemple par le nombre de nouvelles molécules pharmaceutiques approuvées par les organismes de réglementation. Il y a donc toute une série de facteurs scientifiques qui déterminent la façon dont les progrès des sciences fondamentales se traduisent concrètement en produits nécessaires pour protéger et améliorer la santé humaine.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, le processus de découverte des médicaments ne concerne pas seulement la science. Il suppose une interaction complexe entre de nombreux acteurs économiques, sociaux et politiques, notamment les pouvoirs publics (par exemple par le biais de leurs conseils de la recherche médicale), les fondations et autres organismes non gouvernementaux, comme la Fondation Bill et Melinda Gates aux Etats-Unis ou l'Institut Pasteur en France, les chercheurs d'universités et les instituts de recherche du secteur public, les entreprises de biotechnologie et les grandes firmes pharmaceutiques. Ce qui nous intéresse particulièrement ici, ce sont les partenariats public-privé créés pour mettre au point des produits diagnostiques, des vaccins et des médicaments axés sur les besoins de pays en développement. Si les pouvoirs publics jouent un rôle capital en fournissant le cadre politique, le financement et les incitations fiscales ou autres, les autres acteurs, dans le secteur public comme dans le secteur privé, sont des éléments essentiels de ce système complexe.

Nous allons examiner dans ce chapitre les faits relatifs aux aspects scientifiques et aux choix économiques et politiques à faire. En particulier, nous nous concentrerons sur les questions scientifiques, institutionnelles et financières qui interviennent entre le stade de la recherche fondamentale et celui de l'identification des principaux composés ayant d'éventuels effets thérapeutiques.

- Quelles sont les lacunes dans ce processus pour les maladies qui touchent surtout les pays en développement ?
- Quelles mesures permettraient d'y remédier ?

Pour répondre à ces questions, nous examinerons l'expérience et les données factuelles provenant des pays développés, en particulier des Etats-Unis, en raison de leur influence prépondérante sur l'évolution ultérieure des politiques dans d'autres pays. Cependant, nous prêterons aussi une attention particulière à ce que cela implique pour les pays en développement.

La recherche initiale L'impact du progrès scientifique

Comme chacun sait, l'industrie pharmaceutique est née il y a plus d'un siècle, à partir des progrès fondamentaux réalisés en chimie et en biologie, alors même qu'apparaissait une nouvelle discipline – la pharmacologie. L'industrie pharmaceutique a, en fait, commencé comme une nouvelle filière de production de l'industrie chimique ou l'industrie des teintures. Au XX^e siècle, la découverte des antibiotiques a été capitale pour l'évolution de l'industrie. D'autres progrès réalisés en biologie ont permis de mieux comprendre comment les médicaments agissaient sur l'organisme. Par exemple, des chercheurs ont découvert l'existence dans différents organes de « récepteurs » sur lesquels pouvaient se fixer des agents thérapeutiques pour susciter les changements souhaitables (par exemple abaisser la tension artérielle) ou inhiber les changements indésirables (par exemple la croissance d'une tumeur). Ils ont aussi découvert le rôle central joué par les enzymes dans l'étiologie des maladies et, donc, comme cibles d'éventuels médicaments.

Ces 30 dernières années, les progrès de la biologie moléculaire ont été à l'origine de l'industrie biotechnologique et constitué l'un des principaux moteurs de la R&D dans l'industrie pharmaceutique. Cela a notamment débouché sur la mise au point de l'ADN recombiné et, à partir de là, de protéines et d'anticorps monoclonaux recombinés. Ainsi, l'érythropoïétine (EPO) est un exemple majeur d'hormone synthétique produite par génie génétique pour remédier à l'insuffisance de l'EPO naturelle produite par l'organisme, qui entraîne une diminution de la numération érythrocytaire. Elle est très largement utilisée en médecine pour le traitement de plusieurs maladies graves, notamment des maladies rénales, diverses formes d'anémie, certains types de cancer et aussi dans la lutte contre le SIDA.

La retombée sans doute la plus importante de ces progrès scientifiques est la possibilité de comprendre l'étiologie des maladies au niveau du gène et, à partir de là, de déterminer plus précisément l'intervention médicale optimale. La publication du projet de séquence du génome humain en 2000 (parachevée ensuite en 2003) a déclenché une vague d'optimisme car il semblait que cela accélérerait la découverte de moyens de diagnostic, de prévention et de traitement des maladies. On pensait que l'association de nouvelles techniques de séquençage des gènes et l'apparition de nouvelles techniques de découverte de médicaments, comme la chimie combinatoire et le criblage à haut rendement de composés, ainsi que les possibilités offertes par la bio-informatique pour la recherche initiale, pourraient accélérer de façon spectaculaire la découverte de médicaments. L'un des principaux chercheurs associés au projet a affirmé que « cette série d'outils extraordinaires livrés par le projet Génome va accélérer de façon assez spectaculaire ce processus de découverte et nous allons en voir les conséquences d'ici trois à cinq ans » (2).

Les années suivantes ont montré qu'on avait surestimé le pouvoir de la génomique de transformer rapidement le processus de R&D et de mise au point de nouveaux traitements. L'abondance des connaissances nouvelles en génétique a aussi servi à souligner la complexité de l'étiologie des maladies. Par exemple, en 1999, dix grandes firmes pharmaceutiques et le Wellcome Trust ont créé un consortium (3) chargé de trouver et cartographier 300 000 polymorphismes mononucléotidiques (SNP) courants, qui sont des variations de l'élément structurel de base de l'ADN susceptibles d'être associées à l'étiologie des maladies. A la suite de ces travaux, on pense aujourd'hui qu'il existe plus de 10 millions de SNP et que seule une partie d'entre eux sont sans doute impliqués dans l'étiologie des maladies. Pour donner suite à cette entreprise, le

Projet HapMap a été mis sur pied avec l'aide du Consortium SNP et d'autres, en vue de comparer les séquences génétiques de différents individus pour repérer les régions chromosomiques ayant des variants génétiques communs (4). Une autre initiative, le Consortium pour la génomique structurale, a maintenant été mise sur pied pour déterminer les structures tridimensionnelles des protéines présentant un intérêt médical. Le Consortium devrait permettre d'approfondir les connaissances sur ces protéines et d'offrir de nouvelles cibles pour les interventions thérapeutiques, fournissant ainsi le cadre structurel nécessaire à la conception rationnelle de nouveaux médicaments ou de médicaments améliorés qui pourraient inhiber ou renforcer la fonction des protéines (5).

Il s'est donc avéré plus difficile que beaucoup le pensaient au départ de démêler cet écheveau complexe d'informations reliant la variation génétique aux maladies et il faudra plus de temps pour cela. Cependant, toutes ces données nouvelles devraient déboucher à terme sur des résultats, si l'on met à disposition les ressources humaines et financières nécessaires pour traduire ces connaissances fondamentales en interventions qui permettront de diagnostiquer, prévenir ou soigner les maladies.

Cette observation générale sur l'impact de la génomique s'applique également aux maladies qui touchent surtout les pays en développement. Par exemple, en 2002, la séquence du génome de la principale espèce de moustique responsable du paludisme (*Anopheles gambiae*) et du principal parasite (*Plasmodium falciparum*) a été publiée, ce qui a livré un outil très important pour trouver de nouvelles approches du traitement et a notamment aidé l'Opération Nouveaux médicaments antipaludiques à retenir trois nouveaux projets dans leur portefeuille de découvertes de médicaments.

Des démarches analogues de séquençage ont été menées à bien pour de nombreux organismes pathogènes. Ainsi, le séquençage du génome de *Mycobacterium tuberculosis* en 1998, l'agent responsable de la tuberculose, a constitué une avancée majeure pour la compréhension de la pathogenèse des infections mycobactériennes. Les recherches dans ce domaine ont été en partie impulsées par la révolution de la génomique, qui a permis de mettre au point des outils pour la suppression et l'échange de gènes entre mycobactéries. Le séquençage du génome de *Mycobacterium tuberculosis* a par ailleurs aidé les chercheurs à entamer l'identification des gènes responsables de la latence dans la tuberculose (6).

Cependant, de l'avis des responsables de l'Initiative pour un vaccin antipaludique, les cartes génomiques n'auront pas, à brève échéance, d'impact majeur sur la mise au point de vaccins antipaludiques.

La cartographie du génome en ce qui concerne le paludisme a permis de repérer plusieurs milliers de cibles potentielles pour un vaccin antipaludique. Il faudra plusieurs années (et peut-être des décennies) de recherche pour évaluer ces cibles et transformer celles qui semblent prometteuses en vaccins susceptibles d'être évalués. A court terme, les cartes génomiques n'auront pas d'impact majeur sur la mise au point de vaccins antipaludiques (7).

Plus récemment, les génomes des trois trypanosomes responsables de la maladie du sommeil, de la maladie de Chagas et de la leishmaniose ont été publiés – fruit d'une collaboration internationale faisant intervenir des chercheurs d'Afrique et d'Amérique du Sud. Ces progrès sont bien sûr déterminants, mais l'article de la revue *Science* qui accompagnait cette publication a toutefois bien résumé le dilemme :

Les génomes des trois trypanosomes sont en tant que tels intéressants – mais en quoi vont-ils contribuer à la lutte contre la maladie ? En raison de leur évolution distincte, les trypanosomes offrent une pléthore de cibles potentielles pour les médicaments, et les médicaments potentiels dorment presque certainement dans les chimiothèques des firmes pharmaceutiques ... Il faut des ressources et un engagement à une échelle beaucoup plus grande pour transformer des cibles pharmaceutiques en résultats cliniques. Il est évident que l'industrie pharmaceutique classique ne s'engagera pas vraiment dans ce domaine, et que le système actuel de promotion-récompense dans le monde universitaire ne permet pas d'attirer ni de mobiliser durablement les ressources humaines et financières nécessaires. Les consortiums n'avancent que lentement et sont souvent confrontés à des problèmes analogues, qui sont aggravés par l'égo des chercheurs et des organismes parrainants (8).

Dans le cas d'un vaccin contre le VIH/SIDA, on a reconnu précisément la nécessité d'un effort de recherche mieux coordonné au niveau mondial axé sur la solution des problèmes scientifiques et opérationnels fondamentaux que suppose la traduction des données de la recherche fondamentale en vaccins candidats. Les dirigeants des pays du G8 ont approuvé en 2003 la création de l'Entreprise mondiale pour un vaccin anti-VIH/SIDA, sur un modèle inspiré en partie du projet Génome humain coordonné par le secteur public (9). Comme l'a indiqué un responsable de l'Initiative internationale pour un vaccin contre le SIDA (IAVI) :

... un fossé énorme sépare la recherche fondamentale des efforts de développement des produits (recherche appliquée et mise au point de vaccins). Il n'y a pas de mécanismes efficaces pour mobiliser au niveau mondial les talents et les infrastructures nécessaires à l'élaboration d'un programme de travail susceptible de résoudre les problèmes au niveau de la recherche appliquée ... Pour relever ces défis, il faudra la participation pluridisciplinaire de divers secteurs de la recherche sur le VIH et de la mise au point de vaccins, la volonté à long terme à mettre sur pied un programme de travail systématique pour la solution des problèmes et, enfin, des mécanismes reliant les spécialistes de la recherche fondamentale et les concepteurs de vaccin, dans des domaines aussi variés que la biologie structurale, la cristallisation robotisée, la glycobiologie et les essais à large échelle sur des primates (10).

Chaque maladie et chaque intervention, que ce soit au niveau du diagnostic, de la prévention ou d'un traitement, posent des problèmes scientifiques qui leur sont propres, même si l'on retrouve des aspects communs dans presque tous les types de pathologies et domaines connexes qui intéressent la Commission. Le fait est que les progrès des sciences biomédicales, et de la génomique en particulier, laissent entrevoir la perspective de progrès comparables dans la découverte d'interventions nouvelles et efficaces. Le délai de concrétisation de cette promesse dépendra de l'efficacité avec laquelle le monde s'attaquera aux défis scientifiques, institutionnels et financiers, notamment pour les maladies ou problèmes qui touchent surtout les pays en développement.

Changements institutionnels

Les avancées sur le plan scientifique ont été étroitement liées à des mutations des institutions intervenant dans le processus. Les institutions existantes ont dû s'adapter à ces progrès, tandis que de nouvelles institutions ont vu le jour pour tirer parti des nouvelles découvertes.

Comme on l'a vu plus haut, les problèmes essentiels surgissent à l'interface de ce que l'on appelle souvent la recherche fondamentale et la recherche appliquée. Dans le schéma de Vannevar Bush, la recherche fondamentale est considérée comme une activité mue par la curiosité (sans application pratique) et la recherche appliquée comme une activité axée sur une application donnée (comme la création d'un nouveau médicament, d'un nouveau vaccin ou d'une nouvelle épreuve diagnostique). La distinction entre ces deux formes de recherche, toujours malaisée à cerner, est aujourd'hui encore plus difficile à faire avec l'avènement de la recherche fondée sur la génomique. Par exemple, des produits utiles (comme une épreuve diagnostique) peuvent venir directement de la recherche fondamentale en génomique. C'est pourquoi il est peut-être plus utile de faire la distinction entre la recherche en amont et en aval parce que les produits de la recherche en amont peuvent inclure des outils de recherche ou des technologies de base dont les chercheurs en aval ont besoin pour poursuivre leurs travaux de R&D.

Les outils de recherche sont difficiles à définir en tant que catégorie, étant donné leur hétérogénéité. Il peut s'agir d'un objet ou d'un processus à utiliser en laboratoire pour un médicament, une méthode diagnostique ou une autre invention. En font notamment partie les animaux utilisés au laboratoire, qui peuvent être génétiquement modifiés. La souris dite de Harvard, génétiquement modifiée pour être sensible au cancer, est un exemple connu d'outil de recherche animale breveté dans un certain nombre de pays. Les outils de recherche peuvent aussi être des bases de données – au National Center for Biotechnology Information des Etats-Unis, qui fait partie des NIH, 200 000 chercheurs demandent chaque jour que leur séquence soit comparée avec celles qui se trouvent dans GenBank, une base de données sur l'ADN. Cette base de données est librement accessible mais, pour d'autres, il faut payer une redevance. Bien souvent, l'outil de recherche est une lignée cellulaire, un vecteur, un anticorps, une protéine ou un gène ou son expression, une méthode de criblage, etc. Là encore, ces outils sont brevetés ou non. Un exemple classique est celui de la technique de recombinaison de l'ADN inventée à l'Université de Californie et à l'Université Stanford (technique connue sous le nom de Cohen-Boyer du nom de ses deux inventeurs), qui est décisive pour la poursuite des recherches sur l'ADN et trouve des utilisations dans tous les domaines de la biomédecine. Cette technique, qui a été brevetée, a fait fréquemment l'objet de licences d'exploitation sur une base non exclusive et a rapporté à ces universités US \$255 millions en droits de licence (11).

Au niveau institutionnel, l'interface amont/aval se situe entre la recherche essentiellement en amont faite dans des universités ou dans des instituts de recherche publics, financée surtout par les pouvoirs publics, et les organismes de recherche en aval, financés essentiellement par le secteur privé. On voit donc qu'une autre interface importante est celle des entreprises publiques et privées de recherche. Au risque de simplifier l'évolution historique à l'extrême, on peut dire que la science « fondamentale » était traditionnellement considérée comme l'activité principale du secteur public ou universitaire et la science « appliquée » comme l'activité du secteur privé. Celui-ci avait pour tâche d'utiliser les connaissances livrées par les universités et mises librement à sa disposition pour les développer et trouver des applications commerciales. Les incitations en faveur du progrès scientifique dans le secteur public ou universitaire résidaient dans les systèmes bien implantés de divulgation, de publication, d'examen collégial et de promotion, dans le prestige associé au fait d'être le premier à faire une découverte et, enfin, dans le désir d'améliorer le sort de l'humanité. Dans l'industrie, même si les individus réagissaient aux

mêmes stimuli que les chercheurs en sciences fondamentales, les principales incitations pour les entreprises étaient d'ordre commercial et financier. Il y avait un rapport symbiotique et subtil entre ces deux systèmes (12). Les universités apportaient non seulement le savoir intellectuel susceptible de faire progresser la science mais aussi les spécialistes requis par le secteur privé.

En réalité, ce tableau du processus d'innovation a toujours été une simplification. Traditionnellement, les universités et les établissements de recherche publics ont toujours beaucoup participé à la recherche en aval, souvent en partenariat avec le secteur privé. Aux NIH, par exemple, la recherche de traitements antipaludiques a débuté dans les années 1930, à une époque où cette maladie était encore un sujet de recherche en santé publique important aux Etats-Unis. En fait, la recherche sur le paludisme et sur toute une série d'autres maladies tropicales avait commencé beaucoup plus tôt au Walter Reed Army Institute of Research, compte tenu des risques sanitaires encourus par les troupes américaines engagées à l'étranger. De nombreux produits, comme les vaccins et les antipaludiques, ont été surtout mis au point dans le secteur public, même si l'industrie a généralement collaboré aux stades du développement et de la distribution.

Récemment, cette distinction est devenue de plus en plus floue. Par exemple, en 2005, les NIH ont octroyé une importante subvention sur plusieurs années à un consortium d'établissements universitaires chargés de concevoir, développer et expérimenter des vaccins anti-VIH améliorés, en s'appuyant sur des données allant de la connaissance fondamentale de la réponse immunitaire de l'organisme aux tout premiers stades de l'infection à VIH à la conduite d'essais cliniques avec des vaccins anti-VIH candidats (13). La même année, la Fondation Bill et Melinda Gates, avec le Wellcome Trust et les Instituts canadiens de Recherche en santé, a attribué des subventions au titre des « Défis majeurs » pour un montant de près de US \$500 millions à 43 projets dans 33 pays pour des travaux de recherche fondamentale et appliquée. Ainsi, l'une de ces subventions a été octroyée à un consortium international d'universités et d'entreprises privées pour qu'elles étudient la biologie fondamentale du phénomène de latence dans la tuberculose et mettent au point des médicaments adaptés. Quarante de ces subventions ont été attribuées à des projets menés par des instituts de recherche publics ou des universités et trois à des projets menés par des firmes pharmaceutiques ou des entreprises de biotechnologie du secteur privé (14).

Des firmes pharmaceutiques peuvent mener ou parrainer des travaux de recherche fondamentale, comme c'est le cas du Consortium SNP. Avec les progrès des biotechnologies, on pense que la génomique pourrait être extrêmement intéressante sur le plan commercial. L'apparition de l'industrie des biotechnologies en tant qu'acteur majeur de la R&D en biomédecine a donc été l'un des principaux changements à l'interface amont/aval. L'essor de l'industrie des biotechnologies doit beaucoup aux changements concomitants dans les universités, d'où sont sorties de nombreuses nouvelles entreprises de biotechnologie.

Etant donné la nature même de la révolution scientifique, l'interdisciplinarité a été particulièrement recherchée. Les nouvelles disciplines comme la bio-informatique, la protéomique et la génomique d'expression, qui doivent aussi être reliées à la chimie, exigent l'action coordonnée d'acteurs nombreux et divers sur un plan tant horizontal que vertical. Si ces acteurs travaillent dans différentes institutions, publiques ou privées, il faut avoir un moyen efficace d'assurer les transactions entre eux. Les droits de propriété intellectuelle, les licences et les contrats sont la monnaie de ces transactions.

Changements politiques

Aux Etats-Unis, plusieurs événements interdépendants d'ordre économique et juridique ont contribué à renforcer les nouveaux dispositifs institutionnels de la R&D. Un arrêt célèbre de la Cour suprême en 1980 dans l'affaire *Diamond contre Chakrabarty* a confirmé que les inventions génétiques (dans ce cas, il s'agissait d'une bactérie génétiquement modifiée capable de dégrader les composants du pétrole brut) étaient brevetables (15). L'application du système de brevets dans ce sens a facilité le développement d'un modèle commercial viable pour l'industrie des biotechnologies. Même si, pour de nombreuses entreprises, les perspectives de mise au point de produits rentables étaient très éloignées, elles pouvaient néanmoins lever des capitaux ou réaliser une valeur grâce aux brevets obtenus sur des technologies génétiques en amont. Ces jeunes entreprises détiennent plus de brevets de biotechnologie que les grandes firmes pharmaceutiques (16).

La même année, la Loi Bayh-Dole a permis aux universités de prendre des brevets sur des inventions issues de travaux de recherche financés par des fonds publics, dans le but d'encourager le développement plus poussé et l'application de technologies fondées sur des recherches universitaires. Ce transfert de technologie – comme on l'appelle aux Etats-Unis – s'est traduit par une croissance rapide du brevetage dans les universités et a créé une nouvelle source de revenu grâce à l'octroi de licences. Les brevets intéressant la biomédecine prédominent dans l'activité de brevetage des universités aux Etats-Unis, en partie à cause de l'importance des financements des NIH dont dépend une grande partie de la recherche universitaire et, en partie, parce que la valeur commerciale potentielle de ces brevets est plus élevée que dans la plupart des autres secteurs. En fait, aux Etats-Unis, c'est l'Université de Californie qui détient le plus de brevets fondés sur l'ADN ; vient ensuite le Gouvernement des Etats-Unis, par l'intermédiaire des NIH. Des établissements publics d'Europe et des Etats-Unis détiennent 30% de tous les brevets relatifs aux séquences d'ADN délivrés entre 1996 et 1999 (17).

Dans ce contexte nouveau, les universités et les établissements publics sont devenus d'importants acteurs du brevetage et de la concession de licences en R&D biomédicale. Aux Etats-Unis et, de plus en plus, dans d'autres pays, les universités s'emploient activement à prendre des brevets et à faire appliquer leurs droits en la matière, y compris par des actions en justice (18). Les chercheurs universitaires perçoivent une partie des droits de licence et peuvent aussi jouer un double rôle dans les nouvelles entreprises issues de leur université. On voit donc que non seulement l'interface n'est plus très nette entre recherche en amont et recherche en aval, mais aussi que les rôles relatifs des différentes parties à cette interface, en tant qu'individus et en tant qu'institutions, se sont modifiés.

La recherche en amont dans le secteur public et le secteur privé était traditionnellement conditionnée par la préservation de l'équilibre entre concurrence et collaboration scientifiques. La concurrence pour être la première personne ou la première équipe à atteindre un but particulier est un aiguillon très fort du progrès. On en a un bon exemple dans la course engagée entre un consortium du secteur public et une entreprise privée pour établir la séquence du génome humain. Un autre exemple est le séquençage rapide du génome du virus responsable du SRAS en 2003. Cependant, comme le montre aussi le cas du génome humain, la collaboration entre différentes équipes, la mise en commun des connaissances et l'élimination des doubles emplois inutiles sont d'importants facteurs du progrès scientifique pour les activités de recherche avec ou sans but lucratif.

Les changements survenus récemment dans le contexte politique ont des répercussions pour cet équilibre entre collaboration et concurrence. En particulier, l'incitation liée aux brevets peut faciliter la divulgation précoce de données scientifiques, qui sans cela resteraient secrètes, et stimuler ainsi l'innovation fondée sur la concurrence. Mais la quête de brevets et de financements commerciaux pourrait avoir pour effet d'encourager le secret plutôt que le partage des connaissances, exacerbant ainsi les rivalités et freinant la coopération entre groupes de chercheurs. Un comportement trop compétitif peut être contre-productif pour les efforts de recherche d'une façon générale, mais l'absence d'un tel comportement peut l'être aussi. Il existe en fait un certain nombre d'importantes activités concertées entre des entreprises du secteur privé, des fondations et des établissements du secteur public, comme le Consortium SNP. Ces actions concertées sont généralement axées sur la recherche en amont ou la recherche fondamentale, qui est un préalable nécessaire pour faciliter le développement ultérieur des produits. Les entreprises sont donc conscientes du fait qu'à certaines étapes du cycle de l'innovation, la collaboration visant à dégager en amont les connaissances dont toutes les parties auront besoin est dans leur intérêt et qu'elle permettra d'accélérer l'application de nouvelles technologies à l'amélioration de la santé humaine. De plus, tout comme le projet Génome humain du secteur public, les connaissances générées par ces activités concertées sont généralement mises directement dans le domaine public, ce qui veut dire que n'importe quel chercheur peut les utiliser librement et que les données en tant que telles ne peuvent être brevetées.

C'est exactement l'inverse qui se passe pour les chimiothèques des firmes pharmaceutiques, qui sont considérées comme un secret commercial. Les archives annotées de composés propres à l'entreprise sont l'un des principaux éléments du pouvoir concurrentiel d'un laboratoire. Elles peuvent contenir jusqu'à un million de composés, naturels ou de synthèse, et sont maintes fois testées sur des cibles thérapeutiques nouvelles. A cause de leur intérêt potentiel pour les marchés des pays développés, les firmes ne donnent pas généralement accès à leurs chimiothèques, même pour des chercheurs du secteur public ou du secteur non lucratif qui travaillent sur des maladies ne présentant guère sinon pas d'intérêt commercial. Certaines universités ont aussi mis sur pied des chimiothèques ouvertes à tous.

Donner accès à ces chimiothèques peut comporter un coût d'opportunité élevé pour des entreprises qui sont en concurrence sur le marché de la recherche, bien que des accords aient été trouvés dans certaines circonstances (voir Encadré 2.1). Le criblage à haut rendement utilisant les composés de ces chimiothèques pourrait ouvrir des filières essentielles pour des composés potentiellement efficaces. Il faut s'efforcer de surmonter les difficultés rencontrées jusqu'ici pour accéder à cette ressource en essayant de réunir les chercheurs qui travaillent sur les maladies négligées et les firmes qui détiennent ces chimiothèques. Seules des approches novatrices permettront aux organismes privés, publics et non lucratifs de développer les efforts de recherche sur les maladies négligées tout en continuant à protéger ces ressources industrielles précieuses.

Financements publics et priorités de la recherche

C'est surtout la répartition des financements qui détermine le type de recherche menée. Au niveau mondial, la quasi-totalité de la recherche initiale est financée par les pouvoirs publics, par l'intermédiaire d'organismes comme le Conseil de la Recherche médicale au Royaume-Uni ou les NIH aux Etats-Unis.

En 2001, selon des estimations du Forum mondial pour la recherche en santé, on estimait à près de US \$47 milliards le montant total consacré dans le monde par le secteur public à la recherche en santé (Tableau 2.1). Sur ce montant, près de US \$29 milliards (61 %) étaient dépensés aux Etats-Unis, essentiellement par les NIH. On évalue à US \$2,5 milliards les sommes dépensées par le secteur public dans les pays en développement (20).

Ces chiffres n'ont toutefois qu'un caractère indicatif et concernent le financement de toutes les étapes de la recherche, depuis la découverte jusqu'à la distribution. D'après une estimation détaillée faite récemment sur tous les types de recherche biomédicale aux Etats-Unis, les dépenses consacrées en 2004 à la R&D rien que dans ce pays se montaient à US \$94,3 milliards. Sur ce total, US \$54 milliards représentaient les dépenses engagées par des firmes pharmaceutiques, des firmes de biotechnologie et des entreprises de fabrication d'appareils médicaux, et US \$37,4 milliards des fonds du

ENCADRÉ 2.1

DONS DE COMPOSÉS

Deux firmes pharmaceutiques ont cédé les droits de deux composés importants, pour qu'ils puissent être développés sous forme de gels protecteurs contre le VIH. Selon les spécialistes, un microbicide appliqué dans le vagin avant les rapports sexuels pourrait, en tout juste trois ans, sauver 2,5 millions de vies.

Mais la mise au point de ces gels n'a progressé que lentement. Un seul essai de microbicide a été mené à bien chez l'être humain, avec des résultats négatifs – les femmes sont devenues plus vulnérables au VIH parce que le gel, essentiellement un détergent qui détruit le virus, a endommagé leur tissu vaginal. Cinq autres microbicides font actuellement l'objet d'essais cliniques en Afrique après s'être révélés modérément efficaces chez le singe, même si les sceptiques font observer que le virus utilisé pour ces épreuves sur l'animal infecte les cellules différemment du virus qui provoque le SIDA.

John Moore, de l'Université Cornell à New York, et ses collaborateurs ont expérimenté une approche différente. Ils ont associé trois composés utilisant chacun un mécanisme différent pour inhiber la pénétration du virus dans les cellules. Le composé de Merck CMPD167 entre en concurrence avec le virus pour atteindre les récepteurs cellulaires à l'intérieur du vagin. Le composé BMS-378806 de Bristol-Myers Squibb interagit avec le virus lui-même, en l'empêchant de se lier aux cellules. Enfin, un peptide mis au point par l'équipe de Moore inhibe le processus utilisé par le virus pour pénétrer dans la cellule.

Lorsque les chercheurs ont mis à l'essai des associations des composés chez des macaques, ils ont constaté qu'elles offraient une protection, à tout le moins partielle, contre un virus très proche du VIH. Trois animaux qui avaient reçu les trois composés ensemble ont tous été protégés contre l'infection. Ces résultats ont suffi à persuader les firmes pharmaceutiques de céder les droits des composés, a déclaré Moore. « C'est la première fois qu'une annonce conjointe de ce type a été faite », a ajouté Mark Mitchnick, chercheur principal du Partenariat international pour les microbicides, le partenariat public-privé qui va mettre au point le gel.

Plusieurs partenaires, dont la Fondation Bill et Melinda Gates et les NIH, aident à financer un essai clinique qui devrait débuter en 2007. Cet essai, dont le coût se situera entre US \$150 et 200 millions, portera sur environ 10 000 femmes en Afrique.

Source : référence (19).

**TABEAU 2.1 MONTANT ESTIMATIF DES FINANCEMENTS MONDIAUX
CONSACRÉS À LA R&D EN SANTÉ, 2001 (EN US \$ MILLIARDS)**

	US \$ MILLIARDS	%
Total	105,9	100
Total secteur public	46,6	44
Total secteur privé	59,3	56
Total secteur privé commercial	51,2	48
Total secteur privé sans but lucratif	8,1	8
<i>Pays à revenu élevé</i>		
Secteur public	44,1	42
Secteur privé commercial	49,9	47
Secteur privé sans but lucratif	7,7	7
Total pays à revenu élevé	101,6	96
<i>Pays à revenu intermédiaire inférieur</i>		
Secteur public	2,5	2
Secteur privé commercial	1,8	2
Total pays à revenu intermédiaire inférieur	4,3	4

Source : référence (20).

gouvernement fédéral, des gouvernements des Etats et des autorités locales. Le solde de US \$2,5 milliards provenait d'organismes à but non lucratif. Le total des dépenses du secteur public et du secteur privé a quasiment doublé depuis dix ans (21).

Deux questions importantes se posent en matière de financement :

- Quels sont les montants disponibles et comment sont-ils répartis entre les catégories de maladies ou les types de recherche ?
- Comment les bailleurs de fonds exercent-ils leur influence sur le contenu et la conduite des travaux de recherche ?

Une caractéristique importante des financements publics de la R&D est que la cible est déterminée avant tout par les priorités nationales. Ainsi, les priorités du financement de la R&D du secteur public dans les pays développés seront forcément conditionnées par la charge de morbidité dans ces pays (essentiellement les maladies du type I et le VIH/SIDA) et par la recherche de solutions correspondant aux ressources dont ils disposent pour mettre au point de nouvelles méthodes de diagnostic, de prévention et de traitement. Bien qu'il soit difficile d'obtenir des chiffres précis, il est vraisemblable que le décalage mondial entre la recherche financée par le secteur public et les besoins sanitaires des pays en développement suivra les mêmes tendances que le décalage mondial qui caractérise les financements privés mobilisés par les forces du marché.

Les pays développés manifestent un certain intérêt pour la santé internationale, intérêt qui remonte au début du XX^e siècle pour les anciennes puissances coloniales comme le Royaume-Uni et la France. Dans les pays concernés, l'infrastructure de recherche sur les maladies qui touchent surtout les pays en développement est encore solide et il existe des liens avec les chercheurs de différentes régions du monde en développement. Par exemple, le Conseil britannique de la Recherche médicale conserve un portefeuille important d'activités de recherche intéressant les pays en développement. En 2002-2003, il a consacré environ £22,5 millions à ce type de recherche, soit plus de 6% de ses dépenses totales. Les NIH, aux Etats-Unis, ont été explicitement autorisés à faire des recherches sur les maladies tropicales en 1993, alors qu'auparavant tous les travaux de recherche internationale devaient

être faits spécifiquement au bénéfice de ressortissants des Etats-Unis. Dans l'une de nos études, nous avons estimé que la part consacrée par les NIH à la R&D sur les maladies tropicales avait augmenté, pour atteindre jusqu'à US \$1 milliard (4% de la R&D totale) en 2004, alors que, dans les années 1990, cette part était en moyenne bien inférieure à 1% d'un investissement total beaucoup plus faible (22).

Cette tendance encourageante s'explique notamment par le fait que l'expérience récente a démontré l'indivisibilité des priorités sanitaires. Avec la mondialisation et la mobilité croissante des habitants de la planète, aucune maladie infectieuse ne saurait être considérée comme limitée à une zone géographique déterminée. Les tendances démographiques et économiques ont accru la vulnérabilité du monde à des épidémies (par exemple SRAS, tuberculose ou grippe aviaire) qui pourraient toucher des millions de gens dans les pays développés comme dans les pays en développement.

Outre les maladies infectieuses, il faut mentionner la fréquence croissante des maladies non transmissibles. Certaines peuvent être traitées par des médicaments plus anciens relativement peu coûteux (par exemple des diurétiques pour abaisser la tension artérielle). Mais beaucoup de nouveaux traitements contre le cancer et les maladies cardio-vasculaires dont pourraient bénéficier les patients du monde en développement sont coûteux et complexes à administrer. En dehors des approches thérapeutiques, il peut alors être plus rentable en termes d'améliorations sanitaires dans les pays en développement d'explorer d'autres approches, telles que des outils peu coûteux de diagnostic précoce, et des recherches épidémiologiques sur l'étiologie et les stratégies de prévention. On voit donc que les priorités de la recherche sur les maladies du type I, dans l'optique des pays en développement qui manquent de ressources, seront probablement différentes de celles des pays développés.

Pour les maladies du type II, comme la tuberculose ou le paludisme, la quête de solutions applicables au monde en développement doit être intégrée aux tout premiers stades de la recherche. Comme l'a souligné l'Alliance mondiale pour la mise au point d'antituberculeux :

Nous nous trouvons devant une double tâche : accélérer la recherche-développement et veiller à ce que les médicaments mis au point soient d'un prix abordable, en particulier dans les pays les plus pauvres où la tuberculose fait peser une lourde charge de morbidité (23).

Comme on le verra dans le chapitre 3, des organisations comme cette Alliance travaillent surtout à l'étape de développement du cycle de l'innovation, même si la question de savoir comment traduire le plus efficacement possible les résultats de la recherche fondamentale en médicaments de soins et produits utilisables se pose tout au long du cycle de la recherche. Le Conseil de la Recherche médicale du Royaume-Uni l'a très bien formulé dans une déclaration récente :

Il faut cependant trouver le juste équilibre entre la rentabilité à court terme et la promotion du développement à long terme des sciences fondamentales qui, avec le temps, déboucheront sur des améliorations de la santé et du bien-être. Nous prévoyons donc que les travaux de recherche appuyés par le Conseil intéresseront de plus en plus les maladies, et un rang de priorité plus élevé sera accordé aux méthodes de recherche appliquée à l'interface recherche fondamentale/recherche clinique (24).

Les politiques récemment adoptées par les NIH mettent elles aussi l'accent sur la recherche appliquée. En particulier, leur initiative Feuille de route

envisage une restructuration ambitieuse des méthodes de la recherche fondamentale. Le premier volet de l'initiative a pour but d'ouvrir de nouvelles voies de découverte, et parmi les éléments importants figurent l'étude des protéines exprimées par les gènes ainsi que les composants et réseaux métaboliques à l'intérieur des cellules. Les NIH vont d'autre part mettre sur pied des bibliothèques moléculaires pour faciliter le criblage des cibles et composés pharmaceutiques, se concentrer sur la biologie structurale et promouvoir le développement de la bio-informatique, de la biologie statistique et de la nanomédecine. Le deuxième volet vise à encourager la recherche interdisciplinaire et la prise de risques (grâce à un nouveau système d'attribution de prix), tandis que le troisième se concentre sur la transformation de la recherche clinique (voir chapitre 3) (25).

Même si ces initiatives sont généralement centrées sur les moyens d'améliorer les travaux dans les sciences fondamentales pour faciliter la découverte puis le développement, cette refonte du processus n'est pas sans rapport avec la solution des problèmes de santé des pays en développement. Par exemple, des similitudes (ou homologies) dans la structure de l'ADN ou des protéines, par exemple, peuvent être importantes pour l'identification de cibles et composés pharmaceutiques concernant des maladies d'origine commune. En outre, à mesure qu'un nombre croissant de bases de données sont disponibles et que des logiciels sont mis au point, il devient possible d'utiliser la bio-informatique, entre autres, pour étudier les homologies. C'est ainsi que Novartis, dans le cadre de ses recherches à finalité commerciale, a identifié une nouvelle cible antibactérienne (pour les infections respiratoires) qui, d'après les données de la bio-informatique, était également présente chez l'organisme pathogène responsable de la tuberculose. Cette filière est maintenant poursuivie à Singapour par l'Institut Novartis pour les Maladies tropicales (26). Les homologies pourraient également être importantes pour une autre raison : les études sur des maladies négligées comme la tuberculose pourraient présenter un intérêt pour d'autres maladies pour lesquelles il existe un important marché solvable. Par exemple, un nouveau médicament – actuellement à l'essai – contre la diarrhée associée au SIDA et la diarrhée de l'enfant (un problème qui concerne les pays en développement) pourrait également être utile pour combattre le syndrome du côlon irritable, une affection qui est à l'origine d'un vaste marché très rentable dans le monde développé (27).

Cette discussion s'inspire pour beaucoup de l'expérience des pays développés parce que c'est là que l'essentiel des travaux de R&D ont été menés jusqu'ici et que les réponses politiques ont été élaborées. Les pays en développement, quoique dans une situation très différente, pourraient tirer parti de l'expérience des pays développés pour faire leurs propres choix politiques. Certains d'entre eux possèdent une bonne infrastructure scientifique – qui s'appuie essentiellement sur la capacité du secteur public – et consacrent énormément de ressources à la recherche biomédicale. Cependant, une application aveugle du modèle linéaire et une faible participation du secteur privé à la R&D les a empêchés de transformer les capacités scientifiques en innovations utiles. Cela a donné un modèle qui n'est pas bien adapté à l'application et à la commercialisation de leurs inventions éventuelles. Dans la plupart des pays en développement étudiés pour l'établissement du présent rapport, le secteur privé n'a, jusqu'à ces derniers temps, pas été une grande source d'innovation dans le domaine biomédical.

Un certain nombre de pays dotés de bonnes infrastructures scientifiques s'efforcent maintenant d'adopter de nouvelles politiques pour encourager l'innovation, et c'est ce que nous examinerons plus avant dans le chapitre 5.

Le défi pour tous les pays en développement consiste à adapter les politiques en matière d'innovation à leur contexte particulier.

Mesures proposées : financement et établissement des priorités

L'analyse qui précède recouvre tout un éventail de questions scientifiques, techniques, institutionnelles et financières qui conditionnent les progrès de la recherche initiale. Dans la partie qui suit, nous examinerons un certain nombre de propositions destinées à remédier aux diverses lacunes du processus actuel.

Ces dernières années, de plus en plus d'argent a été consacré à la R&D au profit des pays en développement. Les financeurs publics des pays développés s'intéressent davantage à la recherche en amont comme en aval. On estime en fait que, entre leur création, il y a près de dix ans, et la fin de 2004, les fondations à but non lucratif ont versé US \$900 millions à des partenariats public-privé pour le développement de produits, sans compter des initiatives comme les « Grands Défis » mentionnés plus haut et les investissements réalisés récemment par les NIH dans la recherche sur un vaccin contre le VIH/SIDA.

Comme nous l'avons vu, de nombreux problèmes se posent lorsqu'il s'agit de traduire les progrès des connaissances sur le génome – déjà très vastes – en produits diagnostiques, en vaccins et en traitements intéressants pour les pays en développement étant donné leur structure de morbidité et leurs problèmes de ressources. Pour y parvenir, il faut consacrer des montants plus importants aux travaux appliqués pour ces indications dans les domaines de la protéomique, de la génomique structurale, de la bio-informatique, de la biologie calculatoire et des nanotechnologies.

Dans de récents rapports sur la recherche en santé pour le développement, des recommandations ont été formulées concernant les flux et la coordination des ressources. La Commission sur la Recherche en Santé au Service du Développement, créée en 1990, a recommandé que les gouvernements consacrent 2% de leur budget de la santé à ce que l'on appelle la recherche nationale essentielle en santé et que les pays donateurs consacrent 5% de l'aide en matière de santé, qu'ils accordent aux pays en développement, à la recherche et au renforcement des capacités de recherche. Enfin, elle a recommandé l'établissement d'un mécanisme international pour suivre les progrès et assurer une plus grande cohérence des travaux de recherche sur les problèmes de santé des pays en développement, ce qui permettrait par ailleurs de mobiliser à long terme davantage de fonds pour ces recherches (28).

Des rapports publiés ultérieurement (comme le rapport de la Commission Macroéconomie et Santé) ont réitéré ces demandes en insistant sur la nécessité d'accroître les ressources et d'assurer un certain nombre de services, qu'il serait peut-être plus opportun d'organiser au niveau mondial. Très récemment, en 2005, l'Assemblée mondiale de la Santé a adopté une résolution dans laquelle les Etats Membres étaient instamment invités à « envisager d'appliquer » les recommandations (en matière de financement) formulées en 1990 par la Commission sur la Recherche en Santé au Service du Développement (29). Les recommandations plus ambitieuses de la Commission Macroéconomie et Santé, qui demandait la création d'un nouveau fonds mondial pour la recherche en santé alimenté chaque année à hauteur de US \$1,5 milliard et l'augmentation équivalente du montant des crédits versés par les voies existantes à des organismes tels que l'OMS ou des partenariats public-privé, sont restées lettre morte. Malgré les signes encourageants donnés ces derniers

temps par les gouvernements et les fondations, il faudrait faire beaucoup plus de recherches à l'interface amont/aval qui est si importante pour traduire des progrès scientifiques prometteurs en produits nécessaires à la solution des problèmes de santé des pays en développement.

Ce n'est pas seulement une question d'argent. Nous avons déjà évoqué la nécessité de trouver un juste équilibre entre concurrence et collaboration. Les doubles emplois sont en principe inopportuns mais, pour préserver la concurrence, ils sont dans une certaine mesure nécessaires. La tension entre coordination et collaboration souhaitables, d'une part, et concurrence également souhaitable, d'autre part, est inhérente à la recherche. Des actions comme l'Initiative mondiale pour un vaccin contre le VIH/SIDA sont des tentatives pour réconcilier ces objectifs potentiellement conflictuels.

Ce qui est par ailleurs évident, c'est qu'il faudra sans doute différentes approches du diagnostic, de la prévention ou du traitement pour différentes maladies. Il est donc impossible de formuler autre chose que des considérations très générales concernant les priorités, sans examiner le contexte de chaque indication ou intervention. Et même là, les points de vue seront inévitablement divergents – mais tout aussi légitimes les uns que les autres – en ce qui concerne les priorités pour chaque maladie. Dans tous les domaines, on se trouve face à un rassemblement très hétérogène d'universitaires, d'entreprises pharmaceutiques ou de biotechnologie – petites ou grandes –, de gouvernements (sous la forme d'organismes donateurs ou de conseils de la recherche médicale), de fondations, de groupes de patients et de groupes de la société civile. Une solution serait d'encourager un partage plus systématique de l'information et de tenir des réunions de coordination. Un bon exemple est celui du partenariat Halte à la tuberculose, un réseau constitué d'organisations internationales, de pays, de donateurs du secteur public et du secteur privé, d'organisations gouvernementales et non gouvernementales et de particuliers qui ont exprimé un intérêt à collaborer pour atteindre un but commun.

Compte tenu de ces considérations, les principaux acteurs aux stades initiaux de la recherche en santé pour les pays développés et pour les pays en développement sont les gouvernements en leur qualité de donateurs, et les conseils de la recherche médicale (ou leur équivalent) qui sont chargés d'exécuter les programmes de recherche, directement ou par l'intermédiaire de tierces parties qui assurent le financement.

Les montants consacrés par les gouvernements des pays développés à la R&D en santé varient énormément. Aux Etats-Unis, ces sommes représentent nettement plus de 0,2 % du PIB. En Europe, en revanche, les dépenses moyennes ne représentent que 0,05 % du PIB. La moyenne pour les pays de l'OCDE est d'environ 0,1 % du PIB. Dans les pays en développement, les dépenses moyennes consacrées à la R&D en santé sont nettement inférieures (30).

Il est dans l'intérêt de tous les pays d'encourager une recherche en santé axée sur les problèmes de santé des pays en développement et de fixer des cibles dans ce domaine.

2.1 Les gouvernements des pays développés devraient inscrire cet objectif dans leurs politiques de recherche et, en particulier, ils devraient s'efforcer de définir des stratégies explicites de R&D et de consacrer une proportion croissante des financements qu'ils accordent à la R&D en santé aux besoins sanitaires des pays en développement, en insistant sur la recherche en amont et la recherche appliquée.

2.2 Les pays en développement devraient mettre sur pied, appliquer ou renforcer un programme national de recherche en santé, y compris les meilleures pratiques pour la conduite et la gestion de la recherche, en prévoyant un appui politique adéquat et un financement à long terme.

Il est normal que ce soient les gouvernements qui fixent les priorités de la recherche. Toutefois, il ressort de notre analyse des besoins que certains domaines mériteraient un rang de priorité plus élevé dans l'approche suivie par les conseils de la recherche et les gouvernements.

2.3 Les gouvernements et les donateurs devraient s'intéresser particulièrement à la recherche en amont qui permet d'acquérir des connaissances et technologies nouvelles susceptibles de faciliter le développement de nouveaux produits, notamment des médicaments, des vaccins et des épreuves diagnostiques adaptés aux problèmes de santé des pays en développement. Une attention devrait aussi être accordée au fait que les outils de recherche disponibles dans ces domaines sont actuellement insuffisants, qu'il s'agisse des techniques permettant d'appréhender les voies nouvelles de découverte, les meilleurs moyens d'utiliser la bio-informatique, la mise au point de modèles animaux mieux adaptés pour les essais, et bien d'autres technologies correspondant à des maladies déterminées.

2.4 Face aux besoins sanitaires des pays en développement, il est important de trouver des moyens novateurs de lutter contre les maladies du type I, ainsi que les maladies des types II et III. Les gouvernements et les donateurs devraient accorder un rang de priorité plus élevé à la lutte contre les maladies du type I, dont l'impact ne cesse de croître dans les pays en développement et, par le biais de l'innovation, trouver des moyens plus abordables et technologiquement appropriés de diagnostic, de prévention et de traitement de ces maladies.

2.5 L'OMS devrait prendre des mesures afin de rendre les chimiothèques des firmes plus accessibles de manière à repérer des composés qui permettraient de lutter contre les maladies touchant les pays en développement.

2.6 L'OMS devrait rassembler des universitaires, des firmes pharmaceutiques et des entreprises de biotechnologie, petites et grandes, des gouvernements donateurs ou des conseils de la recherche médicale, des fondations, des partenariats public-privé, ainsi que des groupes de patients et des groupes de la société civile pour un forum permanent offrant un cadre plus structuré de diffusion de l'information et de coordination entre les divers acteurs.

Mesures proposées : propriété intellectuelle

L'objet de ce rapport est de trouver des moyens d'encourager l'innovation touchant les maladies qui sont prévalentes dans les pays en développement. Plusieurs questions liées à la propriété intellectuelle intéressent la phase de découverte, par exemple l'appropriation des résultats scientifiques en amont, les politiques suivies par les universités et les instituts de recherche en matière de brevetage, la protection des bases de données, ainsi que la reconnaissance des savoirs traditionnels finalement utilisés pour le développement de nouveaux médicaments et la rémunération de cette utilisation. Le présent chapitre ne traite que des deux premières questions.

Outils de recherche et technologies de base

Lors de nos consultations, nous sommes aussi parvenus à la conclusion qu'il faudrait faire davantage d'études pour mettre au point les outils de recherche qui seraient nécessaires pour l'innovation. Ainsi, il existe une forte demande pour de meilleurs modèles animaux reproduisant mieux la façon dont la maladie étudiée affecte l'être humain. Nous avons aussi été rendus attentifs aux préoccupations concernant les restrictions possibles à l'accès aux outils de recherche. La citation qui suit décrit le cas classique dans lequel la protection des outils de recherche par des droits de propriété intellectuelle peut poser un problème :

... la prolifération récente des droits de propriété intellectuelle dans la recherche biomédicale laisse entrevoir une autre situation tragique que l'on pourrait appeler celle des « anticommons » dans laquelle on en viendrait à sous-utiliser des ressources déjà maigres parce que trop de détenteurs se feraient obstacle les uns aux autres. La privatisation de la recherche biomédicale doit se faire de façon plus harmonieuse si l'on veut maintenir à la fois la recherche en amont et le développement des produits en aval. Sinon, la multiplication des droits de propriété intellectuelle risque paradoxalement de conduire à la réduction du nombre de produits utiles pour l'amélioration de la santé (31).

Dans les pays développés, les éléments dont on dispose jusqu'ici – et qui proviennent essentiellement des Etats-Unis – donnent à penser que les chercheurs, dans le secteur public comme dans le secteur privé, ont trouvé divers moyens de s'adapter au nouvel environnement. Les solutions de travail comprennent l'octroi de licences, les inventions autour de brevets, les violations (souvent sous le couvert d'une exception pour recherche invoquée de manière informelle), la mise au point et l'utilisation d'outils publics et, enfin, la contestation des brevets devant les tribunaux. Des changements survenus dans le contexte institutionnel, comme le durcissement des règles en matière de brevetage des gènes imposé par l'Office des Brevets et des Marques aux Etats-Unis, ainsi que les directives établies par les NIH pour encourager de bonnes pratiques en matière de brevets et de licences, semblent avoir atténué la menace de rupture et de restriction d'accès, encore que les incertitudes persistent. Il est cependant évident que ces diverses solutions de travail sont coûteuses en temps et/ou en argent (32). D'après une étude récente faite aux Etats-Unis auprès de chercheurs d'universités, d'organismes publics et d'organismes à but non lucratif, les problèmes d'accès aux matériels (par exemple données ou lignées cellulaires) pourraient avoir sur la conduite de la recherche des répercussions plus graves que le brevetage lui-même (33).

Un autre récent rapport des National Academies of Sciences des Etats-Unis sur cette question a abouti à la conclusion suivante :

Le Comité a constaté que le nombre de projets abandonnés ou retardés à la suite de difficultés d'accès aux technologies était limité, de même que celui des cas dans lesquels les chercheurs devaient réviser leurs protocoles pour éviter des problèmes de propriété intellectuelle ou devaient supporter des coûts élevés pour acquérir des droits de propriété intellectuelle. Il apparaît donc que, pour le moment, l'accès aux inventions brevetées ou aux données utilisées dans la recherche biomédicale impose rarement une charge importante aux chercheurs. Mais, pour toute une série de raisons, le Comité a conclu que la situation en matière de brevets, qui se complique déjà dans des domaines comme l'expression des gènes et les interactions

protéines-protéines, pourrait devenir encore bien plus complexe et présente à l'avenir (34).

Le Comité a donc formulé des recommandations destinées à faire face à « un environnement de plus en plus problématique pour la recherche sur la génomique et la protéomique, à mesure que de nouvelles connaissances sont générées, de nouveaux brevets demandés et de nouvelles restrictions apportées à l'accès aux données et aux ressources, ainsi qu'à leur disponibilité » (34).

Un cas particulier est celui des épreuves de diagnostic génétique, qui peuvent être utilisées ou bien à des fins cliniques ou bien pour la poursuite de recherches. Ces épreuves ont donc une double nature, comme produit final et comme outil de découverte. Une enquête faite sur plus d'une centaine de laboratoires aux Etats-Unis a conclu que les pratiques en matière de brevets et de licences dans ce domaine avaient eu un effet négatif sur l'utilisation clinique et le développement d'autres tests génétiques. Les auteurs n'ont pas dit si les brevets dans ce domaine étaient déterminants au départ pour le développement de tests génétiques (35).

Une enquête réalisée en Suisse a mis en évidence des obstacles à la recherche découlant de la protection par brevet. Les personnes interrogées étaient favorables à la création d'une exception pour l'utilisation clinique des tests génétiques ou à d'autres moyens permettant d'imposer l'octroi de licences obligatoires non exclusives à des conditions raisonnables (36).

Les faits ci-dessus concernent les grands axes de la recherche pouvant revêtir un intérêt commercial. Il est vraisemblable que les coûts de transaction pèseront plus lourd sur ceux qui travaillent avec des moyens limités à des projets concernant des maladies qui touchent plus particulièrement les pays en développement. Un cas intéressant est celui de l'Initiative pour un vaccin antipaludique, menée par l'organisation non gouvernementale à but non lucratif Program for Appropriate Technology in Health (PATH). Il s'agit de mettre au point un vaccin antipaludique, mais le programme se trouve actuellement face à plus de 20 brevets qui se recoupent partiellement pour l'antigène MSP-1, ce qui coûte énormément de temps et d'argent (37). Un représentant de l'organisation a déclaré en substance :

Pourquoi la situation en matière de propriété intellectuelle pour le MSP-1 ne se règle-t-elle pas par des voies traditionnelles, c'est-à-dire par le biais de transfert de technologie ou des tribunaux ? Des concepteurs qui voudraient s'assurer les droits d'utiliser le MSP-1 devraient obtenir des licences auprès d'au moins huit entités. Bien que théoriquement possible, ce genre de transaction en matière de licence prendrait des années, demanderait beaucoup de personnel et coûterait des centaines de milliers de dollars en honoraires d'avocat. Même si les entreprises se lancent régulièrement dans de telles activités pour des produits commerciaux, les aspects économiques des vaccins antipaludiques font que les concepteurs hésitent davantage à investir dans une acquisition de technologie aussi malaisée (38).

Nos études n'ont toutefois pas fait apparaître d'autres cas aussi complexes (parmi les partenariats public-privé) dans d'autres domaines de la recherche intéressant les pays en développement (39). Certains partenariats public-privé affirment que leur mission philanthropique peut les aider à encourager les entreprises à concéder des licences sur leur propriété intellectuelle plus facilement et moins cher que s'il s'agissait d'un échange commercial. Il est donc difficile de tirer des conclusions généralement valables à partir des faits disponibles.

Il y a d'autre part très peu de données empiriques sur l'effet des brevets relatifs à des outils de recherche dans le domaine biomédical dans les pays en développement eux-mêmes. Une plus large expérience et davantage de recherches empiriques s'imposent. L'impact de ces brevets pourrait être plus important que dans les pays développés, puisque les instituts de recherche ou les entreprises des pays en développement n'ont généralement pas les moyens juridiques et les capacités de négociation nécessaires pour engager des négociations complexes, et elles n'ont pas la souplesse organique ni les fonds nécessaires pour payer des droits de licence si les détenteurs des brevets l'exigent. Une enquête menée à notre intention auprès des 103 firmes indiennes a révélé que parmi 13 variables susceptibles de conduire à l'abandon de projets de R&D par l'industrie pharmaceutique indienne, c'est l'accès restreint aux technologies en amont protégées par des brevets par suite de difficultés contractuelles qui risquait d'être le facteur le plus important (40).

Plusieurs voies d'approches sont utilisées ou envisagées face à ce problème, notamment :

- des changements des politiques ou directives en matière de brevetage destinés à favoriser un meilleur comportement des participants au système ;
- des communautés de brevets pour faciliter l'accès aux technologies requises ;
- des exemptions pour recherche dans le droit des brevets afin de réduire le risque de violation dans le cadre de la R&D ;
- la concession de licences obligatoires pour donner accès aux technologies en amont.

Changements des politiques en matière de brevetage

Les pays peuvent aborder le brevetage sous différents angles. D'une part, l'Accord sur les ADPIC prévoit à l'article 27.1 que les pays sont tenus d'octroyer des brevets dans tous les « domaines technologiques » à condition qu'il s'agisse d'une invention nouvelle, qu'elle implique une activité inventive (ou qu'elle ne soit pas évidente) et qu'elle soit susceptible d'application industrielle (ou utile). De l'autre, il prévoit une exclusion de la brevetabilité dans divers cas, par exemple concernant des découvertes ou des gènes qui ne satisfont pas à ces critères. Les végétaux et les animaux, à l'exception des micro-organismes et des procédés non biologiques et microbiologiques, peuvent être « exclus de la brevetabilité ». L'Accord ne précise pas comment les pays devraient définir ce qu'est une « invention » ni comment les critères de brevetabilité (c'est-à-dire la nouveauté, l'activité inventive, la non-évidence, et l'utilité ou l'applicabilité industrielle) doivent être interprétés. L'opportunité de restreindre ainsi la brevetabilité des découvertes génétiques devra être évaluée en fonction du contexte de chaque pays. Par exemple, les pays qui utilisent surtout des outils de recherche à base génétique brevetés dans d'autres pays pourraient encourager l'utilisation de ces outils en limitant leur brevetabilité. D'autres, aux capacités plus développées en génomique, pourraient favoriser une interprétation moins stricte de la brevetabilité. Si des brevets sont octroyés, ils peuvent limiter la portée de ce qui a été effectivement inventé. La politique de brevetage dans ce domaine devrait avoir pour but de faciliter la recherche-développement sur les médicaments et autres produits de soins.

On trouve un exemple d'adaptation institutionnelle à l'évolution du contexte technologique dans l'annonce faite en 2001 par l'Office des Brevets et des Marques, aux Etats-Unis, de nouvelles directives sur les étiquettes de séquences exprimées (petit morceau d'ADN qui aide à savoir quand certains

gènes sont exprimés dans les cellules). Ces directives durcissent les règles en ce qui concerne l'« utilité » (*utility*)⁹ et donnent des orientations aux examinateurs de brevets sur la façon d'appliquer le critère d'utilité aux inventions de biotechnologie (41). Dans ces cas, la brevetabilité ne peut être établie que si la demande de brevet fait apparaître une utilité *spécifique, substantielle et crédible*. Cette nouvelle norme devrait en principe empêcher que des brevets soient accordés sur des inventions pour lesquelles seule une application hypothétique est divulguée. L'introduction de ces critères plus stricts pourrait expliquer, entre autres, que le nombre de demandes de brevets dans ce domaine ait diminué ces derniers temps.

La directive adoptée par la Commission européenne en 1998 sur la protection juridique des inventions biotechnologiques n'a pas été appliquée de la même façon dans tous les pays de l'Union européenne. Contrairement à la plupart des autres pays, la France et l'Allemagne ont introduit des règles qui limitent la portée de la protection par brevet pour les séquences de gènes humains à l'usage spécifique divulgué dans la demande de brevet, excluant ainsi toute protection pour des usages ultérieurs non encore découverts – et ce parce qu'une large protection pourrait désavantager ceux qui souhaitent travailler à partir de l'invention, alors que des revendications plus étroites pourraient faciliter l'utilisation en aval. Il se pose également la question de savoir si le brevetage ultérieur d'une nouvelle utilisation devrait être autorisé ou non (42).

Les pays peuvent aussi envisager d'adopter des directives ou d'autres moyens d'encourager ou de rendre obligatoires des mesures en matière de brevetage et de licence qui favorisent l'innovation. En 2004, aux Etats-Unis, les NIH ont adopté un projet de directives (« meilleures pratiques ») sur le brevetage et l'octroi de licences sur des inventions génétiques financées par leurs propres subventions. En matière de brevetage, les directives soulignent qu'il faudrait savoir si :

... d'importants autres travaux de recherche-développement sont nécessaires dans le secteur privé pour donner à l'invention une application pratique et commerciale. Il faut rechercher une protection de la propriété intellectuelle lorsqu'il est évident qu'un investissement du secteur privé sera nécessaire pour développer l'invention et la rendre largement disponible. En revanche, lorsqu'il n'est pas nécessaire d'investir des sommes importantes dans d'autres travaux de recherche-développement, comme c'est le cas pour de nombreux matériels de recherche ou technologies de recherche, les meilleures pratiques prescrivent de ne rechercher que rarement une protection par brevet (43).

En matière de licences, elles prévoient une série plus large de principes appuyant en règle générale l'octroi de licences non exclusives. Là où les licences exclusives peuvent être nécessaires pour encourager la poursuite du développement, les directives suggèrent qu'il faudrait veiller à ne concéder de licence que dans le domaine particulier où le titulaire de la licence travaille, afin d'éviter de bloquer d'autres filières de recherche qui pourraient utiliser la même technologie. En outre, toujours selon les directives, il faudrait envisager d'inclure des dispositions spéciales pour protéger la recherche de suivi et la santé publique. Par exemple, une licence pourrait réserver le droit d'utiliser

⁹ « Utility » aux Etats-Unis se rapporte au critère de brevetabilité selon lequel, d'une façon générale, l'invention doit présenter une certaine utilité potentielle. Le critère dans la plupart des autres pays est la démonstration d'une « applicabilité industrielle ».

l'invention dans des organismes de recherche à but non lucratif à des fins de recherche ou à des fins éducatives (43).

Les gouvernements peuvent décider d'autoriser ou non le brevetage du matériel génétique.

2.7 Les pays devraient s'efforcer par leurs politiques en matière de brevetage et de concession de licences d'accroître le plus possible la disponibilité des innovations, notamment des outils de recherche et des technologies de base pour le développement de produits intéressant la santé publique, notamment dans le contexte des pays en développement. Les organismes publics de financement devraient adopter des mesures pour encourager des pratiques raisonnables en matière de brevets et d'octroi de licences s'agissant des technologies mises au point grâce à leur financement, afin de promouvoir en aval l'innovation dans le domaine des médicaments et autres produits de soins.

Communautés de brevets

En 2000, un rapport de l'Office des Brevets et des Marques des Etats-Unis sur les communautés de brevets et les brevets dans le domaine des biotechnologies concluait que « l'utilisation des communautés de brevets dans le domaine des biotechnologies pourrait être dans l'intérêt tant du secteur public que du secteur industriel privé – une situation où tout le monde serait gagnant » (44). Les avantages de cette approche de la concession de licences étaient de plusieurs ordres : rapidité à obtenir les droits à une technologie brevetée par le biais de mécanismes centralisés d'octroi de licences, répartition des risques associés à la recherche-développement, élimination des brevets de « blocage » ou des « accumulations » de licences, et par conséquent promotion des efforts concertés. Les communautés de brevets pourraient donc être très utiles pour les technologies intéressant particulièrement les pays en développement, car l'absence de fortes incitations de marché pourrait permettre des accords plus difficiles à concevoir dans d'autres circonstances. On pourrait encourager la recherche à faible marge axée sur les problèmes des populations pauvres. Des communautés de brevets ont également été proposées pour le développement de vaccins, étant donné la multitude de produits que détiennent différentes entités et, par conséquent, la difficulté à identifier, suivre et obtenir des licences pour des technologies brevetées.

Des communautés de brevets ont été créées dans le secteur de l'électronique grand public, plus particulièrement pour l'établissement de normes industrielles. Cependant, l'industrie des biotechnologies est très différente. On relève ainsi dans un rapport de l'OCDE :

Toutefois, l'industrie pharmaceutique biotechnologique diffère radicalement du secteur de l'électronique : fixer des normes et assurer la compatibilité des technologies n'est pas essentiel, surtout dans la mise au point de méthodes thérapeutiques. La valeur des entreprises dépend étroitement de leur propriété intellectuelle, d'où leur souci de se protéger. Les partenaires risquent de se diviser sur la valeur des différents brevets de la communauté et les acteurs dominants ne seraient guère incités à s'y associer. S'il est possible de définir un champ limité d'application et les brevets essentiels en biotechnologie, le modèle de communautés de brevets mérite examen ... La pertinence de la communauté pour les brevets sur des biotechnologies appelle assurément un complément d'étude, de même que le rôle des pouvoirs publics dans sa promotion (45).

Le vaccin dirigé contre le SRAS est un exemple particulier dans lequel une communauté de brevets dans un domaine donné pourrait être possible en biotechnologie. A la suite de l'apparition du SRAS en 2003, de nombreux instituts de recherche, notamment dans le secteur public, se sont dépêchés d'établir la séquence du génome du virus responsable et de soumettre des demandes de brevet. Plusieurs des parties ont proposé de mettre sur pied une communauté de brevets pour encourager la mise au point d'un traitement ou d'un vaccin (46).

2.8 Des communautés de brevets sur des technologies en amont pourraient être utiles dans certains cas pour promouvoir des innovations intéressantes pour les pays en développement. L'OMS et l'OMPI devraient envisager de jouer un rôle plus actif pour encourager de tels arrangements, notamment en vue de s'attaquer aux maladies qui touchent surtout les pays en développement.

Exemptions pour la recherche

L'Accord sur les ADPIC autorise le recours à des exemptions limitées en vertu de l'article 30 ; celui-ci pourrait s'appliquer, entre autres, au problème des outils de recherche :

Les Membres pourront prévoir des exceptions limitées aux droits exclusifs conférés par un brevet, à condition que celles-ci ne portent pas atteinte de manière injustifiée à l'exploitation normale du brevet ni ne causent un préjudice injustifié aux intérêts légitimes du titulaire du brevet, compte tenu des intérêts légitimes des tiers.

Dans la plupart des pays d'Europe, il existe des exemptions pour des activités menées à titre privé à des fins non commerciales et pour l'expérimentation sur l'objet de l'invention, même à des fins commerciales.

Aux Etats-Unis, en revanche, il n'existe pas d'exemption légale équivalente, même pour des utilisations non commerciales ou pour la recherche. Toutefois, dans le passé, les tribunaux ont généralement laissé une certaine marge pour « la réalisation ou l'utilisation d'une invention brevetée uniquement à des fins expérimentales, sans intention d'en tirer un profit ou un avantage pratique ... ». En 2002, cette exception a été interprétée de façon restreinte dans l'affaire *Madey contre Duke University*. Le tribunal a déclaré en substance que, puisque l'activité (« business ») de l'Université Duke était la recherche et l'enseignement, il n'y avait pas d'exemption susceptible d'excuser l'infraction, étant donné que l'invention brevetée était précisément utilisée pour poursuivre cette activité. Que l'utilisateur ait agi dans un but lucratif ou non n'était pas un facteur déterminant pour le tribunal (47). Bien que cela n'ait pas fait partie du jugement, l'idée était que, comme les universités utilisent aujourd'hui avec zèle brevets et licences et qu'elles vont devant les tribunaux pour faire appliquer les droits conférés par leurs brevets, il serait illogique qu'elles s'efforcent de conserver des exemptions analogues pour leurs propres activités (18).

On voit donc que les exemptions pour la recherche autorisées dans le cadre de l'Accord sur les ADPIC sont appliquées de façon bien différente selon les pays et interprétées à l'avenant par les tribunaux. Ce qui est essentiel dans ce contexte, c'est d'éviter que la recherche de suivi qui pourrait être importante pour la santé ne soit pas freinée. C'est dans cette perspective qu'il faut envisager la portée de l'exemption pour la recherche.

Le débat est très vif, particulièrement aux Etats-Unis, sur la portée des exemptions pour la recherche. En 2004, l'Académie nationale des

Sciences des Etats-Unis (NAS) a publié un rapport sur le système américain de brevets dans lequel elle recommandait l'introduction d'une exemption formelle pour la recherche faite aux Etats-Unis à des fins non commerciales (48). Cette question a été maintes fois soulevée lors des consultations préalables à l'établissement du rapport suivant de la NAS sur les brevets relatifs à l'ADN et aux protéines (49). L'American Intellectual Property Law Association (AIPLA) a reconnu la nécessité d'une exemption pour la recherche, faute de quoi le progrès scientifique pourrait être freiné aux Etats-Unis et certaines expérimentations risquaient d'être transférées dans d'autres pays (50).

2.9 Les pays en développement devraient étudier quelle forme d'exemption pour la recherche pourrait être inscrite dans leur propre législation compte tenu de leur situation, de manière à encourager la recherche et l'innovation en santé.

Concession de licences obligatoires

Dans la plupart des pays, la loi autorise les pouvoirs publics à octroyer des licences obligatoires dans certaines circonstances, notamment lorsque les activités de certains détenteurs de brevet pourraient faire obstacle au développement d'un domaine de recherche important pour la santé publique. Au Royaume-Uni, par exemple, la loi sur les brevets confère des pouvoirs importants qui, même s'ils sont rarement utilisés, permettent de remédier à de telles situations. Ainsi, le paragraphe 48A (1) de la loi couvre :

le refus du titulaire du brevet d'octroyer une ou plusieurs licences à des conditions raisonnables ... ce qui empêche ou freine l'exploitation ... de toute autre invention brevetée faisant intervenir un progrès technique important d'intérêt économique considérable par rapport à l'invention pour laquelle le brevet concerné a été concédé (51).

Il existe des dispositions analogues dans de nombreux autres pays. Aux Etats-Unis, la loi sur les brevets ne prévoit pas de concession de licences obligatoires en tant que telle, mais il existe quelque chose d'analogue appelé droits d'intervention, uniquement lorsque le financement d'une invention par l'Etat fédéral est en jeu (section 203) (52). En Suisse, l'Institut fédéral de la Propriété intellectuelle a relevé dans une enquête sur les entreprises de biotechnologie et les instituts de recherche que « les participants à l'enquête, et en particulier les instituts de recherche, accueilleraient favorablement un système de licences obligatoires dans les cas où il existe des situations abusives de monopole » (53).

2.10 Les pays devraient prévoir dans leur législation le pouvoir de recourir aux licences obligatoires, conformément à l'Accord sur les ADPIC, lorsque ce serait l'un des moyens de promouvoir notamment la recherche axée directement sur les problèmes de santé spécifiques des pays en développement.

Brevetage dans le secteur public et les universités

Comme on l'a vu plus haut, la Loi Bayh-Dole de 1980 aux Etats-Unis a permis aux universités de breveter des inventions issues de travaux de recherche financés par le gouvernement fédéral, compte tenu du principe que cela faciliterait la commercialisation de la recherche et accélérerait l'innova-

vation. Par la suite, la plupart des pays développés ont adopté des politiques analogues. Dans les pays en développement technologiquement avancés, il existe aussi de nombreux exemples de cette activité de brevetage. Ainsi, le Conseil indien de la Recherche scientifique et industrielle mène depuis longtemps une politique de brevetage des inventions, et la Chine encourage depuis quelques années le brevetage dans ses instituts de recherche et ses universités.

Ce phénomène a suscité un débat général aux Etats-Unis et dans d'autres pays développés, car il s'agit de savoir si un système conçu pour stimuler la R&D et la commercialisation dans le secteur privé peut être appliqué à bon escient dans le secteur public et dans les universités (54). Une illustration classique serait le cas d'une université qui découvre un médicament potentiel mais n'a ni les compétences ni les ressources pour le soumettre à des essais cliniques et le commercialiser. Dans ce cas, une licence exclusive en faveur d'une firme pharmaceutique pourrait encourager le processus de développement. Faute d'accès exclusif à la technologie, la firme ne sera sans doute pas prête à prendre le risque d'investir les ressources nécessaires pour développer un produit commercialisable. A titre d'exemple, en 1985, l'Université de Yale a reçu un brevet pour sa découverte du d4T dirigé contre le virus du SIDA. Quelques années plus tard, elle a concédé une licence exclusive à Bristol-Myers Squibb pour l'utilisation de cette propriété intellectuelle en vue du développement du Zerit®. En 1994, près de dix années après l'octroi du brevet, Zerit® a été approuvé par la FDA pour le traitement de l'infection à VIH et du SIDA.

Selon un point de vue divergent, il serait la plupart du temps dans l'intérêt du transfert de technologie et de l'application commerciale de diffuser le plus largement possible les connaissances par le biais de publications. Pour de nombreuses technologies, notamment en amont où elles sont très éloignées du produit final éventuel, le fait de concéder une licence exclusive peut avoir pour effet de limiter la diffusion et l'utilisation de cette technologie et d'entraîner un prix plus élevé du produit final en l'absence de concurrence. Selon la théorie de Bayh-Dole, le système devait générer son avantage maximal dans le cas de licences exclusives et non pas de licences non exclusives, mais, dans la pratique, plus de la moitié des licences concédées par des universités aux Etats-Unis sont non exclusives (55). Même si la divulgation d'une invention dans le cadre d'un brevet permet à des tiers d'avoir accès à une information qui, sinon, n'aurait sans doute pas été publiée, le dépôt d'une demande de brevet peut également entraîner un retard dans la publication des résultats de la recherche. Par ailleurs, tout indique qu'en moyenne, les revenus nets tirés des brevets et des licences par les universités américaines représentent une très petite part du financement global de la recherche. Cependant, quelques institutions ont bien tiré parti du nombre relativement faible d'inventions qui se sont avérées intéressantes sur le plan commercial (56).

De nombreuses institutions ont pour politique de faire de la recherche en vue du bien public. Par exemple, le réseau international des centres de recherche agricole (le Groupe consultatif pour la recherche agricole internationale) s'est doté d'une politique en matière de propriété intellectuelle dont le principe sous-jacent est de « prendre toutes les mesures possibles pour faciliter l'accès aux produits de la recherche dans l'intérêt du grand public, notamment dans les pays en développement », étant entendu également qu'il y aura des situations exceptionnelles où il pourrait être nécessaire de faire valoir des brevets pour poursuivre certains objectifs (57).

De notre point de vue, il faut examiner la question de l'octroi de brevets sur les produits de recherches financées par les pouvoirs publics sous plusieurs angles :

- Comment les pays en développement, notamment ceux où le secteur public est la principale mine de capacités d'innovation, devraient-ils concevoir leurs politiques en matière de propriété intellectuelle pour la R&D du secteur public ? Peuvent-ils tirer parti de l'expérience des pays développés ?
- Dans des pays développés comme les Etats-Unis, la pratique du brevetage dans le secteur public a-t-elle des répercussions pour la recherche sur les problèmes de santé propres aux pays en développement ? Si oui, quelles en sont les implications politiques ?

Pays en développement

Les pays en développement, même ceux qui possèdent une infrastructure scientifique et médicale relativement solide, font face à des situations très différentes de celle des Etats-Unis et d'autres pays développés. Même si la plupart de ces derniers se sont efforcés de copier de différentes façons les mesures Bayh-Dole (58), le succès de ces mesures aux Etats-Unis doit beaucoup aux dispositifs institutionnels spécifiques du pays et s'explique par son système très particulier d'enseignement supérieur et une interaction très ancienne entre universités et entreprises (69).

Mettre l'accent sur les brevets et les licences pour assurer le transfert de technologie, par opposition à la publication et la diffusion publique des connaissances, peut avoir des répercussions négatives pour la recherche dans le domaine de la santé publique comme dans d'autres (69). Puisque les perspectives financières seront meilleures pour les produits qui trouveront un marché dans les pays développés, cela risque de détourner encore plus les financements de la recherche des problèmes de santé publique spécifiques des pays en développement. C'est pourquoi il faut veiller à ce que les priorités de la recherche, notamment celles qui pourraient avoir des retombées directes pour les populations démunies, ne soient pas faussées par la quête de revenus plus importants tirés de licences.

2.11 Les pays en développement devraient veiller à ce que leurs universités et leurs instituts publics de recherche fixent des priorités de recherche conformes à leurs besoins en santé publique, et à leurs objectifs publics, en particulier à la nécessité de mener une recherche innovante visant à répondre aux problèmes de santé de leurs populations. Cela ne devrait pas exclure l'appui à des recherches en santé qui correspondraient à leurs objectifs industriels ou d'exportation et contribueraient à l'amélioration de la santé publique dans d'autres pays.

2.12 Les établissements publics de recherche et les universités des pays développés devraient étudier sérieusement des initiatives visant à assurer que l'accès aux résultats de la R&D présentant un intérêt pour les problèmes de santé des pays en développement et aux produits issus de ces travaux soit facilité par des politiques et pratiques appropriées de concession de licences.

Pays développés

Du fait que la plupart des travaux de R&D concernant la santé sont menés dans des pays développés, il est important de savoir quelles répercussions les

règles en vigueur dans ces pays en matière de propriété intellectuelle pourraient avoir pour la R&D intéressant les problèmes de santé des pays en développement. En l'absence d'une véritable exemption pour la recherche aux Etats-Unis, comme on l'a vu plus haut, les universités et les responsables de la technologie se sont demandés comment il serait possible de faciliter la recherche, notamment sur les maladies touchant les pays en développement.

Ainsi, une grande université des Etats-Unis (Stanford) a proposé le texte ci-après comme moyen standard de garantir la liberté des universités, des organismes de recherche du secteur public ou même d'organisations telles que les partenariats public-privé d'utiliser certaines technologies qui sont brevetées puis transférées sous licence par un établissement travaillant sans but lucratif.

L'organisme (sans but lucratif) conserve le droit, **en son nom propre et en celui de tous les autres instituts scientifiques de recherche sans but lucratif**, d'exploiter le brevet faisant l'objet d'une licence et d'utiliser la technologie à toutes fins, y compris des recherches et des collaborations parrainées. Le titulaire de la licence reconnaît qu'indépendamment de toute autre disposition du présent accord, il n'a pas le droit de faire valoir ses droits sur le brevet faisant l'objet de la licence à l'encontre de ces instituts. L'organisme (à but non lucratif) et toute autre institution de ce type ont le droit de publier les informations figurant dans la technologie ou dans un brevet faisant l'objet d'une licence (59).

Il faut toutefois admettre que d'autres conditions qui viendraient s'adjoindre aux conditions standard des accords de licence, comme l'exclusion prévue plus haut, pourraient avoir un effet dissuasif pour d'éventuels titulaires de licences. Cependant, nous sommes en faveur du principe d'accès et, comme cela a été souligné plus haut, les universités et les organismes publics de recherche pourraient également s'inspirer de directives telles que celles qui ont été énoncées par les NIH pour faciliter l'innovation.

Il existe un certain nombre de cas dans lesquels des universités ont concédé des licences sur des technologies à des conditions favorables à des entreprises travaillant sans but lucratif. Pour citer un exemple, l'Université de Yale a octroyé une licence à la société pharmaceutique One World Health qui travaille sans but lucratif pour qu'elle développe des azoles de type nouveau pour le traitement de la maladie de Chagas (60). L'Université de Californie à Berkeley a elle aussi concédé une licence coexclusive exempte de droits à cette même organisation ainsi qu'à une jeune entreprise universitaire de biotechnologie, afin de développer une technique prometteuse pour la production de médicaments antipaludiques contenant de l'artémisinine. L'Alliance mondiale pour la mise au point d'antituberculeux a, quant à elle, négocié des accords avec l'Université Johns Hopkins et l'Université d'Illinois, entre autres (61).

Les universités ont joué un rôle important dans le développement – appuyé par des fonds publics – et le brevetage de composés (ainsi que des tests, appareils et outils) qui sont devenus des médicaments et des produits très bien vendus. Par exemple, l'Université de Yale rend périodiquement publique sa filière de mise au point pharmaceutique. En avril 2005, celle-ci comprenait 28 composés distincts, aux premiers rangs desquels figurait le Zerit® (62). L'Université de Floride a pris un brevet sur une méthode de fabrication d'un anticancéreux pour laquelle une licence a ensuite été octroyée à Bristol-Meyers Squibb pour produire le Taxol (63). En 2005, Gilead Sciences a versé US \$525 millions à l'Université Emory pour acheter les futures royalties

sur son brevet concernant un autre antirétroviral. D'après une étude mentionnée par les NIH, sur les 21 médicaments introduits entre 1965 et 1992 qui ont eu le plus grand impact thérapeutique, 15 sont nés de travaux de recherche financés par des fonds publics. Dans le cas des autres (par exemple l'AZT ou le flucanazole), les NIH avaient joué un rôle important dans le financement de la recherche ou des essais initiaux (64).

La question qui se pose ici est de savoir si les universités des pays développés devraient être chargées de veiller, dans la mesure du possible, à ce que leurs politiques en matière de brevets et de licences facilitent non seulement les travaux de R&D intéressant les pays en développement, mais aussi l'accès aux médicaments dans ces mêmes pays. Par exemple, dans le cas du Zerit®, des étudiants de Yale ont organisé des manifestations en 2000/2001, avec l'appui d'organisations non gouvernementales comme Médecins sans Frontières, pour exiger que l'Université agisse afin d'autoriser l'importation par l'Afrique du Sud de versions génériques moins coûteuses du Zerit®. Comme l'Université avait concédé une licence exclusive à Bristol-Myers Squibb, elle ne pouvait pas influencer la situation en Afrique du Sud. Pour finir, Bristol-Myers Squibb a lui-même pris des mesures pour réduire ses prix en Afrique du Sud et a promis de ne pas poursuivre en justice les producteurs de génériques (65).

Ces expériences ont amené certains à se demander quelles mesures spécifiques pourraient être prises au niveau des politiques d'universités en matière de brevets et de licences pour faciliter l'accès aux nouvelles technologies médicales dans les pays en développement. C'est ainsi que Universities Allied for Access to Essential Medicines – un groupe de pression – demande aux universités :

1. d'adopter pour les brevets une langue qui, dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire, facilite l'accès aux médicaments et aux technologies de santé issues des travaux de recherche universitaire ;
2. de mesurer le succès des activités de transfert de technologie en fonction de leur aptitude à faciliter l'accès au niveau mondial ; et
3. d'encourager la recherche sur des maladies qui touchent principalement les populations démunies du monde (ce qu'on appelle généralement les maladies négligées, étant donné l'incapacité des forces du marché à susciter la recherche-développement) et de trouver des moyens de travailler avec des organismes à but non lucratif qui s'efforcent de développer des médicaments contre ces maladies (66).

Au sein de la puissante Association of University Technology Managers aux États-Unis, il a été créé un sous-groupe appelé Technology Managers for Global Health qui a pour tâche de faire adopter des arrangements analogues (67). Un projet mené sous l'égide de l'Association américaine pour le Progrès scientifique, « Science and Intellectual Property in the Public Interest », est en train d'étudier ces questions – y compris la possibilité de concéder des licences humanitaires » pour faciliter l'accès aux technologies et médicaments nouveaux (68).

2.13 Les établissements publics de recherche et les universités des pays développés devraient étudier sérieusement des initiatives visant à assurer que l'accès aux résultats de la R&D présentant un intérêt pour les problèmes de santé des pays en développement et aux produits issus de ces travaux soit facilité par des politiques et pratiques appropriées de concession de licence.

Références

1. Bush V. *Science the endless frontier*. Washington, D. C., United States Government Printing Office, 1945 (<http://www.nsf.gov/od/lpa/nsf50/vbush1945.htm#ch3.3>, consulté le 7 novembre 2005).
2. *Genome announcement 'technological triumph': milestone in genetic ushers in new era of discovery, responsibility*. CNN News, 26 juin 2000 (<http://archives.cnn.com/2000/HEALTH/06/26/human.genome.04/>, consulté le 7 novembre 2005).
3. *Single nucleotide polymorphisms for biomedical research*. The SNP Consortium Ltd, 10 août 2004 (<http://snp.cshl.org/>, consulté le 7 novembre 2005).
4. International Hap Map Project (<http://www.hapmap.org/thehapmap.html.en>, consulté le 7 novembre 2005).
5. Structural Genomics Consortium (<http://www.sgc.utoronto.ca/>, consulté le 7 novembre 2005).
6. *Stanford researchers identify genes involved in tuberculosis latency*. Stanford, CA (Etats-Unis d'Amérique), Stanford School of Medicine press release, 13 février 2003 (<http://mednews.stanford.edu/releases/2003/february/AAAS-Schoolnik.html>, consulté le 7 novembre 2005).
7. Malaria Vaccine Initiative (<http://www.malariavaccine.org/index.htm>, consulté le 7 novembre 2005).
8. Cross GAM. Trypanosomes at the Gates. *Science*, 2005, 309:355.
9. Klausner RD et al. The need for a global HIV vaccine enterprise. *Science*, 2003, 300:2036–2039.
10. *Scientific, operational and resource challenges*. International AIDS Vaccine Initiative, 2005 (<http://www.iavi.org/viewpage.cfm?aid=29>, consulté le 7 novembre 2005).
11. Feldman M. *Commercializing Cohen-Boyer: recombinant DNA as general purpose technology*. Document présenté au DRUID 2004 Summer Conference on Industrial Dynamics, Innovation and Development (<http://www.druid.dk/conferences/summer2004/abstracts/ds2004-261.html>, consulté le 7 novembre 2005).
12. Dasgupta P, David PA. Towards a new economics of science. *Research Policy*, 1994, 23:487–521.
13. *NIAID funds center for HIV/AIDS vaccine immunology*. Bethesda, Maryland (Etats-Unis d'Amérique), National Institutes of Health press release, 14 juillet 2005 (<http://www3.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2005/chavi.htm>, consulté le 7 novembre 2005).
14. Grand Challenges in Global Health, 2006 (<http://www.grandchallengesgh.org/>, consulté le 7 novembre 2005).
15. *Diamond v. Chakrabarty*, 447 US 303, US Supreme Court, 1980 (<http://caselaw.lp.findlaw.com/scripts/getcase.pl?court=us&vol=447&invol=303>, consulté le 25 janvier 2006).
16. *Patents and innovation: trends and policy challenges*. Paris, Organisation de Coopération et de Développement économiques, 2004 (<http://www.oecd.org/dataoecd/48/12/24508541.pdf>, consulté le 7 novembre 2005).
17. *Genetics, genomics and patenting of DNA*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005 (<http://www.who.int/genomics/patentingDNA/en>, consulté le 7 novembre 2005).

18. Eisenberg R. Patent swords and shields. *Science*, 2003, 329:1018–1019.
19. Nowie T. Drug firms donate compounds for anti-HIV gel. *Nature*, 2005, 438:6–7.
20. *Monitoring financial flows for health research*. Genève, Forum mondial sur la recherche en santé, 2004 (http://www.globalforumhealth.org/Site/002_What%20we%20do/005_Publications/004_Resource%20flows.php, consulté le 7 novembre 2005).
21. Hamilton M, et al. Financial anatomy of biomedical research. *JAMA*, 2005, 294:1333–1334.
22. Lanjouw J, MacLeod M. *Statistical trends in pharmaceutical research for poor countries*. Genève, CIPIH study paper, 2005 (http://www.who.int/intellectualproperty/studies/Lanjouw_Statistical%20Trends.pdf, consulté le 7 novembre 2005).
23. Global Alliance for TB Drug Development (http://www.tballiance.org/1_1_C_MissionandVision.asp, consulté le 7 novembre 2005).
24. *A Vision for the Future*. Londres, The Medical Research Council, 2003 (http://www.mrc.ac.uk/pdf-mrc_vision_2003.pdf, consulté le 7 novembre 2005).
25. *Overview of the NIH Roadmap*. Bethesda, Maryland (Etats-Unis d'Amérique), National Institutes of Health, 2005 (<http://nihroadmap.nih.gov/overview.asp>, consulté le 7 novembre 2005).
26. Herrling PL. *Access to medicine, a Novartis experiment*. Genève, CIPIH presentation, 2005 (<http://www.who.int/intellectualproperty/events/OpenForumPaulHerrling.pdf>, consulté le 7 novembre 2005).
27. *Biotech briefs: progress for some of the world's most neglected diseases*. BIO Ventures for Global Health, 2005 (<http://www.bvgh.org/news/report/2005/summer/BiotechBriefs.asp#trypano>, consulté le 7 novembre 2005).
28. Commission de la Recherche en santé pour le développement. *Health research: essential link to equity in development*. New York, N. Y., Oxford University Press, 1990.
29. Résolution WHA58.34. Sommet ministériel sur la recherche en santé. In: *Cinquante-huitième Assemblée mondiale de la Santé, Genève, 16–25 mai 2005. Volume 1: Résolutions et décisions*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005: 126–128 (WHA58/2005/REC/1 ; http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58-REC1/A58_2005_REC1-fr.pdf, consulté le 7 novembre 2005).
30. *OECD STI Scoreboard*. Paris, Organisation de Coopération et de Développement économiques, 2001 (<http://www.oecd.org/dataoecd/17/19/1900544.pdf>, consulté le 8 novembre 2005).
31. Heller M, Eisenberg RS. Can patents deter innovation? The anticommens of biomedical research. *Science*, 1998, 280:698–701.
32. Walsh JP, Arora A, Cohen WM. Research tool patenting and licensing and biomedical innovation. In: Cohen WM, Merrill SA. *Patents in the knowledge-based economy*. Washington D. C., The National Academies Press, 2003:285–340.
33. Walsh JP, Cho C, Cohen WM. *Patents, material transfers and access to research inputs in biomedical research*. Washington D. C., Final report to the National Academy of Sciences' Committee Intellectual Property Rights in Genomic and Protein-Related Inventions, 2005 (<http://tiger.uic.edu/~jwalsh/WalshChoCohenFinal050922.pdf>, consulté le 7 novembre 2005).

34. National Research Council. *Reaping the benefits of genomic and proteomic research intellectual property rights, innovation & public health*, Washington, D. C., The National Academies Press, 2006 (<http://www.nap.edu/books/0309100674/html/>), consulté le 25 janvier 2006).
35. Cho MK et al. Effects of patents and licences on the provision of clinical genetic testing services. *Journal of Molecular Diagnostics*, 2003, 5:3–8.
36. Thumm N. Patents for genetic inventions: a tool to promote technological advance or a limitation for upstream inventions? *The International Journal of Technological Innovation and Entrepreneurship*, 2005, 25:1410–1417.
37. Nuffield Council on Bioethics. *The ethics of patenting DNA: a discussion paper*. Londres, 2002.
38. *Intellectual property rights and vaccines in developing countries. Meeting report, 19–20 April 2004*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004 (WHO/IVB/04.21) (<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/Dip-789-screen.pdf>, consulté le 7 novembre 2005).
39. Merz JF. *Intellectual property and product development public/private partnerships*. Genève, CIPIH study paper, 2005 (<http://www.who.int/intellectualproperty/studies/Merz%20WHO%20report.pdf>, consulté le 8 novembre 2005).
40. Sampath, G. Breaking the fence: can patent rights deter biomedical innovation in 'technology followers'?, Maastricht (Pays-Bas), UNU/INTECH, Discussion Paper Series No. 2005-10, 2005 (<http://www.intech.unu.edu/publications/discussion-papers/2005-10.pdf>, consulté le 25 janvier 2006).
41. United States Patent and Trademark Organization. *Utility examination guidelines*. Alexandria, Virginie (Etats-Unis d'Amérique), US Federal Register, 2001, 66: 1092–1099 (<http://www.uspto.gov/web/offices/com/sol/notices/utilexmguide.pdf>, consulté le 7 novembre 2005).
42. Rapport de la Commission au Conseil et au Parlement européen. *Development and implications of patent law in the field of biotechnology and genetic engineering*. Bruxelles, Commission des Communautés européennes, COM(2005) 312 final du 14.7.2005.
43. United States National Institutes of Health. *Best practices for the licensing of genomic inventions*. Washington, D. C., US Federal Register, 2004, 69(223):67747-67748 (<http://ott.od.nih.gov/NewPages/LicGenInv.pdf>, consulté le 7 novembre 2005).
44. Clark J et al. *Patent pools: a solution to the problem of access in biotechnology patents*. Alexandria, Virginie (Etats-Unis d'Amérique), US Patent and Trademark Office, 2000 (<http://www.uspto.gov/web/offices/pac/dapp/opla/patentpool.pdf>, consulté le 7 novembre 2005).
45. *Genetic inventions, intellectual property rights and licensing practices – evidence and policies*. Paris, Organisation de Coopération et de Développement économiques, 2002 (<http://www.oecd.org/dataoecd/42/21/2491084.pdf>, consulté le 7 novembre 2005).
46. Simon JHM et al. Managing severe acute respiratory syndrome (SARS) intellectual property rights: the possible role of patent pooling [Gestion des droits de propriété intellectuelle liés au syndrome respiratoire aigu sévère : possibilités offertes par la mise en commun des brevets]. *Bulletin of the World Health Organization*, 2005, 83:707–710 (résumé en français) (<http://www.who.int/bulletin/volumes/83/9/707.pdf>, consulté le 7 novembre 2005).

47. Miller J. Sealing the coffin on the experimental use exception. *Duke law & technology review*, 2003 (<http://www.law.duke.edu/journals/dltr/articles/PDF/2003DLTR0012.pdf>, consulté le 7 novembre 2005).
48. Merrill SA, Levin RC, Myers MB. *A patent system for the 21st century*. Washington, D. C., National Academy Press, 2004.
49. *Intellectual property in genomic and protein research and innovation*. Washington, D. C., The United States National Academies, 2004 (http://www7.nationalacademies.org/step/STEP_Projects_Proteomics.html, consulté le 7 novembre 2005).
50. *AIPLA response to the national academies report entitled 'A patent system for the 21st century'*. Arlington, Virginie (Etats-Unis d'Amérique), American Intellectual Property Law Association, 2004 (http://www.aipla.org/Content/ContentGroups/Issues_and_Advocacy/Comments2/Patent_and_Trademark_Office/2004/NAS092304.pdf, consulté le 7 novembre 2005).
51. UK Patent Office. *The Patent Act 1977 (as amended)*. Londres, Patents Legal Section, 2005 (<http://www.patent.gov.uk/patent/legal/consolidation.pdf>, consulté le 7 novembre 2005).
52. US Patent Act. 35 USCS Sect. 203, (www.law.cornell.edu/patent/patent_overview.html, consulté le 9 novembre 2005).
53. Thumm N. *Research and patenting in biotechnology – a survey in Switzerland*. Bern, Institut fédéral de la Propriété intellectuelle, 2003 (www.who.int/entity/intellectualproperty/events/Bern2.pdf, consulté le 9 novembre 2005).
54. *Rapporteurs' Summary of the joint Netherlands-OECD Expert Workshop on the strategic use of IPRs by public research organizations*. Paris, Organisation de Coopération et de Développement économiques, 2002 (<http://www.oecd.org/dataoecd/55/46/2487445.pdf>, consulté le 7 novembre 2005).
55. *AUTM licensing survey: FY 2003*. Northbrook, Association of University Technology Managers, 2004 (http://www.autm.net/events/File/Surveys/03_Abridged_Survey.pdf, consulté le 7 novembre 2005).
56. Patents awarded to US universities. In: *Science and engineering indicators 2004*. Arlington, Virginie (Etats-Unis d'Amérique), National Science Board, 2004:53-59 (<http://www.nsf.gov/statistics/seind04/c5/c5s3.htm#c5s3l7>, consulté le 7 novembre 2005).
57. *Policy of the ICRISAT on intellectual property rights*. The International Crops Research Institute for the Semi-Arid Tropics, 2005 (http://www.icrisat.org/ip_management/policy.htm, consulté le 7 novembre 2005).
58. *Turning science into business: patenting and licensing at public research organizations*. Paris, Organisation de Coopération et de Développement économiques, 2003 (<http://www.oecd.org/dataoecd/37/24/30634128.pdf>, consulté le 8 novembre 2005).
59. Walsh, J. *Research Tool Patents and Biomedical Research: Findings and Implications*. Genève, CIPIH presentation, 2005 (<http://www.who.int/intellectualproperty/events/OpenForumJohnWalsh.pdf>, consulté le 8 novembre 2005).
60. *Institute for OneWorld Health licenses potent therapy from Yale and University of Washington to treat chagas, one of the largest parasitic diseases in the world*. New Haven, Connecticut (Etats-Unis d'Amérique), Yale University press release, 7 juillet 2003 (<http://www.yale.edu/opa/newsr/03-07-08-01.all.html>, consulté le 8 novembre 2005).

61. So AD, Rai AK, Cook-Deagan RM. *Intellectual property rights and technology transfer: enabling access for developing countries*. Genève, CIPIH study paper, 2005 (http://www.who.int/intellectualproperty/studies/ip_technology_transfer/en/index.html, consulté le 7 novembre 2005).
62. *Yale pharmaceutical pipeline*. New Haven, Connecticut (Etats-Unis d'Amérique), Yale School of Medicine Office of Cooperative Research, 2005 (<http://www.yale.edu/ocr/images/docs/YalePipeline20050405.pdf>, consulté le 7 novembre 2005).
63. US General Accounting Office. *Technology transfer, NIH-private sector partnership in the development of Taxol*. Report to the Honorable Ron Wyden, US Senate, 2003 (http://wyden.senate.gov/leg_issues/reports/taxol.pdf, consulté le 7 novembre 2005).
64. *The benefits of medical research and the role of the NIH*. Washington, D. C., US Joint Economic Committee, 2000 (http://www.meduohio.edu/research/nih_research_benefits.pdf, consulté le 7 novembre 2005).
65. Waldholz M, Zimmerman R. Bristol-Myers Squibb Offers to Sell AIDS Drugs in Africa at Below Cost. *Wall Street Journal*, 15 mars 2001. (<http://www.aegis.com/news/wsj/2001/WJ010312.html>, consulté le 18 février 2006).
66. *Universities allied for access to essential medicines: statement of principles* (<http://www.petitiononline.com/uaemuw/petition.html>, consulté le 18 novembre 2006).
67. *UI receives grant to promote global health equity*. Iowa City, Iowa (Etats-Unis d'Amérique), University of Iowa news release. 14 octobre 2004 (<http://www.uiowa.edu/~ournews/2004/october/101404global-health.html>, consulté le 7 novembre 2005).
68. *Science and intellectual property in public interest: humanitarian licensing working group*. Washington D. C., American Association for the Advancement of Science, 2005 (<http://sippi.aaas.org/hue.shtml>, consulté le 7 novembre 2005).
69. Mowery D. C., Sampat B. *The Bayh-Dole Act of 1980 and university-industry technology transfer: a model for other OECD governments?* London Business School, Strategic and International Management Seminar Paper, 2004 (http://www.london.edu/assets/documents/PDF/Mowery_paper.pdf, consulté le 7 novembre 2005).

3

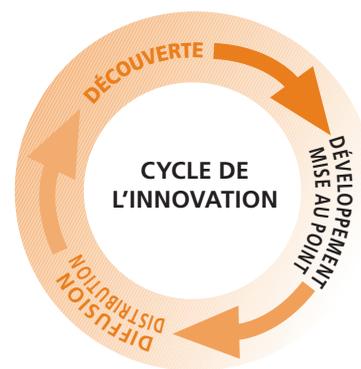
La longue marche depuis la découverte jusqu'au développement

Introduction

Même si l'un des aspects les plus complexes de la découverte des médicaments est d'identifier les composés candidats, l'étape la plus coûteuse est le processus qui consiste à faire passer le candidat par toutes les étapes nécessaires de la recherche préclinique et clinique, ainsi que par le processus de réglementation. Dans les pays développés, la flambée des coûts de la santé, y compris des médicaments, est un sujet de vive préoccupation. Dans les pays en développement, et même dans certains pays développés, le coût des médicaments, qui ne sont pas toujours disponibles dans le système de santé publique, peut faire la différence entre la vie et la mort.

Plusieurs estimations ont été faites concernant les coûts du développement des médicaments et leur augmentation rapide, même s'il se pose de nombreuses questions sur la représentativité des échantillons utilisés, d'où des controverses quant aux répercussions des résultats. Par exemple, d'après une étude récente, au cours des années 1990 les coûts du développement des médicaments ont augmenté de plus de 7% par an en termes réels. De plus, alors que les coûts de la recherche préclinique augmentaient de 56% pendant la même période, le coût des essais cliniques augmentait de 349%, de sorte que cette étape et celles qui suivent représentaient près de 60% des coûts de la R&D (1). Selon des estimations plus récentes, les montants pourraient être plus élevés encore (2). Comme on l'a relevé plus haut, certains contestent ces chiffres pour des raisons méthodologiques et en nient le corrélaire, à savoir qu'une meilleure protection de la propriété intellectuelle des firmes pharmaceutiques serait nécessaire pour encourager l'innovation face à la flambée des coûts (3). On reconnaît toutefois, d'une façon générale, que les coûts moyens du développement de produits intéressants les maladies qui touchent surtout les pays en développement sont probablement nettement inférieurs aux coûts industriels moyens (4).

Quel que soit le chiffre exact, les faits sont là pour prouver que la hausse extrêmement rapide des dépenses de R&D n'a pas encore donné les résultats voulus. Ainsi, alors que les sommes consacrées à la R&D par les firmes pharmaceutiques des Etats-Unis ont doublé entre 1995 et 2002, le nombre de nouvelles molécules approuvées par la Food and Drug Administration (FDA) n'a pas augmenté entre la première moitié des années 1990 et la première moitié de la présente décennie (Tableau 3.1). Les chiffres annuels accusent une diminution depuis le milieu des années 1990, passant d'un maximum de 53 en



1996 à un minimum de 17 en 2002, même si l'on est remonté à 31 molécules en 2004 approuvées (Figure 3.1) (5, 6).

L'accélération de la mise à disposition des produits que les optimistes prévoient il y a cinq ans n'a pas eu lieu. Les données suggèrent par ailleurs (Tableau 3.1) que, bien que le nombre de nouvelles molécules approuvées chaque année soit à peu près le même qu'au début des années 1990, la proportion de celles qui sont considérées par la FDA comme des progrès thérapeutiques potentiellement importants par rapport aux médicaments existants (et qui font l'objet d'un « examen prioritaire ») a eu tendance à reculer. De même, la proportion de toutes les nouvelles molécules approuvées dans cette catégorie est tombée de 26 % à 19 % depuis le début des années 1990.

TABLEAU 3.1 NOUVEAUX MÉDICAMENTS APPROUVÉS PAR LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION DES ETATS-UNIS, 1990–1994 ET 2000–2004

Approbations après examen prioritaire ^a				
	NOUVELLES MOLÉCULES	AUTRES	TOTAL	NOUVELLES MOLÉCULES (%)
1990–1994	63	29	92	69
2000–2004	49	31	80	61
Approbations après examen normal ^b				
	NOUVELLES MOLÉCULES	AUTRES	TOTAL	NOUVELLES MOLÉCULES (%)
1990–1994	63	195	258	24
2000–2004	71	276	347	20
Total des approbations				
	NOUVELLES MOLÉCULES PRIORITAIRES	NOUVELLES MOLÉCULES NORMALES	TOTAL NOUVELLES MOLÉCULES	PRIORITAIRES (%)
1990–1994	63	63	126	50
2000–2004	49	71	120	41
Total des approbations				
	EXAMEN PRIORITAIRE	EXAMEN NORMAL	TOTAL	PRIORITAIRES (%)
1990–1994	92	258	350	26
2000–2004	80	347	427	19
Total des approbations				
	TOTAL NOUVELLES MOLÉCULES	TOTAL AUTRES	TOTAL	NOUVELLES MOLÉCULES (%)
1990–1994	126	224	350	36
2000–2004	120	307	427	28

^a Amélioration sensible par rapport aux produits commercialisés pour le traitement, le diagnostic ou la prévention d'une maladie.

^b Le médicament semble avoir des qualités thérapeutiques semblables à celles d'un ou plusieurs médicaments déjà commercialisés.

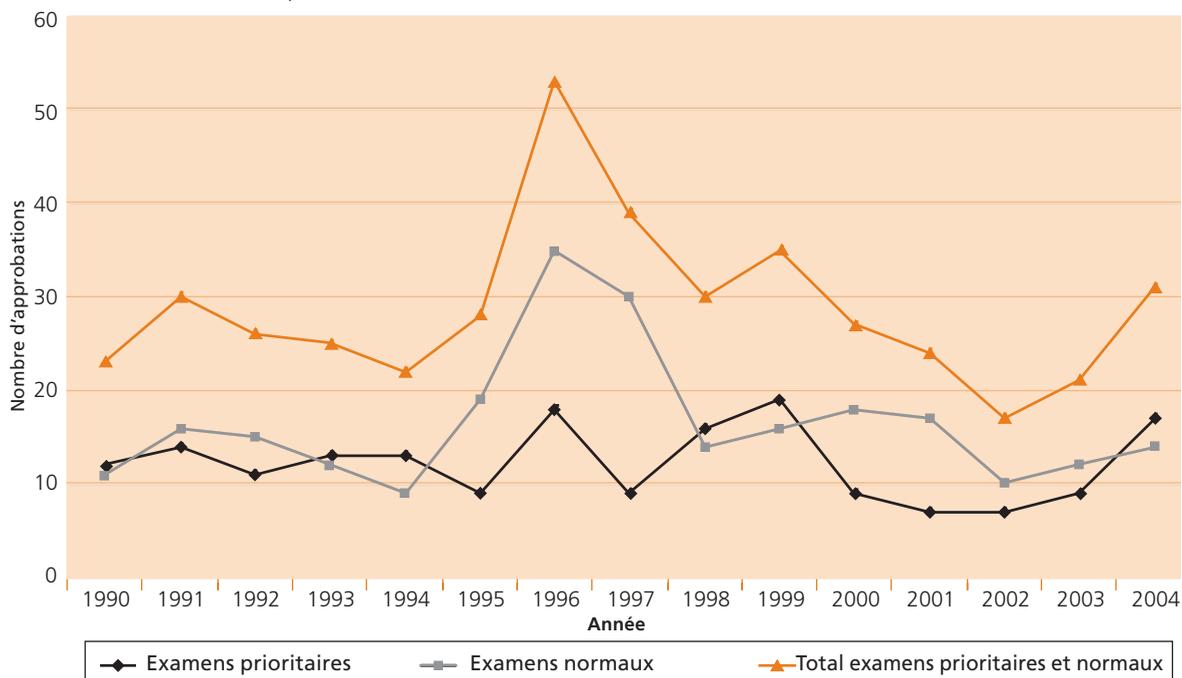
Source : référence (6).

Dans un rapport adressé à l'Union européenne en 2004, il était conclu que la productivité innovatrice était en recul :

... les montants consacrés au niveau mondial à la R&D depuis dix ans accusent une nette tendance à la hausse ... La « crise » réside donc dans le fait que le nombre de nouveaux produits n'a pas augmenté alors même que le niveau global des ressources investies s'est accru de façon spectaculaire (7).

Il y a à ces tendances deux catégories de raisons : des raisons scientifiques et techniques, d'une part, et des raisons économiques, politiques et institution-

FIGURE 3.1 NOUVEAUX MÉDICAMENTS APPROUVÉS PAR LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION DES ÉTATS-UNIS, 1990–2004



Voir les notes du tableau 3.1.

Source: référence (6).

nelles, d'autre part. Si l'on regarde l'éventail des activités qui interviennent depuis l'optimisation d'un composé pilote jusqu'à l'examen réglementaire de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité d'un nouveau produit, un certain nombre de questions importantes méritent d'être examinées attentivement.

Problèmes scientifiques et techniques

Pour expliquer ces tendances, la FDA avance que, pour le développement des produits, les sciences appliquées n'ont pas réussi à suivre le rythme des progrès extraordinaires des sciences fondamentales, évoqués dans le chapitre 2 (8). De l'avis de la FDA, le processus de développement souffre de plusieurs problèmes, notamment :

- Il est difficile de prévoir le succès d'un produit aux différents stades du cycle de l'innovation : on estime par exemple qu'un nouveau composé qui entame les essais de la phase I n'a que 8% de chances d'arriver jusque sur le marché, alors que la proportion était de 14% dans le passé (2).
- Les outils traditionnels utilisés pour évaluer l'innocuité et l'efficacité des produits, comme les modèles animaux ou le criblage *in vitro*, n'ont pas changé depuis des dizaines d'années et ne permettent pas toujours de bien prévoir la réponse chez l'être humain. Ainsi, des échecs ultérieurs ne sont pas prévus au début de la phase de développement (et l'on peut penser que certains produits potentiellement intéressants sont éliminés).
- La connaissance scientifique de la physiopathologie des maladies, contrairement aux connaissances générales sur les gènes ou protéines responsables, est déficiente de sorte qu'il n'est pas possible de relier les tout premiers marqueurs de l'efficacité ou de l'innocuité aux résultats.

- Le processus de reproduction à plus large échelle, à partir du concept de laboratoire jusqu'au produit médical pouvant faire l'objet d'une production de masse, peut s'avérer un goulet d'étranglement dans le processus de développement du produit.

C'est pourquoi la FDA recommande que l'on s'efforce de mettre au point des outils qui permettent de déterminer de façon plus fiable et efficiente l'innocuité et l'efficacité d'un nouveau produit médical. Par exemple, avec de meilleures connaissances, on pourrait peut-être remplacer les essais sur l'animal par des réactions au niveau des gènes ou des protéines. Peut-être pourrait-on à ce stade utiliser plus largement la modélisation informatique en toxicologie prédictive. La FDA relève que, selon certains commentateurs, la généralisation des technologies « in silico » (c'est-à-dire informatisées) pourrait réduire de 50% le coût du développement des médicaments.

D'une façon générale, s'il était possible d'associer divers résultats concernant la santé ou l'innocuité à des biomarqueurs prédictifs, on pourrait économiser beaucoup de temps et d'argent à divers stades du processus de développement. Des biomarqueurs ou des paramètres ultimes de substitution pour l'évaluation clinique peuvent accélérer et abrégé la phase des essais cliniques. Par exemple, dans le cas des antirétroviraux, l'approbation par la FDA de la numération des CD4 et de la charge virale comme marqueurs de substitution a été l'un des principaux facteurs qui a permis l'introduction rapide de médicaments salvateurs (par rapport aux essais laborieux et coûteux destinés à évaluer les données de morbidité et de mortalité). On trouvera ci-dessous quelques biomarqueurs qui pourraient se révéler importants, mais il y en a bien sûr d'autres :

- les biomarqueurs de la base génétique d'une maladie, notamment des cibles pour le développement éventuel d'un traitement ou d'un vaccin ;
- les biomarqueurs de la toxicité éventuelle de composés candidats ;
- les biomarqueurs (sans doute à l'aide de la pharmacogénétique) pour repérer les patients qui « ne répondent pas » et ceux qui présentent une « réponse toxique ».

La FDA et d'autres organismes de réglementation se sont exprimés en faveur du développement de médicaments fondé sur un modèle, à partir de méthodes pharmacostatistiques. En fait, les voitures et les avions sont aujourd'hui essentiellement développés et mis à l'essai à l'aide de systèmes informatiques, ce qui a révolutionné le processus de développement de ces produits. Le défi consiste à déclencher une révolution comparable dans le domaine beaucoup plus complexe du développement des produits destinés à la santé humaine. Pour ce faire, il faut investir davantage dans la génomique des populations pour comprendre la base génétique des maladies, dans la mise au point de biomarqueurs et de paramètres ultimes de substitution, ainsi que dans la mise au point et la normalisation des méthodes biologiques, statistiques et bio-informatiques pour repérer les caractéristiques de l'innocuité et de l'efficacité.

Comme on l'a vu dans le chapitre 2, les NIH ont lancé une initiative Feuille de route, dont le but est de revoir la méthodologie de la recherche fondamentale et de restructurer la recherche clinique :

Dans l'idéal, les découvertes de la recherche fondamentale se transforment rapidement en médicaments, en traitements ou en méthodes de prévention ... Il est nécessaire d'établir de nouveaux partenariats de recherche avec des communautés structurées de patients, des dispensateurs de soins dans la communauté et des chercheurs scientifiques ... Cette formule exigera de

nouveaux paradigmes pour l'enregistrement de l'information issue de la recherche clinique, de nouvelles normes pour les protocoles de recherche clinique, des bases modernes de technologie de l'information pour la recherche, de nouveaux modèles de coopération entre les NIH et les défenseurs des patients et, enfin, de nouvelles stratégies pour remobiliser ceux qui font de la recherche clinique (9).

Enfin, il faut évaluer les techniques particulières appliquées à la réglementation. Si l'on recherche des biomarqueurs et des paramètres ultimes de substitution, c'est parce que le volume des essais cliniques ne cesse d'augmenter et que les organismes de réglementation exigent des essais de dimension de plus en plus importante. Certains ont donc instamment demandé que l'on envisage des solutions qui viendraient se substituer à la « norme suprême » que sont les essais contrôlés randomisés. Sans vouloir sous-estimer l'intérêt de cette dernière méthodologie, qui explique qu'elle soit devenue la « norme suprême », ils encouragent la mise au point de solutions de remplacement plus faciles à appliquer et moins coûteuses que les méthodes actuelles, sans pour autant renoncer aux normes de sécurité. Selon un commentateur :

La communauté internationale devrait entreprendre des recherches méthodologiques concertées pour évaluer de façon critique les différentes possibilités. Il faut pour cela adopter une approche expérimentale et non pas seulement procéder à une analyse théorique, en comparant formellement les résultats d'études utilisant des modèles innovants et des modèles traditionnels (essais contrôlés randomisés). Certaines possibilités ... ont ... été proposées récemment, notamment divers modèles séquentiels et adaptatifs fondés sur la décision et le risque, ainsi que des techniques bayésiennes. Il faudrait même réexaminer de vieilles solutions hérétiques comme les études d'observation, y compris les essais contrôlés dans le temps, et confirmer ou éliminer les circonstances dans lesquelles elles pourraient s'appliquer (10).

Ces problèmes scientifiques et techniques que soulève le développement des produits sont des problèmes d'ordre général et ne sont pas propres aux maladies qui touchent surtout les pays en développement. On doit toutefois reconnaître qu'il peut y avoir des problèmes particuliers lorsque la maladie ou ses caractéristiques sont spécifiques de la situation des pays en développement. Par exemple, plusieurs des technologies dont ces pays ont besoin concernent la prévention (comme les vaccins, les microbicides vaginaux ou les contraceptifs). Pour faire la preuve d'un effet statistiquement significatif, il faut davantage de sujets humains pour les essais cliniques que pour les traitements. De plus, des considérations éthiques imposent que le groupe « témoin » bénéficie de la meilleure méthode actuellement disponible et non pas d'un placebo – par exemple, un préservatif dans le cas des microbicides plutôt qu'un gel sans principe actif. Cela accroît d'autant le nombre de sujets requis ainsi que la complexité et le coût de l'essai. Il faut aussi une longue période de suivi, et un impératif éthique oblige de proposer un traitement à ceux chez lesquels l'intervention échoue et qui développent la maladie.

La question centrale est de savoir si l'on peut concevoir des méthodes et modèles nouveaux qui seront utiles d'une façon générale pour le processus de R&D. Pour certaines maladies, il y aura toujours des outils hautement prioritaires. De plus, certaines recherches sur les maladies des types II et III peuvent mener à l'exploration de nouvelles approches générales pour déterminer l'innocuité, l'efficacité et la qualité de nouveaux traitements. L'Alliance mondiale pour la mise au point d'antituberculeux en offre un exemple : de nouvelles méthodes

d'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité cliniques de produits associés sont actuellement en cours d'analyse avec des organismes de réglementation.

3.1 Les gouvernements, les autorités nationales compétentes et les bailleurs de fonds devraient accorder un rang de priorité plus élevé à la recherche sur le développement de nouveaux modèles animaux, de nouveaux biomarqueurs, de nouveaux paramètres finaux de substitution et de nouveaux modèles pour évaluer l'innocuité et l'efficacité, ce qui accélérerait le développement des produits. Ils devraient aussi collaborer avec leurs homologues de pays en développement pour mettre au point un mécanisme permettant de dégager les priorités de la recherche dans ce domaine pour les maladies des types II et III qui intéressent particulièrement les pays en développement, et pour apporter un financement à ces travaux de R&D.

Le cadre institutionnel

Comme cela a été souligné dans le chapitre 1, la situation concernant la découverte et le développement de produits a considérablement évolué depuis 20 ans : plutôt que de rappeler la nature et les conséquences de ces changements généraux, nous nous intéresserons ici aux changements spécifiques dans le domaine qui intéresse la Commission. Parmi les actions innovantes figure le lancement d'initiatives basées à l'OMS pour promouvoir le développement de produits thérapeutiques et préventifs axés précisément sur les pays en développement (voir Encadré 3.1).

Trois grands changements sont intervenus depuis dix ans :

- Quelques firmes pharmaceutiques ont créé des unités R&D spécialisées dans les maladies qui touchent particulièrement les pays en développement, notamment l'unité de découverte de médicaments de Glaxo SmithKline à Tres Cantos (Espagne), qui se concentre sur le paludisme et la tuberculose ; le service de recherche d'AstraZeneca à Bangalore (Inde), qui se concentre sur la tuberculose ; et l'Institut Novartis pour les Maladies tropicales à Singapour, qui a pour cibles la tuberculose et la dengue.
- Des fondations, notamment la Fondation Rockefeller et la Fondation Bill et Melinda Gates, ont investi dans ce secteur des sommes d'une ampleur sans précédent.
- Devant l'intérêt manifesté par des fondations, par l'industrie pharmaceutique et par l'OMS, entre autres, des partenariats public-privé pour la mise au point de produits intéressant les pays en développement ont vu le jour dans le but de rechercher de nouveaux traitements, de nouveaux vaccins et de nouveaux outils diagnostiques pour plusieurs maladies (voir Encadré 3.2).

Secteur public et secteur privé et partenariats public-privé

Du fait que les partenariats public-privé rassemblent des bailleurs de fonds et des chercheurs du secteur public ainsi que des chercheurs du secteur privé et bénéficient d'une aide en nature du secteur privé, ils constituent un champ d'étude particulièrement approprié pour l'examen des questions intéressant la recherche dans les pays en développement, même si cela ne veut pas dire qu'ils en soient les seuls grands acteurs. Il est important de noter que ces partenariats fournissent l'impulsion et l'orientation scientifique et technique nécessaires pour promouvoir des programmes cohérents de R&D dans leur domaine de spécialisation dans le secteur public et le secteur privé, programmes qu'ils peuvent planifier, coordonner, financer et gérer activement (voir Encadrés 3.3, 3.4 et 3.5). Certains, comme l'IAVI et Aeras, font aussi de la recherche en interne

ENCADRÉ 3.1

PROGRAMMES DE RECHERCHE DE L'OMS

Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (TDR)

TDR est un programme mondial indépendant de collaboration scientifique. Créé en 1975, il est parrainé par l'UNICEF, le PNUD, la Banque mondiale et l'OMS et a pour but de coordonner, d'appuyer et d'infléchir les efforts mondiaux pour lutter contre un ensemble de maladies graves qui touchent les populations pauvres et défavorisées. Son budget pour 2004-2005 était d'un peu moins de US \$100 millions. TDR privilégie les maladies infectieuses négligées qui touchent surtout les populations pauvres et marginalisées. Son portefeuille de maladies comprend la trypanosomiase africaine, la dengue, la leishmaniose, le paludisme, la schistosomiase, la tuberculose, la maladie de Chagas, la lèpre, la filariose lymphatique et l'onchocercose.

TDR cherche à améliorer les méthodes existantes et à mettre au point de nouvelles méthodes pour la prévention, le diagnostic, le traitement et l'endiguement des maladies infectieuses négligées – méthodes qui devront être appropriées et abordables pour les pays d'endémie en développement, s'intégrer facilement dans les services de santé de ces pays et privilégier les problèmes des pauvres. TDR se propose par ailleurs de renforcer la capacité de recherche des pays d'endémie en développement pour mettre au point et appliquer ces approches nouvelles ou améliorées de la lutte contre les maladies. Le Programme a débouché sur de nombreux produits et résultats, et il a été en particulier l'un des acteurs de la transformation génétique d'un moustique qui ne peut transmettre le paludisme. En 2002, TDR a joué un rôle essentiel pour faire homologuer un nouveau traitement oral de la leishmaniose viscérale. Chaque année, 2,4 millions de DALY sont perdues à cause de cette maladie.

Programme spécial de recherche, de développement et de formation à la recherche en reproduction humaine (HRP)

HRP, qui est parrainé par le PNUD, le FNUAP, la Banque mondiale et l'OMS, a été créé en 1972 et est le principal organisme du système des Nations Unies qui fait de la recherche en reproduction humaine – ce pour quoi il rassemble des décideurs, des chercheurs, des prestataires de soins, des cliniciens, des consommateurs et des représentants communautaires pour définir et appliquer les priorités de la recherche afin d'améliorer la santé sexuelle et génésique. Le budget actuel de HRP se monte à quelque US \$23,7 millions.

HRP a joué un rôle de premier plan dans l'établissement et la promotion des dispensaires de planification familiale, la prévention des avortements non médicalisés, l'amélioration de la santé maternelle et périnatale ainsi que la lutte contre les infections sexuellement transmissibles et les infections des voies génitales. En 2004, plusieurs projets de recherche destinés à mettre au point des interventions efficaces en santé maternelle et périnatale ont été achevés. D'autre part, un nouveau logiciel a été mis au point pour l'analyse des schémas de menstruation et pour la gestion centralisée des données. Une étude multipays en Afrique orientale et australe sur le double risque de grossesse non désirée et d'infection à VIH a montré que l'utilisation du préservatif était plus associée au risque de VIH qu'au désir de maîtriser la fécondité. HRP a également joué un rôle central dans le développement de contraceptifs injectés une fois par mois et l'utilisation du lévonorgestrel comme contraceptif d'urgence.

Initiative pour la recherche sur les vaccins (IVR)

L'Initiative de l'OMS pour la recherche sur les vaccins a été lancée dans le but de guider, d'appuyer et de faciliter le développement, l'évaluation clinique et l'accessibilité dans le monde entier de vaccins sûrs, efficaces et abordables contre les maladies infectieuses, notamment pour les pays en développement. Par son action, l'IVR espère voir naître un monde où tous les gens à risque seront protégés contre les maladies évitables par la vaccination. A l'heure actuelle, l'IVR aide à développer de nombreux vaccins nouveaux, notamment huit vaccins contre la tuberculose, qui en sont à la phase I de développement, et des vaccins contre le VIH/SIDA – un se trouve à la phase III et trois à la phase II. L'Initiative aide d'autre part à mettre au point quatre nouveaux vaccins contre le paludisme, qui en sont à la phase II de développement.

Source : références (11–21).

ENCADRÉ 3.2

PARTENARIATS PUBLIC-PRIVÉ POUR LE DÉVELOPPEMENT DE PRODUITS

Bien qu'il existe depuis des dizaines d'années différentes formes de partenariat public-privé, de nombreux partenariats de ce type ont vu le jour ces dernières années et se concentrent particulièrement sur la mise au point de produits dirigés contre les maladies qui touchent surtout les pays en développement.

Ils sont nés en grande partie d'initiatives lancées par certaines personnes dans des entreprises, des fondations, des organisations non gouvernementales et à l'OMS. Le premier d'entre eux a été l'Initiative internationale pour les vaccins contre le SIDA (IAVI), lancée en 1996. Il s'agit notamment des partenariats suivants :

VIH/SIDA

Initiative internationale pour les vaccins contre le SIDA (IAVI)

Initiative sud-africaine pour les vaccins contre le SIDA (SAAVI)

Partenariat international pour les microbicides (IPM)

Paludisme

Initiative européenne pour les vaccins antipaludiques (EMVI)

Initiative pour les vaccins antipaludiques (MVI)

Opération Médicaments antipaludiques (MMV)

Tuberculose

Alliance mondiale pour la mise au point d'antituberculeux

Fondation mondiale Aeras pour les vaccins antituberculeux (Aeras)

Fondation pour les Méthodes diagnostiques novatrices (FIND)

Autres « maladies infectieuses négligées »

Initiative Médicaments pour les maladies négligées (DNDi)

Source : référence (22).

En outre, l'Institute for OneWorld Health, une firme pharmaceutique à but non lucratif, met au point de nouveaux médicaments disponibles à un prix abordable qui sont destinés à lutter contre des maladies infectieuses touchant de façon disproportionnée les populations des pays en développement – leishmaniose viscérale, paludisme, diarrhées et maladie de Chagas notamment.

Ces partenariats public-privé ont des caractéristiques communes :

- Ils utilisent certaines approches du secteur privé pour relever les défis de la R&D.
- Ils visent une ou plusieurs « maladies négligées ».
- Ils utilisent ou se proposent d'utiliser des variantes de l'approche gestion d'un portefeuille comportant de multiples produits candidats.
- Ils sont axés avant tout sur la santé publique, et non pas sur une visée commerciale.
- Leurs principaux bailleurs de fonds sont des fondations et non pas des gouvernements.

(23). De plus, ils jouent un rôle important parce qu'ils repèrent des voies d'accès et aident à surmonter les obstacles, le but étant de mettre les produits à la disposition de ceux qui en ont besoin dans les pays en développement.

Une étude récente des portefeuilles de projets de cinq partenariats public-privé et d'un échantillon de firmes pharmaceutiques a permis de repérer 63 nouveaux projets concernant des médicaments dirigés contre des maladies négligées (y compris les maladies tropicales, le paludisme et la tuberculose) (24). Sur ces 63 produits, 16 étaient en cours de développement dans l'industrie et 47 dans le cadre de partenariats public-privé. En 2004, 18 de ces médicaments se trouvaient au stade des essais cliniques – 9 en phase III ou au-delà. Cela tranche avec le chiffre souvent cité de 13 médicaments de ce type approuvés entre 1975 et 1999 (25). Chose intéressante, un quart concernait l'industrie pharmaceutique travaillant seule, un quart l'industrie travaillant avec des partenariats public-privé et le reste des partenariats public-privé travaillant avec tout un ensemble de petites entreprises, de sociétés de pays en développement, de chercheurs et d'organismes du secteur public, ainsi que deux produits de TDR.

ENCADRÉ 3.3

DIVERSITÉ DES PARTENAIRES

Le nombre et la diversité des organisations qui travaillent actuellement sur un vaccin contre le VIH/SIDA en collaboration avec l'IAVI illustrent les possibilités de nouveaux partenariats créatifs : Advanced BioScience Laboratories, Inc. ; Aaron Diamond AIDS Research Center ; AlphaVax ; Institut de Recherche en Sciences médicales des Forces armées, Thaïlande ; Agence nationale de Recherche sur le SIDA ; avant Immunotherapeutics, Inc. ; Australian Vaccine Consortium ; Aventis Pasteur ; Biovector SA ; Chiron Corporation ; Epimmune Inc. ; Excell Biotech ; FIT Biotech ; GenVec ; GlaxoSmithKline ; Réseau pour les essais de vaccin anti-VIH ; Impfstoffwerk Dessau Tornau GmbH ; Istituto Superiore di Sanità, Italie ; Initiative kényenne pour un vaccin contre le SIDA ; Merck ; Ministère thaïlandais de la Santé ; Conseil de la Recherche médicale du Royaume-Uni ; National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Etats-Unis ; Groupe d'essais cliniques concernant le SIDA chez l'enfant, Etats-Unis ; Initiative sud-africaine pour un vaccin contre le SIDA ; St Jude's Childrens Hospital, Etats-Unis ; Targeted Genetics ; Therion Biologics Corporation ; Ecole de Médecine de l'Université du Massachusetts ; Université de Nouvelle-Galles du Sud ; Institut ougandais de Recherche en Virologie ; VaxGen ; Vical Inc. ; Centre de Recherche sur les Vaccins, Etats-Unis ; Walter Reed Army Institute of Research, Etats-Unis ; Wyeth.

Source : référence (26).

En outre, les partenariats public-privé offrent aux grandes firmes pharmaceutiques une chance nouvelle de réorienter leurs travaux de recherche vers les pays en développement. Plutôt que de poursuivre des programmes de R&D dans le plein sens du terme, peu susceptibles de correspondre à leurs critères économiques et financiers, les firmes peuvent organiser des activités de R&D relativement peu coûteuses (comme l'ont fait GlaxoSmithKline, Novartis et AstraZeneca, mentionnés plus haut) en se concentrant sur la R&D initiale dans l'espoir que la phase onéreuse des essais cliniques et certaines des recherches initiales pourront être subventionnées par un partenariat public-privé ou un autre organisme de financement public ou à but non lucratif. Ces activités peuvent par ailleurs bénéficier de déductions fiscales ou d'autres mesures du même type et se justifier en termes de responsabilité sociale de l'entreprise. Elles offrent également la possibilité de retomber pour des programmes de recherche à caractère plus commercial. Comme l'un d'entre nous l'a relevé :

Il est vraisemblable que, à mesure que ces actions de collaboration se développeront, nous trouverons des homologues dans la structure biochimique de divers micro-organismes infectieux qui pourraient constituer la base de nouvelles cibles en matière de découverte de médicaments ou pour établir l'utilité de médicaments existants ou nouveaux contre des infections multiples (c'est-à-dire des anti-infectieux « à large spectre ») (27).

Pour l'essentiel, les grandes firmes pharmaceutiques considèrent donc leurs travaux de R&D sur les « maladies négligées » comme des opérations « blanches » (sans gain ni perte) qui correspondent néanmoins à certains de leurs objectifs. Il faut noter que le cas de la R&D sur le VIH/SIDA est différent. Il y a également des motivations commerciales à la mise au point d'antirétroviraux, compte tenu principalement du marché des pays développés. Même la R&D sur les vaccins anti-VIH comporte un énorme potentiel commercial malgré des risques scientifiques élevés. Par exemple, on estime actuellement à 127 le nombre de produits dirigés contre le VIH/SIDA qui se trouvent dans la filière de développement, outre les 27 qui sont déjà commercialisés et les 26 autres qui devraient l'être d'ici 2015 (29).

ENCADRÉ 3.4

ALLIANCE MONDIALE POUR LA MISE AU POINT D'ANTITUBERCULEUX

Cette Alliance est le seul organisme qui mette au point des médicaments dans un but non lucratif et qui se concentre exclusivement sur la recherche d'un traitement amélioré et abordable de la tuberculose, une maladie qui tue un être humain toutes les 15 secondes. Il s'agit de remplacer la polychimiothérapie actuelle, traitement complexe qui dure six à huit mois, par un traitement amélioré, de préférence sous forme d'une association à dose fixe qui ne serait administrée que pendant deux mois tout au plus.

Avec l'aide de la Fondation Bill et Melinda Gates et de la Fondation Rockefeller, l'Alliance a été créée à la fin 2000 par la communauté internationale pour remédier aux carences de la R&D sur les antituberculeux. Elle travaille avec divers partenaires, notamment des entreprises de biotechnologie et des firmes pharmaceutiques, comme Chiron et GlaxoSmithKline ; des laboratoires d'université, comme celui de l'Université d'Illinois à Chicago ; et des instituts publics de recherche comme l'Institut coréen de Recherche sur la Technologie chimique. Tous les partenaires s'engagent à appliquer la stratégie « AAA » de l'Alliance, selon laquelle tout produit issu de ses travaux sera abordable, adopté par les dispensateurs de soins et accessible pour ceux qui en ont besoin.

Dans sa recherche d'antibiotiques d'une efficacité maximale, l'Alliance donne la priorité aux médicaments candidats qui permettraient d'abrégier le traitement, seraient actifs contre les souches polychimiorésistantes, soigneraient la co-infection VIH-tuberculose et, finalement, amélioreraient le traitement de l'infection latente. Avec huit découvertes et deux composés au stade des essais cliniques, la filière de développement de l'Alliance a un potentiel de mise au point de nouveaux schémas thérapeutiques qui pourraient réduire de moitié la durée du traitement et pourraient être disponibles d'ici cinq ans.

A partir de cette filière, l'Alliance a conçu un nouveau modèle pour mettre au point des traitements tout à fait novateurs, fondés sur des associations optimales de nouveaux médicaments qui visent des cibles multiples de la bactérie responsable de la tuberculose. Au lieu de remplacer chacun des quatre antituberculeux actuels, cette stratégie innovante consistera à faire avancer les produits candidats jusqu'à la phase I, puis, moyennant l'approbation des autorités de réglementation, à mettre à l'essai des associations de produits candidats prometteurs.

Source : référence (28).

Les petits laboratoires pharmaceutiques, les entreprises de biotechnologie, les organismes de recherche sous contrat et les entreprises de pays en développement ont des impératifs commerciaux différents de ceux des grandes firmes. Ces impératifs varient au gré des circonstances, mais les faits montrent que même les incitations modestes qui peuvent leur être proposées, sous forme de contrats ou sous d'autres formes, peuvent être intéressantes pour eux sur le plan commercial, alors qu'elles n'auraient que peu d'intérêt pour les grands acteurs. C'est la raison pour laquelle les partenariats public-privé forgent des alliances avec ces entités, profitant des chances que chacune offre à l'autre. Avec la structure industrielle d'autrefois plus homogène, cela n'aurait pas été possible, car bon nombre de ces entités n'existaient pas et les firmes pharmaceutiques jouaient un rôle plus actif dans le processus d'innovation. Aujourd'hui, dans ce domaine, les partenariats public-privé ont pour fonction d'intégrer les apports de différents éléments d'une industrie beaucoup plus diversifiée (24).

Dispositifs actuels de financement

La pérennité du financement est une question cruciale pour les activités des partenariats public-privé et d'autres entités qui travaillent dans ce domaine de la R&D. Du fait que la R&D est une démarche à long terme, il faut que tous les participants soient plus ou moins assurés et protégés contre les risques.

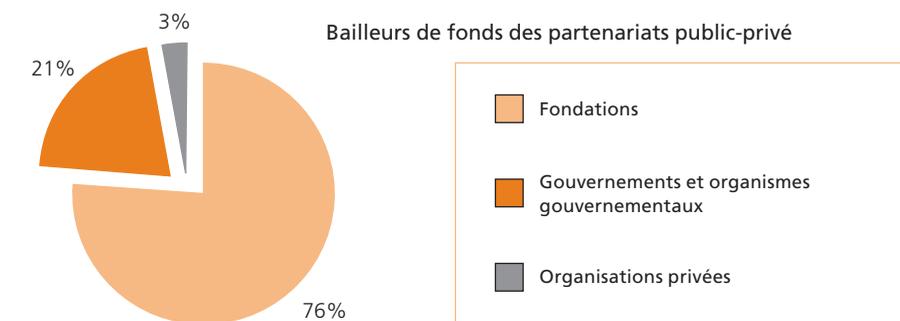
Dans le secteur pharmaceutique industriel, le risque est accepté en échange de la probabilité que, sur l'ensemble d'un portefeuille de recherche, une certaine proportion des produits se révélera très rentable ou présentera à tout le moins différents niveaux de rentabilité, ce qui compense largement le coût des échecs. Dans le cas de la recherche axée principalement sur les problèmes de santé des pays en développement, ce calcul ne joue pas. Il faut trouver des mécanismes différents pour créer un environnement favorable adapté à la R&D à long terme axée sur ces problèmes.

Pour les analyses de base de la Commission, on a recensé 24 partenariats public-privé qui se consacrent au développement de produits (30) et qui ont reçu jusqu'ici plus de US \$1 milliard. Sur ce total, environ US \$900 millions ont été versés par des fondations privées, US \$244 millions par des gouvernements et des organismes gouvernementaux, et US \$36 millions par des entités privées (voir Figure 3.2).

La Fondation Bill et Melinda Gates est le principal bailleur de fonds puisqu'elle contribue pour 60% au financement total, lequel est assuré pour trois quarts par des fondations. A elle seule, la Fondation Bill et Melinda Gates a financé 17 des 24 partenariats public-privé, et elle est l'unique source de financement de neuf organisations. Les gouvernements et les organismes gouvernementaux n'ont contribué qu'à un cinquième environ du financement, dont 35% sont à mettre au compte de l'USAID. Parmi les autres bailleurs de fonds figurent les Gouvernements de l'Irlande, des Pays-Bas, du Royaume-Uni et de la Suisse. Le secteur privé (à part l'industrie pharmaceutique, qui fournit un appui en nature) n'apporte qu'un très faible montant.

Cette répartition des financements pour les partenariats public-privé est tout à fait inhabituelle puisque ceux-ci dépendent d'organismes privés à but non lucratif, que les gouvernements sont relativement peu représentés et qu'un bailleur de fonds particulier prédomine. Par exemple, les fondations ont joué un rôle de catalyseur dans la mise sur pied d'un réseau de recherche comparable en R&D agricole pour les pays en développement – le Groupe consultatif pour la recherche agricole internationale créé en 1971. Toutefois, environ les deux tiers du financement annuel de ce réseau, qui représente actuellement plus de US \$400 millions, sont aujourd'hui fournis par des gouvernements de pays développés. En outre, la Banque mondiale, qui abrite le secrétariat du réseau, contribue à hauteur de US \$50 millions. D'autres bailleurs de fonds, notamment des fondations et des organisations du système des Nations Unies comme l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO), jouent un rôle mineur mais utile dans ce financement diversifié (32).

FIGURE 3.2 FINANCEMENT DES PARTENARIATS PUBLIC-PRIVÉ : SOURCES PAR CATÉGORIE DE BAILLEURS DE FONDS



Source: référence (30) – reproduction autorisée.

ENCADRÉ 3.5

L'INITIATIVE MÉDICAMENTS POUR LES MALADIES NÉGLIGÉES (DNDI)

L'initiative Médicaments pour les maladies négligées (DNDi) est la première organisation à but non lucratif qui concentre ses travaux sur les maladies négligées, principalement la trypanosomiase africaine (ou maladie du sommeil), la leishmaniose et la maladie de Chagas. Le paludisme est également inscrit dans son portefeuille de maladies.

Il s'agit d'une initiative lancée par Médecins sans Frontières en 1999, en raison du manque de médicaments efficaces contre ces maladies négligées et donc de la nécessité de créer un organisme qui s'y consacrerait. L'initiative s'est constituée en société dotée de la personnalité morale en 2003.

C'est une forme de partenariat public-privé qui, par une approche concertée, relie des chercheurs de pays en développement et de pays développés et constitue des réseaux régionaux chargés de rassembler l'information et de plaider activement en faveur de la mise au point de médicaments pour les maladies négligées. De manière à réduire les coûts, elle s'efforce de tirer parti des capacités de R&D existantes, qu'elle complète par d'autres compétences le cas échéant.

Elle s'efforce en particulier de mobiliser le secteur public dans les pays en développement pour qu'il fasse de la R&D sur ces maladies. Elle compte parmi ses fondateurs la Fondation brésilienne Oswaldo Cruz, le Conseil indien de la Recherche médicale, le Ministère malaisien de la Santé, l'Institut kényen de Recherche médicale et l'Institut Pasteur.

L'initiative est en train de se constituer un portefeuille de projets « alimenté par les besoins », compte tenu des besoins médicaux des patients atteints de maladies négligées ou très négligées plutôt que des possibilités de profit. Son portefeuille compte actuellement neuf projets à différents stades de développement. Elle prévoit de consacrer environ US \$250 millions sur les 12 prochaines années à la mise au point de six ou sept nouveaux médicaments.

Source : référence (31).

Besoins financiers

Les estimations des futurs besoins financiers sont forcément inexactes en raison des incertitudes qui entourent les coûts réels de chaque étape de la recherche, des taux d'attrition et du nombre de produits en développement dans un secteur en pleine évolution.

Par rapport aux coûts cités au début de ce chapitre, les estimations concernant les produits des partenariats public-privé sont généralement inférieures. D'après une estimation faite pour le compte de l'Alliance mondiale pour la mise au point d'antituberculeux, les essais cliniques de la phase I à la phase III pourraient coûter US \$26,6 millions pour chaque antituberculeux potentiel. Après inclusion du coût des intérêts théoriques et de celui des médicaments candidats abandonnés, on arrive à un coût final des essais cliniques situé, selon les estimations, entre US \$76 et US \$115 millions. Si l'on considère que les coûts de la phase de découverte représentent US \$40 à US \$125 millions supplémentaires, cela donne un coût total de R&D par médicament situé entre US \$115 et US \$240 millions. C'est beaucoup moins que les estimations équivalentes pour l'industrie pharmaceutique mentionnées auparavant, et ces ordres de grandeur sont confirmés par d'autres calculs (22). Cette différence s'explique entre autres par la possibilité de choisir les produits candidats potentiels à partir de sources très diverses, par l'appui en nature fourni par l'industrie pharmaceutique et par le recours à des chercheurs et des sites d'essais cliniques de pays en développement.

En ce qui concerne les taux d'attrition au cours du processus de développement, sur les 63 produits en développement de l'étude mentionnée, moins de 10 – sur la base des statistiques globales de l'industrie – ont des chances d'obtenir

une autorisation de mise sur le marché. Pour certains, le taux de succès des partenariats public-privé pourrait être meilleur que la moyenne industrielle parce que le processus de sélection se fonde souvent sur des composés à un stade plus avancé et que l'attrition ne résulte pas de considérations liées à la faiblesse des marges bénéficiaires. Inversement, parce que les partenariats public-privé s'efforcent généralement de mettre au point des produits radicalement nouveaux plutôt que des innovations incrémentales comme le fait l'industrie, le taux d'attrition pourrait bien être plus élevé à long terme, particulièrement une fois que les résultats les plus faciles à obtenir ont été engrangés. En raison des critères de sélection et de l'absence de considérations purement commerciales, il est raisonnable de penser que le taux d'attrition pour les partenariats public-privé pourrait être systématiquement différent de ce qu'il est dans l'industrie.

S'agissant du nombre de produits en développement, les 63 produits mentionnés plus haut n'incluent pas ceux qui se trouvent dans les filières des partenariats public-privé et d'autres instances qui travaillent sur des vaccins contre le VIH/SIDA, le paludisme et la tuberculose, ou qui travaillent sur des microbicides protecteurs contre le VIH/SIDA. Ainsi, 35 essais sont en cours à différents stades pour des vaccins contre le VIH/SIDA, et l'Initiative pour les vaccins antipaludiques mène actuellement 10 essais.

Mais au total, même si les coûts de la R&D dans le domaine des maladies négligées sont peut-être moins élevés que ceux qui ressortent des estimations concernant l'industrie, les taux d'échec à un stade ou à un autre du processus de développement ne le sont pas nécessairement. Etant donné que la recherche initiale est relativement bon marché mais que la recherche ultérieure et le développement clinique coûtent assez cher, la « jeunesse » du portefeuille de produits des partenariats public-privé signifie que les niveaux actuels de financement ne suffisent pas pour amener tous les produits actuellement dans la filière au stade des essais cliniques et à celui de l'autorisation de mise sur le marché (ou à l'échec à un moment ou un autre du processus). Nous nous occupons ici du financement des essais cliniques mais nous nous intéressons aussi à l'existence d'infrastructures, particulièrement en Afrique, pour faire des essais cliniques sur un nombre croissant de produits potentiels.

L'insuffisance des financements oblige les organismes parrainants et les bailleurs de fonds de la R&D à prendre des décisions très difficiles quant à la probabilité d'échec ou de succès à différents stades du développement. Certains projets devront peut-être s'arrêter même s'ils ont des chances de réussir.

Pour de nombreux bailleurs de fonds publics, les partenariats public-privé sont des entités difficiles à ranger dans leurs catégories traditionnelles de financement. Il ne s'agit ni de gouvernements, ni d'organisations non gouvernementales ni d'entités du secteur public. Ils sont dotés de divers rouages de gouvernance qui s'efforcent d'inclure toutes les parties prenantes mais ceux qui y travaillent sont surtout des gens issus de milieux industriels qui ont pour l'essentiel une vision d'entrepreneur. Leur travail implique nécessairement une grande autonomie et la liberté de nouer des alliances et de négocier des accords (par concession de licences ou par contrats) pour poursuivre leurs objectifs. Cela exige une certaine souplesse et une certaine réserve de la part du bailleur de fonds. En contrepartie, davantage de bailleurs de fonds pourraient envisager de financer des partenariats public-privé et d'autres entités dans ce domaine s'il y avait des systèmes garantissant un mécanisme indépendant de suivi et d'évaluation que tous les donateurs pourraient utiliser pour évaluer l'impact de leur financement.

D'après une estimation faite en 2004 à partir de la comparaison des besoins estimatifs et des promesses de fonds pour un échantillon de partena-

riats public-privé, il manquerait entre US \$1,2 milliard et US \$2,2 milliards d'ici 2007, soit entre US \$400 millions et US \$700 millions par an. Outre l'importance de ce trou financier, que l'on peut contester, il se pose un autre problème en raison du décalage entre le long terme du processus de R&D et le court terme des annonces de financement. L'incertitude quant au maintien de ces financements empêche les partenariats public-privé d'établir des plans à long terme. Il peut être tentant d'essayer de travailler de façon moins coûteuse mais pas forcément rentable ; des projets de recherche prometteurs risquent d'être reportés et les relations avec les partenaires compromises si le court terme est privilégié (22).

Les partenariats public-privé sont un nouveau moyen à la fois efficace et important de mener des travaux de R&D axés sur les besoins sanitaires de pays en développement. Ils font entrevoir la perspective d'un développement rentable de produits, en faisant appel à la diversité des nouveaux acteurs dans le domaine de la recherche biomédicale. Mais cette promesse ne se concrétisera que s'ils reçoivent davantage de fonds et que ces financements sont pérennisés.

3.2 Pour mieux pérenniser les partenariats public-privé :

- **Les bailleurs de fonds actuels devraient maintenir et accroître leurs financements à la R&D dans l'optique des problèmes de santé des pays en développement.**
- **Un nombre plus important de bailleurs de fonds, notamment des gouvernements, devrait aussi accroître les financements et aider à protéger les partenariats public-privé et d'autres organismes qui parrainent la R&D contre les changements de politique d'un grand bailleur de fonds.**
- **Les donateurs devraient engager des fonds à plus long terme.**
- **Les partenariats public-privé doivent continuer à faire la preuve qu'ils utilisent leur argent de façon rationnelle, qu'ils disposent de mécanismes transparents et efficaces pour rendre compte de leurs activités, qu'ils font appel à la coordination et la collaboration et qu'ils continuent régulièrement à suivre et évaluer leurs activités.**
- **L'industrie pharmaceutique devrait continuer à coopérer avec les partenariats public-privé et accroître sa contribution à leurs activités.**
- **Les instituts de recherche de pays en développement devraient être plus étroitement associés aux travaux de recherche et aux essais.**

3.3 L'OMS devrait commencer à élaborer des mécanismes garantissant la pérennité et l'efficacité des partenariats public-privé en attirant de nouveaux bailleurs de fonds, à la fois parmi les gouvernements et dans le secteur privé, et également promouvoir la participation plus active des instituts de recherche de pays en développement. Les gouvernements ne peuvent toutefois compter passivement sur ce que ces partenariats seront en fin de compte en mesure de fournir ; il faut un engagement accru de leur part à fournir un effort ciblé et durable pour combler les lacunes en matière de recherche que le présent rapport a mis en lumière.

Défis institutionnels

Diverses forces économiques, sociales et politiques peuvent infléchir le processus de développement des produits, et l'on en a un exemple patent avec la responsabilité liée aux produits. Depuis une trentaine d'années, le nombre de grandes firmes pharmaceutiques qui se consacrent à la production de vaccins

s'est réduit comme une peau de chagrin. Cela s'explique entre autres par le fait que les vaccins sont conçus pour être administrés à de très nombreuses personnes (en particulier des enfants) qui ne sont pas malades. Le risque de réactions indésirables et de dépenses éventuellement très lourdes en cas d'indemnisation est très réel, et les firmes jugent sans doute les risques trop élevés.

Mais les facteurs politiques peuvent eux aussi exercer une forte influence. Les médicaments utilisés dans le domaine de la santé génésique des femmes ont souvent été au cœur de controverses politiques et idéologiques, ce qui a freiné l'ardeur des firmes à se lancer dans le développement de produits. Très peu de firmes pharmaceutiques font encore de la R&D dans le domaine des contraceptifs. Le premier antiprogestérone a été commercialisé en 1988 pour l'induction médicale de l'avortement, et aucune firme ne s'est aventurée à investir dans la mise au point d'une nouvelle génération de médicaments de suivi à partir de composés nouveaux, malgré leurs indications prometteuses dans d'autres domaines de la santé (33).

En ce qui concerne la R&D axée sur les besoins sanitaires des pays en développement, des problèmes particuliers sont notamment posés au stade du développement par le processus de réglementation et la capacité d'essais cliniques qui lui est étroitement liée.

Réglementation et essais cliniques

La réglementation joue un rôle important dans le développement des médicaments, vaccins et produits diagnostiques nouveaux parce qu'elle fixe des normes pour la recherche clinique et livre une évaluation scientifique de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité des produits. Chose importante, les organismes de réglementation prennent les décisions essentielles d'autorisation de mise sur le marché et surveillent l'impact du produit une fois qu'il est commercialisé. Les mesures prises – ou non – par les services de réglementation peuvent faciliter ou empêcher le développement et la distribution des produits.

Le fait est que la capacité de réglementation reste extrêmement faible dans la plupart des pays en développement. Une réunion de responsables de partenariats public-privé et d'autres experts est parvenue en 2004 aux conclusions énumérées dans l'Encadré 3.6.

Avec tant de produits en développement aujourd'hui pour résoudre spécifiquement les problèmes de santé des pays en développement, l'une des principales préoccupations en matière de réglementation est la capacité à faire des essais cliniques dans ces pays, notamment en Afrique. Certains pays développés ont aidé à mettre en place cette capacité, notamment par le biais d'organisations comme l'Institut tropical suisse (voir Encadré 3.7), le Conseil britannique de la Recherche médicale et d'autres. Organiser des essais cliniques pose des problèmes différents selon les produits (par exemple traitements, vaccins, microbicides et produits contraceptifs) et selon qu'il s'agit d'essais pré- ou post-homologation ; dans tous les cas, il est difficile de recruter des participants. Le problème sans doute le plus fréquent est le manque d'infrastructures de santé, de cliniciens, de techniciens et de personnel pour gérer les données cliniques. De plus en plus, des organismes de recherche comme les partenariats public-privé devront trouver des moyens de surmonter cet obstacle, mais il faudra pour cela un effort coordonné des gouvernements et des organisations internationales.

Il convient de mentionner une initiative en cours, le partenariat Europe-pays en développement pour les essais cliniques, qui a vu le jour en 2003. Il a pour objectif d'accélérer le développement clinique de produits contre le VIH/SIDA, la tuberculose et le paludisme, en privilégiant l'Afrique sub-

PROBLÈMES LIÉS À LA RÉGLEMENTATION ET AUX ESSAIS CLINIQUES

Pour mener des essais cliniques dans de bonnes conditions, il faut des infrastructures matérielles, une capacité d'examen éthique et des organes de réglementation appropriés pour superviser la conduite des essais et finalement approuver le produit en vue de son utilisation. En Afrique subsaharienne, où bon nombre des produits devront être soumis à essais, les trois éléments font défaut. Pour y remédier, il faudra donner des orientations sur le plan scientifique et réglementaire et réaliser des investissements substantiels.

- *Sites des essais.* Face à plus de 300 produits en cours de développement dans le monde contre des maladies négligées, il n'existe pas de capacité d'essais correspondant à la filière de développement actuelle. Pour résoudre ce problème, de nombreux groupes investissent de façon indépendante dans des structures d'essais (par exemple le partenariat Europe-pays en développement pour les essais cliniques). Comme cela coûte cher, il pourrait être utile de renforcer la coordination dans ce domaine.
- *Capacité de réglementation.* Dans bon nombre des pays où des essais pourraient être faits, les structures locales de réglementation qui puissent donner leur approbation à ces essais et aux produits satisfaisants sont très peu nombreuses. Même si des essais peuvent être menés sur la base des lignes directrices énoncées par d'autres organismes de réglementation reconnus (comme la Food and Drug Administration des Etats-Unis), l'absence de ces structures est l'une des raisons pour lesquelles de nombreux acteurs industriels décident de ne pas faire d'essais dans ces pays.
- *Capacités d'examen éthique.* Deux capacités doivent être en place pour assurer la crédibilité de la recherche : il faut pouvoir obtenir le consentement éclairé et il doit y avoir une commission d'examen éthique. Bien que des commissions voient le jour actuellement, elles laissent souvent à désirer à cause du manque de formation et de la méconnaissance des normes internationales. Là où des chercheurs travaillent avec un conseil international d'examen, celui-ci n'est peut être pas toujours conscient des problèmes soulevés par la culture locale (par exemple la nécessité de consulter les familles et les communautés). Les chercheurs locaux doivent recevoir une formation pour aider à déterminer la nature et le type de directives éthiques qui seront appliquées à la recherche internationale concertée.

Source : référence (22).

saharienne. Il s'agit notamment de coordonner les efforts des Etats Membres de l'Union européenne et de renforcer les capacités des pays en développement. Les besoins sont toutefois énormes dans ce domaine et il faut faire d'autres efforts pour mettre en place l'infrastructure nécessaire.

Outre l'infrastructure et les compétences nécessaires, les essais cliniques dans les pays en développement posent toute une série de problèmes de réglementation délicats sur les plans pratique et éthique auxquels il faut également s'intéresser. Il s'agit notamment de l'obtention du consentement éclairé dans différents contextes culturels, du manque de capacité des commissions locales d'examen éthique et du traitement des participants une fois que l'essai a pris fin (par exemple lorsque les services de santé publique ne peuvent par la suite dispenser un traitement efficace). En l'absence d'intervention locale, des essais parrainés de l'extérieur courent le risque de négliger les coutumes et les facteurs socio-économiques locaux. Ces questions délicates retiennent l'attention d'un certain nombre d'organismes internationaux comme l'Association médicale mondiale (35).

De nombreux pays n'ont qu'une structure locale de réglementation extrêmement limitée et ne peuvent assurer une fonction réelle de surveillance. Même si les essais peuvent être menés selon les règles des services de réglementation de pays développés comme la FDA des Etats-Unis, ce ne sont pas forcément les normes les mieux adaptées ou les plus acceptables sur le plan local. Par exemple, les décisions concernant l'autorisation de mise sur le mar-

L'INSTITUT TROPICAL SUISSE ET LES ESSAIS CLINIQUES

La prolifération des réglementations et l'harmonisation internationale des règles de bonne pratique clinique par la Conférence internationale sur l'harmonisation des normes techniques applicables à l'homologation des produits pharmaceutiques destinés à l'homme (ICH) ont, selon l'Institut tropical suisse, mis les essais cliniques « au-delà des besoins et des possibilités des pays en développement ». De l'avis de l'Institut, chaque projet doit trouver les moyens de concilier au mieux les impératifs des services d'homologation des médicaments et ceux de la législation et des restrictions locales. Des questions particulières concernant l'éthique de la conduite des essais cliniques dans les pays en développement doivent être résolues conformément aux normes internationales et aussi compte tenu du contexte culturel du pays et de la population en question. Les installations techniques et le niveau de formation du personnel dans les pays démunis ne correspondent pas toujours aux normes énoncées pour les essais cliniques pré-homologation au niveau international. Ces projets comportent donc d'importantes activités de logistique et de formation. Enfin, et ce n'est pas le moindre des problèmes, l'organisation d'essais cliniques sur les maladies tropicales exige une très bonne connaissance médicale et biologique de la maladie et des facteurs de confusion pour pouvoir bien planifier un essai.

L'un des goulets d'étranglement repéré par l'Institut tropical suisse en matière de développement de produits est le manque de sites par rapport au nombre de produits inscrits dans la filière de développement : il faudrait davantage de sites et cela veut dire aussi une infrastructure de recherche clinique. L'Institut est fier d'avoir contribué à mettre en place cette capacité en Afrique grâce à son engagement à long terme pour établir des relations et investir dans le développement des ressources humaines et des infrastructures. C'est ainsi qu'il a créé en 1957 une station de terrain à Ifakara, dans une zone reculée de République-Unie de Tanzanie ; en 1991, cet établissement était devenu un centre en bonne et due forme rattaché à l'Institut tanzanien de Recherche médicale. L'Institut tropical suisse attribue ce succès aux facteurs suivants :

- i) le partenariat à long terme établi entre l'organisme d'exécution du pays développé et les partenaires du pays en développement ;
- ii) l'appui apporté à ce partenariat par un engagement à long terme des principaux partenaires du financement ;
- iii) le principe selon lequel les priorités locales sont à la base de toutes les activités ;
- iv) le lien entre la recherche et la formation, d'une part, et l'action de santé publique, d'autre part.

Ces deux éléments sont jugés cruciaux pour l'approche multidisciplinaire de la recherche en santé adoptée par le centre et pour l'appui à la santé publique en République-Unie de Tanzanie et, d'une façon plus générale, en Afrique orientale et australe.

L'Institut tropical suisse a joué un rôle de premier plan dans la conduite des essais cliniques sur un composé prometteur (DB 289) pour traiter le premier stade de la trypanosomiase africaine, maladie contre laquelle il n'existe que peu de médicaments et pas de vaccin. De plus, il a mené les essais cliniques de phase IIA (preuve du concept) en Angola et en République démocratique du Congo pour évaluer l'efficacité d'un traitement oral de la trypanosomiase africaine, qui fait cruellement défaut. L'Institut a poursuivi sa tâche et est en train de mener les essais de phase IIB en République démocratique du Congo sur 350 sujets. Il s'est engagé à planifier, organiser et mener tous les essais cliniques des phases II et III nécessaires à l'évaluation clinique du composé.

Source : référence (34).

ché devraient tenir compte de la situation locale : il y a une grande différence entre l'évaluation scientifique (c'est-à-dire l'analyse factuelle de l'efficacité, de l'innocuité et de la qualité) et le jugement en connaissance de cause sur un produit particulier, en tenant compte de l'analyse factuelle des risques et des avantages dans l'optique des besoins sanitaires locaux.

L'Agence européenne pour l'Évaluation des Médicaments (EMA) et différents organismes de réglementation des pays de l'Union européenne ont, en concertation avec l'OMS, créé un mécanisme destiné à fournir une évalua-

tion scientifique des produits destinés à un pays tiers (36). Avec ce dispositif, il appartiendrait aux pays en développement de prendre leurs propres décisions concernant les risques et avantages et l'autorisation de mise sur le marché. Cela met en lumière un important problème de santé publique là où différentes mesures réglementaires pourraient se justifier selon la situation des pays. Les risques d'effets secondaires peuvent faire peur dans les pays développés parce qu'ils sont importants au regard de la morbidité et de la mortalité dues à la maladie concernée, mais l'évaluation du risque peut être totalement différente dans les pays en développement, où la charge de morbidité est lourde comparée au risque éventuel d'effets secondaires (voir Encadré 3.8).

Il n'est pas facile d'améliorer le processus de réglementation, mais de nombreux pays en développement sont conscients que c'est important. L'Inde a annoncé cette année qu'elle allait moderniser ces structures de réglementation en créant un organisme indépendant sur le modèle de la FDA des Etats-Unis. Des mesures analogues sont prises actuellement par de nombreux autres pays, dont la Chine, le Brésil, Singapour et la Thaïlande. Les visites effectuées par les membres de la Commission en Afrique du Sud, au Brésil et en Inde leur ont montré l'importance de bons systèmes de réglementation et le sérieux des mesures prises pour les améliorer.

3.4 Il faut intensifier les efforts pour renforcer les essais cliniques et l'infrastructure de réglementation dans les pays en développement, en particulier en Afrique subsaharienne, et notamment améliorer les normes d'examen éthique. L'OMS a un rôle à jouer, en collaboration avec les parties intéressées, pour envisager de nouvelles initiatives qui pourraient être lancées dans ce but.

Cette question est examinée plus en détail dans le chapitre 5.

Incitations pour le développement de nouveaux produits

Compte tenu de l'analyse et des recommandations ci-dessus, nous avons examiné les mesures qui, aujourd'hui, incitent à investir dans le développement de produits ainsi que les nombreux dispositifs suggérés à la Commission pour s'attaquer au problème de l'absence d'innovation intéressant les pays en développement et du manque d'accès. Certains dispositifs privilégient l'un ou l'autre de ces aspects tandis que d'autres s'efforcent de traiter les deux à la fois. Nous avons aussi examiné comment l'application de l'Accord sur les ADPIC pourrait encourager des innovations intéressant les pays en développement. Bon nombre des propositions ont été soumises par écrit à la Commission et sont disponibles sur notre site Internet, en même temps qu'un certain nombre de critiques (40). Il y a eu également quelques échanges intéressants sur notre forum de discussion en ligne (41).

Il faut évaluer ces propositions en fonction de plusieurs critères : rentabilité économique par rapport à d'autres dispositifs éventuels ; faisabilité politique ; complémentarité avec les dispositifs existants ; enfin, viabilité à long terme. En dernière analyse, il appartient aux décideurs de se prononcer en fonction de la situation du pays.

L'accord sur les ADPIC

En étendant au monde entier les normes minimales de protection de la propriété intellectuelle, l'Accord sur les ADPIC offre théoriquement une incitation à l'innovation dans les pays développés et en développement. Si les pays en développement (à l'exception des pays les moins avancés), dotés d'une faible capacité dans les domaines de la technologie et de l'innovation, sup-

ENCADRÉ 3.8

LE CAS DES VACCINS ANTIROTAVIRUS

Aux Etats-Unis, la diarrhée sévère à rotavirus est responsable chaque année de 50 000 à 60 000 hospitalisations et de 20 à 40 décès (un enfant sur 500 000). En 1998, le premier vaccin antirotavirus, (Rotashield), produit par Wyeth, a été approuvé par la FDA des Etats-Unis pour la prévention de la forme la plus courante de diarrhée chez l'enfant dans le monde. Toutefois, les rapports sur des effets secondaires avant et après l'autorisation de mise sur le marché ont établi que le Rotashield provoquait une invagination (c'est-à-dire qu'une partie de l'intestin pénètre dans la partie qui lui fait suite, créant une obstruction intestinale) chez un nombre beaucoup trop élevé d'enfants (selon les estimations, 1 sur 10 000 enfants vaccinés). Wyeth a donc retiré le produit du marché des Etats-Unis en 1999.

Selon les dernières estimations des NIH, environ 600 000 enfants meurent chaque année dans le monde de diarrhée sévère à rotavirus. Si l'on compare ce chiffre aux 20 à 40 décès qui surviennent chaque année aux Etats-Unis et compte tenu des différences de population, le risque de décès par une infection à rotavirus dans les pays en développement est plusieurs milliers de fois plus élevé qu'aux Etats-Unis. Cela voudrait dire que le ratio avantages-risques est beaucoup plus élevé dans un pays en développement qu'aux Etats-Unis. Néanmoins, lorsqu'en février 2000, l'OMS a organisé une consultation d'experts sur le sujet, les pédiatres et les dirigeants de la santé publique de pays en développement n'étaient pas convaincus que les faits justifiaient l'autorisation du Rotashield dans les pays en développement, en partie parce qu'il n'avait pas été fait d'essais dans ces pays. En outre, ces experts ont reconnu qu'il serait politiquement délicat d'introduire et d'utiliser un produit qui avait été retiré du marché aux Etats-Unis.

L'expérience faite avec Rotashield a profondément influencé le développement ultérieur des vaccins antirotavirus. GlaxoSmithKline et Merck avaient des vaccins en cours de développement au moment du retrait du produit de Wyeth. Les deux firmes ont décidé de poursuivre leurs travaux après examen approfondi et sous l'encouragement des organismes de santé publique. De plus, des vaccins sont en cours de développement dans des firmes de Chine, d'Inde et d'Indonésie. L'un des facteurs positifs a été la décision prise en 2002 par l'Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination (GAVI) de donner la priorité au développement et à l'introduction de vaccins antirotavirus : des dons importants ont été faits à l'Alliance pour l'achat de vaccins, notamment par la Fondation Bill et Melinda Gates.

Une conséquence moins positive est la nécessité de réaliser des essais de phase III à une très large échelle, c'est-à-dire avec plus de 60 000 sujets dans chaque cas, pour déterminer le risque d'effets secondaires peu probables. GlaxoSmithKline a choisi une voie inhabituelle en obtenant l'autorisation de mise sur le marché tout d'abord au Mexique, puis dans d'autres pays d'Amérique latine et en Europe. Il est intéressant de noter qu'il a choisi de ne pas demander d'approbation aux Etats-Unis pour l'instant même s'il n'exclut pas de le faire ultérieurement.

Certaines questions importantes restent sans réponse en ce qui concerne les vaccins antirotavirus et les nouveaux vaccins qui se profilent à l'horizon. En dehors de l'Amérique latine, très peu d'essais ont été menés dans le monde en développement. Un essai fait sur un vaccin en Gambie et au Rwanda n'a pas montré d'efficacité. On craint que l'impact en termes de réponse immunitaire soit bien moindre en Asie ou en Afrique que dans le monde développé. Parmi les autres problèmes figurent le coût probable et la capacité à financer l'achat des vaccins.

Source : références (37–39).

portent le coût de la mise en œuvre de l'Accord sur les ADPIC, il n'y a pas encore d'exemples vraiment documentés d'effet positif sur l'innovation dans le domaine médical. Si un tel effet est produit, ce sera dans les pays en développement où la base scientifique et technologique est déjà prometteuse.

Nous avons principalement examiné le cas de l'Inde depuis 1995, pour lequel nous disposons d'éléments relativement abondants – certains provenant de nos propres études. Ce cas présente un intérêt particulier, car l'Inde a introduit après 1970 un régime dans lequel les produits pharmaceutiques n'étaient pas brevetables, même si les procédés de fabrication de ces produits l'étaient. Aux termes de l'Accord sur les ADPIC, des pays comme l'Inde étaient

autorisés à conserver de tels régimes jusqu'en 2005, après quoi une protection par brevet conformément aux dispositions de l'Accord devait être introduite.

Nous avons cherché à savoir si le fait d'étendre l'application de l'Accord sur les ADPIC à des pays comme l'Inde aurait un effet sur l'innovation concernant des maladies qui touchent surtout les pays en développement. L'Inde est un bon exemple parce que c'est maintenant un grand producteur de médicaments (et de certains vaccins) et que ce pays compte une très grande population touchée par bon nombre des maladies courantes dans les pays en développement.

L'Inde a profité de la période de transition autorisée par l'Accord sur les ADPIC jusqu'en 2005, année où elle a dû introduire une protection par brevet des médicaments (et des produits chimiques). La législation pertinente a été mise en place à compter du 1^{er} janvier 2005 et l'on savait depuis plus de dix ans qu'il en serait ainsi puisque l'Inde avait signé l'Accord sur les ADPIC par brevet en 1994. Le régime de brevets instauré après 1970 et la période de transition sans protection par brevet ont permis à l'Inde de développer une industrie pharmaceutique florissante fournissant des produits au marché intérieur mais aussi au marché mondial (y compris des principes actifs à des prix avantageux). Ce développement a créé des conditions qui ont permis à certaines firmes de commencer à investir pour la R&D.

La question essentielle concerne l'impact qu'a eu cette période de transition sur la R&D et l'innovation dans le secteur industriel. Les données dont on dispose indiquent que la R&D industrielle s'est très peu développée entre 1990 et 2000, passant d'un peu plus de 1 % à environ 2 % des ventes, pour un investissement total de US \$73,6 millions en 2000. Il y a eu depuis 2000 une expansion très rapide de la R&D pharmaceutique. En 2003/2004, l'investissement total de 12 des principales entreprises était évalué à US \$230 millions par an, soit près de 8 % du chiffre d'affaires (42).

L'impulsion de cette croissance est venue en grande partie des marchés des pays développés et non pas de l'introduction prochaine de la protection par brevet en Inde. Par exemple, Ranbaxy, l'une des principales firmes pharmaceutiques indiennes, se proposait de porter la part de ses recettes en provenance du monde développé, qui se situait à 20 % en 2000 (année où les ventes mondiales représentaient US \$475 millions), à 70 % en 2007 (année où, d'après les projections, les ventes représenteront US \$2 milliards) (43). D'autres entreprises ont des objectifs de croissance analogues et se concentrent sur le développement de leurs atouts en lançant des versions génériques de produits qui se vendent très bien aux Etats-Unis et dans d'autres pays développés, notamment en formant des recours contre des brevets le cas échéant. En 2003, l'Inde s'est vu octroyer 72 brevets pharmaceutiques aux Etats-Unis. Bien qu'il ne s'agisse que d'une faible proportion du total, l'Inde se retrouve ainsi au onzième rang des sources étrangères de brevets américains dans cette catégorie (44).

D'autre part, les plans de certaines entreprises indiennes comportent une polarisation sur la découverte de nouveaux médicaments. Dans une autre des grandes entreprises pharmaceutiques de l'Inde, Dr Reddy's, les dépenses consacrées à la découverte de nouveaux médicaments sont passées de US \$9 millions en 2001-2002 à US \$17 millions en 2003-2004, soit 37 % de son budget total de R&D (45). Les chiffres sont encore modestes, mais on voit se dessiner une tendance indéniable à l'accroissement rapide des dépenses consacrées à la découverte de nouveaux médicaments, parallèlement aux investissements réalisés dans le développement des technologies existantes, notamment pour les adapter au marché indien.

Cependant, la grande majorité des nouvelles molécules en cours de développement dans le secteur privé indien visent les maladies du type I qui ont

un bon potentiel commercial (42). Une enquête commanditée par nos soins a consisté à comparer les plans de R&D des firmes pharmaceutiques indiennes en 1998 et en 2004. Il est apparu qu'en 2004, 10% de la R&D (US \$21 millions sur US \$203 millions dans les entreprises concernées) étaient axés sur les maladies touchant principalement les pays en développement (liste incluant le paludisme mais pas la tuberculose ni le VIH/SIDA) (46). Dans l'enquête faite en 1998, le pourcentage correspondant était de 16% (47). Ces chiffres ne rendent toutefois pas compte de la R&D sur les maladies du type I (par exemple le diabète) qui intéressent également les pays en développement.

Là où des médicaments sont en cours de développement contre des maladies des types II et III, on note généralement un très net engagement du secteur public ou d'organismes à but philanthropique. Par exemple, Ranbaxy collabore actuellement avec l'Opération Médicaments antipaludiques, un partenariat public-privé, à la mise au point d'un antipaludique de synthèse (48). Une autre firme indienne, Lupin, fait des essais cliniques sur un nouvel antituberculeux ; le développement du médicament a été financé à 40% par le Gouvernement et a reçu un appui important d'instituts de recherche indiens du secteur public (49). Dans le cas des vaccins, des fabricants indiens du secteur privé sont devenus d'importants fournisseurs de vaccins bon marché pour des acheteurs internationaux du secteur public comme l'UNICEF. En même temps, de nouveaux investissements sont réalisés par des entreprises du secteur privé, comme le Centre de Recherche sur la Tuberculose créé par AstraZeneca à Bangalore. Lorsqu'il a fait l'annonce de cet investissement en 2003, le directeur général d'AstraZeneca a déclaré : « Nous investissons en Inde à cause de son remarquable essor scientifique et parce que nous anticipons l'introduction de droits de propriété intellectuelle sérieux et le respect total du régime des brevets en 2005 » (50).

La conclusion à laquelle nous parvenons à l'issue de nos études est la suivante : quelles que soient les incitations à la R&D que l'existence de brevets sur les produits pharmaceutiques puissent générer en Inde, les firmes locales auront probablement tendance à privilégier les produits offrant les perspectives les plus lucratives, qui se situent sur les marchés des pays développés, alors que les nouveaux produits dont la population locale a le plus besoin risquent d'être moins rémunérateurs. Le marché indien, de par sa taille, offre davantage d'incitations à faire de la R&D que la plupart des petits pays en développement ; cependant, le marché mondial reste beaucoup plus important pour les médicaments, les produits diagnostiques et les vaccins. Il y a eu un développement rapide des relations de recherche avec des multinationales, alimenté en partie par le désir de ces dernières d'exploiter les atouts de l'Inde dans le domaine de la chimie et ses avantages en termes de coûts et également par la nécessité pour les firmes indiennes de collaborer dans des domaines où elles sont moins performantes, par exemple en biologie, ou encore de répondre aux normes de réglementation en vigueur dans le monde développé et d'en supporter le coût.

Notre conclusion s'appuie en partie sur le fait que les dépenses du secteur public indien consacrées à la santé sont très faibles comparées à celles d'autres pays (environ 1% du revenu national). A peu près 80% des services de santé de l'Inde sont financés par des sources privées, c'est-à-dire par des versements directs des patients et non par des systèmes d'assurance-maladie, lesquels ne concernent que très peu de gens. Même en tenant compte de ce facteur, l'ensemble des dépenses de santé (environ 4,5% du revenu national) reste inférieur à la moyenne enregistrée pour les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire. Dans le secteur public comme dans le secteur privé, l'essentiel des dépenses concerne le personnel, les infrastructures et les

services ; les montants consacrés aux médicaments représentent une fraction relativement modeste du total des coûts de santé. C'est pourquoi, même si le marché potentiel des médicaments est très important, les dépenses réelles sont nettement inférieures à ce que l'on pourrait penser (51).

Rien n'indique que la mise en œuvre de l'Accord sur les ADPIC dans les pays en développement va sensiblement encourager la R&D sur des produits pharmaceutiques utiles pour lutter contre les maladies des types II et III. L'insuffisance des incitations de marché constitue le facteur décisif.

Incitations spéciales pour stimuler le développement de produits

Plusieurs des propositions formulées rendent compte d'une préoccupation sérieuse concernant les lacunes du système actuel, et en particulier l'insuffisance des incitations aux innovations correspondant aux besoins sanitaires des pays en développement et la nécessité de favoriser l'accès aux nouveaux produits dans ces pays. Il existe aujourd'hui plusieurs dispositifs et de nouvelles propositions qui s'appuient sur l'octroi de monopoles, d'exclusivités supplémentaires ou d'autres formes de rétribution commerciale pour stimuler le développement de nouveaux produits visant des maladies qui touchent surtout les pays en développement.

Dispositifs concernant les médicaments orphelins

Les dispositifs concernant les médicaments orphelins offrent une exclusivité commerciale additionnelle limitée (en même temps que d'autres avantages fiscaux et financiers) afin de promouvoir le développement de médicaments dirigés contre des maladies qui touchent relativement peu de gens (moins de 200 000 aux Etats-Unis). Depuis l'adoption par les Etats-Unis de la loi de 1983¹⁰ sur les médicaments orphelins, la FDA des Etats-Unis avait désigné – en mai 2003 – plus de 1238 médicaments orphelins, dont 238 avaient reçu une autorisation de mise sur le marché. Cela représente un volume de développement de médicaments orphelins 10 fois supérieur à celui enregistré durant la période précédant l'adoption de la loi. D'aucuns ont proposé un certain nombre de modifications à la législation relative à ces médicaments aux Etats-Unis ou en Europe pour donner une plus forte incitation en faveur des maladies qui touchent surtout les pays en développement (52). L'industrie pharmaceutique a avancé l'idée d'une législation sur les médicaments contre les maladies tropicales, fondée pour l'essentiel sur l'ensemble des incitations concernant les médicaments orphelins (53).

Bien que certains mettent en doute son rapport coût/efficacité, la loi sur les médicaments orphelins aux Etats-Unis est généralement considérée comme ayant réussi à susciter le développement de nouveaux médicaments ou de nouvelles indications de médicaments existants. Son impact s'explique par le fait qu'un marché peu important aux Etats-Unis peut encore être lucratif, notamment parce que l'octroi de l'exclusivité permet de fixer les prix en fonction de ce que le marché peut payer. Mais pour une maladie qui touche surtout les pays en développement, l'octroi de l'exclusivité aux Etats-Unis (ou dans un autre pays développé) ne résout pas le problème de l'absence de marché. Ainsi, les médicaments dirigés contre la plupart des maladies tropicales, pour lesquels le marché est peu important aux Etats-Unis, respectent actuellement la législation actuelle de ce pays, mais cela n'a pas suscité d'investissements nouveaux substantiels du secteur privé dans l'innovation concernant ces

¹⁰ Pub. L. No. 97-414, 96 Stat. 2049 (1983) (codifié selon l'amendement 21 U.S.C. §§ 360aa-ee (1998)).

maladies. Sur les 238 produits ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché, 12 seulement visaient des maladies tropicales (52). Toute proposition de cette nature doit donc également tenir compte de l'absence de marché solvable et du problème de l'accessibilité financière.

Crédits d'impôt

L'attribution de crédits d'impôt est un élément des dispositifs concernant les médicaments orphelins. Par exemple, aux Etats-Unis, il existe un crédit d'impôt de 50% pour les essais cliniques. La principale incitation est toutefois l'offre d'exclusivité. Certains gouvernements, comme celui du Royaume-Uni, ont introduit des crédits d'impôt supplémentaires pour encourager la recherche sur le VIH/SIDA, la tuberculose ou le paludisme. Les résultats sont mitigés quant à l'efficacité des crédits d'impôt pour encourager la R&D sur des maladies pour lesquelles le marché est incertain, même si certains signes indiquent que les crédits d'impôt en général ont un effet sur la R&D impulsée par le marché (54). Dans une situation extrême, s'il n'y a pas de marché, même un dégrèvement fiscal de 100% n'aurait aucun effet de stimulation. De plus, les crédits d'impôt ne peuvent fonctionner en l'absence de profits, ce qui peut en réduire sensiblement l'attrait dans le secteur des biotechnologies où de nombreuses entreprises travaillent à perte.

Droits de propriété intellectuelle transférables

La proposition concernant les droits de propriété intellectuelle vise à surmonter le problème de l'absence de marché en faisant en sorte que la « récompense » de l'innovation vienne d'une extension de brevet sur un produit sans lien avec le premier sur le marché d'un pays développé. Ainsi, une entreprise qui met au point un médicament pour une maladie notifiée peut être récompensée par une extension de la durée de son brevet sur un produit existant (par exemple un médicament « best seller »).

Le mécanisme introduirait une nouvelle distorsion sur les marchés des pays développés. Les patients ou, plus vraisemblablement, les pouvoirs publics et les assureurs qui paient pour eux se verraient privés des avantages de l'arrivée des génériques pendant des mois ou des années. En réalité, dans la plupart des pays, c'est aux patients, au ministère de la santé et aux assureurs privés que l'on demande de payer la « récompense ». De plus, nos consultations ont montré que presque toute l'industrie pharmaceutique était vivement opposée à ce système.

Système d'examen accéléré transférable

Une variante de la proposition concernant les droits de propriété intellectuelle transférables consiste à encourager la participation du secteur privé au développement de traitements contre les maladies négligées en offrant aux entreprises la possibilité d'un examen accéléré par l'organisme de réglementation pour un produit ayant potentiellement un marché important dans le monde développé. Ce serait en quelque sorte une adaptation des procédures suivies par les organismes de réglementation, qui permettrait un examen accéléré des produits répondant à certains critères annonciateurs d'un avantage thérapeutique potentiel. Cette proposition pourrait permettre l'arrivée sur le marché un ou deux ans plus tôt. Dans une version, ce système fonctionne tout simplement comme une vente aux enchères et devient donc un moyen de lever des fonds qui peuvent ensuite être dépensés au gré du bénéficiaire pour la R&D dans le secteur public ou le secteur privé (55). La proposition examinée suggère de consacrer cet argent à un programme destiné à appuyer

les liens entre les partenariats public-privé et l'industrie. Par rapport aux droits de propriété intellectuelle transférables, ce système pourrait avoir pour avantage de ne pas faire intervenir d'extension de la durée du brevet. L'inconvénient est le risque de distorsion des priorités en matière de réglementation parce qu'on fait intervenir dans les décisions sur l'examen accéléré des considérations financières, parallèlement aux critères thérapeutiques.

Systèmes de rémunération

L'idée centrale de la proposition concernant les systèmes de rémunération est que les brevets sur les produits seraient achetés ou tout simplement remplacés par des versements des pouvoirs publics en fonction d'un calcul de la valeur thérapeutique additionnelle du produit. Ainsi, affirme-t-on, les priorités en matière d'innovation pourraient être plus étroitement associées aux priorités de la santé publique, et le produit pourrait être ensuite mis sur le marché au prix coûtant (non compris le coût de la R&D). Cela aurait pour effet important – tout en conservant l'incitation à innover – d'éviter la perte d'efficacité économique due à l'effet de distorsion des brevets sur les prix (56, 57). De plus, les partisans de cette proposition affirment qu'on réaliserait d'importantes économies au niveau de la publicité et de la commercialisation, qui entrent dans une grande part des coûts de l'industrie pharmaceutique (58).

Mais d'autres voient les désavantages de cette proposition. Un organisme parrainant doit choisir le montant de la rémunération à partir d'une estimation de la valeur thérapeutique additionnelle d'un produit par rapport au produit existant, ce qui constitue nécessairement une base indicative. Il est problématique de mesurer cette valeur avant que le produit soit largement utilisé par les patients et cela comporte un élément de jugement – d'où le risque de payer davantage pour une innovation qu'avec un système de brevets, de calculer un montant insuffisant pour stimuler l'innovation ou d'accorder une rémunération pour un produit qui pourrait ensuite être retiré du marché si des effets secondaires imprévus se manifestent. En outre, même si certains jugent cette proposition intéressante parce qu'elle pénaliserait les nouveaux produits n'ayant que peu d'effet thérapeutique, d'autres considèrent qu'elle est dissuasive pour l'innovation incrémentale (59).

Une variante de ces propositions globales consiste à introduire un système de rémunération spécifiquement axé sur les produits destinés à répondre aux besoins des pays en développement. L'idée ne serait pas de remplacer les brevets, mais de les compléter en offrant une rémunération pour les produits destinés à combattre les maladies qui touchent les populations des pays en développement où, parce que le marché est faible, les brevets ne sont pas une bonne incitation. Ainsi, l'autorité chargée d'appliquer le système pourrait fixer une valeur élevée pour les produits ayant un impact très net sur la santé publique dans ces pays (60). L'application d'une telle proposition exigerait bien sûr moins de ressources qu'un système global.

Une approche différente a été envisagée avec la proposition concernant les engagements d'achats anticipés, qui vise à « simuler » un marché en garantissant l'achat à une date ultérieure d'un nouveau vaccin, par exemple, en quantités et à des prix préétablis. Le vaccin devrait répondre à certains critères d'efficacité. Ce même principe s'appliquerait également aux traitements ou aux outils diagnostiques. L'idée est de reproduire sur un mode mineur le modèle de la récompense potentielle offerte par un « best seller » pour inciter les entreprises à investir dans la R&D (61). De plus, les engagements seraient intégrés dans les dispositions contractuelles imposant une réduction de prix à l'expiration de la garantie.

La question a suscité sur notre forum électronique un très vif débat, auquel ont participé aussi bien des partisans que des adversaires de cette formule (41). Une des questions centrales était de savoir si ce mécanisme est efficace pour encourager la R&D sur des produits comme les vaccins dirigés contre le VIH/SIDA ou la tuberculose, c'est-à-dire là où les avancées scientifiques sont difficiles, le risque élevé et le succès incertain et lointain. Il reste à savoir si la promesse d'achat d'un produit dans le cadre d'un tel système fournira une incitation crédible équivalente à celle que donne le marché pour les produits « classiques ». Toutefois, là où la recherche n'en est qu'au stade de la découverte ou bien où la maladie n'intéresse pas du tout le secteur privé, il n'en sera sans doute pas ainsi. De plus, la faisabilité pratique du système a été contestée pour des raisons semblables à celles qui ont été mentionnées plus haut concernant l'application pratique de rémunérations fondées sur la valeur thérapeutique additionnelle (62).

En plus de celles qui se sont dotées d'installations spécifiques à cette fin, quelques firmes multinationales (comme Johnson & Johnson, Otsuka et Bayer) ont décidé de consacrer des ressources précisément aux maladies qui touchent les pays en développement. Il s'agit de domaines où se posent des problèmes scientifiques difficiles (par exemple pour l'un quelconque des projets concernant les vaccins contre le VIH/SIDA, le paludisme et la tuberculose) et où la demande effective est faible. Quelles que soient les incitations offertes par les gouvernements (et tout engagement à long terme d'un gouvernement doit comporter un certain risque), il est peu probable qu'elles l'emportent sur les coûts d'opportunité qu'implique le déploiement de chercheurs dans des domaines potentiellement plus rémunérateurs. Il est donc peu vraisemblable que l'on puisse stimuler un effort accru de R&D de la part des firmes pharmaceutiques pour des produits comportant des risques élevés sur le plan scientifique et en termes de marché, tout en présentant une faible rentabilité potentielle.

Il pourrait bien y avoir des avantages à choisir cette formule d'engagements d'achats anticipés si elle a précisément pour but d'amener des produits candidats très prometteurs jusqu'aux stades ultimes des essais cliniques, à l'autorisation de mise sur le marché et à la distribution, c'est-à-dire là où se dressent les principaux obstacles, comme on l'a vu plus haut. Cette stratégie qui « tire » les produits viendrait compléter les mécanismes qui les « poussent », comme indiqué ailleurs, c'est-à-dire ceux qui font émerger des produits d'utilité potentielle, mais pour lesquels il faut supporter des coûts et des risques additionnels pour la mise sur le marché.

Un engagement explicite des donateurs à apporter les financements supplémentaires dont ont besoin les pays en développement pour introduire des produits nouvellement mis au point qui sont importants pour la santé publique est un élément précieux. Cela encouragera les parties déjà engagées dans le processus de développement de ces produits ou ceux qui ont trouvé un nouveau composé peut-être très prometteur.

Les Gouvernements britannique, espagnol, français, italien et suédois ont récemment décidé de fournir à l'Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination des crédits supplémentaires d'un montant de US \$4 milliards pour les dix prochaines années, par l'intermédiaire du dispositif international de financement proposé pour l'achat des vaccins et l'accélération de leur introduction (63). Les financements actuels proviendraient de la vente d'obligations assorties d'une garantie internationale de remboursement sur les budgets de l'aide extérieure. Cela permettrait de fournir les crédits en imputant sur les futurs budgets les intérêts et le remboursement du principal ainsi que d'autres coûts associés au mécanisme. L'objectif serait d'accroître l'offre de vaccins et

de les rendre plus abordables en proposant aux fabricants un financement sécurisé (comme un engagement d'achats anticipés) pour les vaccins prioritaires du marché du secteur public des pays en développement. On pourrait ainsi encourager de nouveaux investissements et une plus grande compétitivité dans le secteur privé, ce qui contribuerait à faire baisser plus rapidement les prix des vaccins à plus long terme (64).

Il est très difficile de faire passer les produits qui ont fait la preuve d'une efficacité potentielle par les différents stades, depuis le développement jusqu'à la distribution (c'est-à-dire de la phase II à l'autorisation de mise sur le marché, puis à la distribution dans la population). Nous approuvons l'idée qui sous-tend cette tentative d'associer financement accru et financement durable, tant pour l'achat des vaccins existants que pour la distribution plus rapide et moins coûteuse des vaccins en cours de développement. Néanmoins, les engagements d'achat préalable ne seront probablement ni pratiques ni efficaces pour stimuler la recherche initiale.

3.5 Les gouvernements devraient continuer à multiplier les formules d'achats anticipés pouvant contribuer à accélérer la mise au point et la distribution de vaccins, médicaments et produits diagnostiques parvenus aux tout derniers stades de leur développement.

Conclusion d'un traité sur la R&D médicale

Nous avons évalué une proposition de traité sur la R&D médicale dans le monde, signée par 162 personnalités représentant milieux universitaires, pouvoirs publics, milieux politiques et société civile (65). Nous avons mené des consultations approfondies et demandé l'avis de plusieurs scientifiques expérimentés.

L'idée de base du projet de traité est que les gouvernements s'engageraient à consacrer une certaine fraction de leur revenu national à la R&D médicale selon diverses modalités. Il s'agit d'introduire des moyens plus éclectiques et novateurs de financer la R&D dans le cadre d'un engagement mondial des gouvernements, inscrit dans un traité, de consacrer des pourcentages convenus de leur revenu national à la R&D médicale.

Le projet de traité reconnaît l'importance d'assurer des sources durables de financement pour l'innovation, notamment la R&D sur les maladies négligées et d'autres priorités de santé publique, et offre des possibilités d'expérimenter de nouveaux mécanismes prometteurs de financement de la R&D, tels que des fonds « de récompense », des intermédiaires compétitifs, des systèmes de garanties pour les risques et responsabilités encourus ou des projets de collaboration ouverts comme le projet Génome humain ...

Une structure commerciale fondée uniquement sur des prix élevés pour encourager les investissements dans la R&D médicale laisse présager et accepte un rationnement des innovations médicales, ne fait rien face à la nécessité mondiale d'investissements du secteur public dans la R&D, est inefficace pour diriger les investissements sur d'importants projets de recherche prioritaires et, dans les cas extrêmes, engendre un certain nombre de pratiques anticoncurrentielles et d'abus bien connus. Les décideurs ont besoin d'une structure nouvelle dotée de la flexibilité nécessaire pour encourager à la fois l'innovation et l'accès et qui s'harmonise avec les efforts déployés pour protéger les consommateurs et maîtriser les coûts (65).

La proposition reconnaît qu'il est important d'assurer des sources de financement durables de l'innovation, y compris la R&D sur les maladies négligées et

d'autres priorités de santé publique, et elle donne l'occasion d'expérimenter des mécanismes novateurs de financement de la R&D. Elle vise à surmonter les problèmes fondamentaux que soulève la promotion de l'innovation et de l'accès dans une optique de santé publique et est à l'origine d'un débat utile.

Cependant, beaucoup ne voient pas vraiment comment la proposition pourrait s'appliquer dans la pratique. De nombreux commentateurs ont souligné que la proposition était formulée de façon très vague, de sorte qu'il est difficile d'évaluer, sans un complément d'information et d'analyse, les moyens de résoudre diverses questions juridiques, financières, techniques et institutionnelles et répondre aux préoccupations réelles concernant la viabilité politique et pratique (66).

3.6 Conscients de la nécessité de mettre en place un mécanisme international pour renforcer la coordination et le financement de la R&D médicale au niveau mondial, les partisans du projet de traité sur la R&D médicale devraient poursuivre leurs travaux pour approfondir cette idée de manière que les gouvernements et les décideurs puissent se prononcer en connaissance de cause.

Approches en source ouverte

L'expression « en source ouverte » se rapporte à la méthode d'innovation adoptée par des programmeurs du monde entier qui ont collaboré pour mettre au point de nouveaux logiciels. Les logiciels en source ouverte ont apporté un modèle de recherche qui a plus ou moins fait ses preuves et qui est basé sur une licence publique générale mettant librement les modifications d'un logiciel à la disposition de tiers pour qu'ils puissent les utiliser ou les développer (67). L'aspect important de cette approche est qu'elle mobilise à peu de frais les travaux d'innovation de toute une gamme de concepteurs (68). Ce modèle a été adopté par certaines entreprises commerciales (par exemple IBM) et est de plus en plus acheté par des gouvernements pour servir de base à des réseaux informatiques. Les fournisseurs commerciaux de ce type de logiciels font leurs bénéfices en fournissant des services d'assistance et d'appui aux systèmes ainsi que du matériel connexe, avec un avantage comparatif potentiel par rapport aux fournisseurs de logiciels concurrents.

Selon certains, ce modèle particulier d'encouragement à l'innovation pourrait être transposé à certains types de travaux de recherche biomédicale, particulièrement du fait que les modèles calculatoires utilisant l'information génétique deviennent de plus en plus importants dans le développement des produits (comme le suggère l'analyse du chemin critique de la FDA des Etats-Unis). Il a par exemple été proposé que l'approche en source ouverte appliquée à la biomédecine fasse intervenir des volontaires du secteur public ou privé qui travailleraient sur les bases de données existantes pour repérer des cibles et des médicaments candidats prometteurs, lesquels seraient ensuite mis à l'essai en laboratoire « réel ». L'un des principaux problèmes est de savoir jusqu'où la recherche « in silico » peut faire avancer le processus de R&D. Se pose notamment la question de l'existence de bases de données d'appui, dont certaines seraient sous le contrôle d'entreprises, et des autres ressources qui pourraient être nécessaires. On a aussi fait observer que les incitations sont très différentes pour le développement des logiciels et pour la recherche biomédicale (69). Les modèles en source ouverte ne sont pas forcément pertinents pour la recherche biomédicale parce que l'effet de réseau ou l'avantage du premier arrivant n'est peut-être pas un atout, comme c'est le cas pour les logiciels.

Quels que soient les problèmes pratiques, il serait très intéressant de pouvoir mobiliser des chercheurs pour s'attaquer aux problèmes de santé des pays en développement, lorsqu'un tel travail interactif est possible. Ceux-ci seraient motivés à la fois par les possibilités de développement professionnel, le désir de contribuer à l'amélioration de la santé et l'occasion de faire paraître des publications soumises à examen collégial. L'attribution de prix pourrait également être envisagée.

3.7 Des initiatives concrètes incitant davantage de chercheurs à travailler dans ce domaine par des approches en « source ouverte » devraient être appuyées.

Références

1. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *Journal of Health Economics*, 2003, 22:151–85.
2. Singh A, Gilbert J, Henske P. Rebuilding big pharma's business model. *Windhover Information*, 2003, 21(10):1–10.
3. *Rx R&D myths: the case against the drug industry's R&D 'scare card'*. Washington, D. C., Public Citizen, 2001 (<http://www.citizen.org/publications/release.cfm?ID=7065>, consulté le 3 novembre 2005).
4. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. *Assessing claims about the cost of new drug development: a critique of the public citizen and TB Alliance reports*. Boston, Massachusetts (Etats-Unis d'Amérique), Tufts Center for the Study of Drug Development, 2004 (http://csdd.tufts.edu/documents/www/Doc_231_45_735.pdf, consulté le 3 novembre 2005).
5. Cockburn I. The changing structure of the pharmaceutical industry. *Health Affairs*, 2004, 23(1):10–22.
6. *CDER NDAs approved in calendar years 1990-2004 by therapeutic potential and chemical type*. Rockville, Maryland (Etats-Unis d'Amérique), Administration des Etats-Unis chargée des aliments et des médicaments, 2005 (<http://www.fda.gov/cder/rdmt/pstable.htm>, consulté le 14 novembre 2005).
7. Charles River Associates. *Innovation in the pharmaceutical sector*. Bruxelles, European Commission study paper, 2004 (http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2004/nov/EU%20Pharma%20Innovation_25-11-04.pdf, consulté le 3 novembre 2005).
8. *Innovation and stagnation: challenge and opportunity on the critical path to new medical technologies*. Rockville, Maryland (Etats-Unis d'Amérique), Administration des Etats-Unis chargée des aliments et des médicaments, mars 2004 (<http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.html>, consulté le 3 novembre 2005).
9. *Overview of the NIH Roadmap*. Bethesda, Maryland (Etats-Unis d'Amérique), United States National Institutes for Health, 2005 (<http://nihroadmap.nih.gov/overview.asp>, consulté le 3 novembre 2005).
10. Rawlins M D. Cutting the cost of drug development. *Nature* 2004, 3:360–364.
11. *Approved Program Budget 2004–2005*. Genève, Programme spécial UNICEF/PNUD/Banque mondiale/ OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales, 2003 (TDR/PB/04-05 Rev.1).
12. *About TDR, mission*. Genève, Programme spécial UNICEF/PNUD/Banque mondiale/ OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales, 2004 (<http://www.who.int/tdr/about/mission.htm>, consulté le 15 novembre 2005).

13. *The transformation of a mosquito*. Genève, Programme spécial UNICEF/PNUD/ Banque mondiale/ OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales, 2004 (<http://www.who.int/tdr/about/products/mosquito.htm>, consulté le 15 novembre 2005).
14. *Miltefosine – 1200 patients in phase IV trial in India – next steps following registration of miltefosine*. Genève, Programme spécial UNICEF/PNUD/Banque mondiale/ OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales, 2002 (<http://www.who.int/tdr/publications/tdrnews/news69/miltefosine.htm>, consulté le 15 novembre 2005).
15. *Focus: leishmaniasis*. Genève, Programme spécial UNICEF/PNUD/Banque mondiale/OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales, 2004 (<http://www.who.int/tdr/dw/leish2004.htm>, consulté le 15 novembre 2005).
16. Programme spécial UNICEF/PNUD/Banque mondiale/ OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales. *Proposed programme budget 2004–2005*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, mars 2003 (RHR/HRP/03.03).
17. *About HRP*. Genève, Programme spécial PNUD/FNUAP/OMS/Banque mondiale de recherche, de développement et de formation à la recherche en reproduction humaine, 2005 (<http://www.who.int/reproductive-health/hrp/about.html>, consulté le 15 novembre 2005).
18. *Highlights of 2004*. Genève, Programme spécial PNUD/FNUAP/OMS/Banque mondiale de recherche, de développement et de formation à la recherche en reproduction humaine, 2004 (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/highlights/highlights_hrp_2004.html, consulté le 15 novembre 2005).
19. Hall P. *What has been achieved, what have been the constraints and what are the future priorities for pharmaceutical product-related R&D to the reproductive health needs of developing countries?* Genève, CIPIH study paper, 2005 (<http://www.who.int/intellectualproperty/studies/P.Hall.pdf>, consulté le 15 novembre 2005).
20. *Vaccine research and development*. Genève, Initiative pour la recherche sur les vaccins, 2005 (http://www.who.int/vaccine_research/en/, consulté le 15 novembre 2005).
21. *New vaccines against infectious diseases: research and development status*. Genève, Initiative pour la recherche sur les vaccins et Organisation mondiale de la Santé, 2005 (http://www.who.int/vaccine_research/documents/en/Status_Table_April05.pdf, consulté le 15 novembre 2005).
22. Widdus R, White K. *Combating diseases associated with poverty: financing strategies for product development and the potential role of public–private partnerships*. Initiative for Public–Private Partnerships for Health, 2004 (<http://www.ippph.org/index.cfm?page=/ippph/publications&thechoice=retrieve&docno=109>, consulté le 3 novembre 2005).
23. Nwaka S, Ridley R. Virtual drug discovery and development for neglected diseases through public-private partnerships. *Nature*, 2003, 2:919–928.
24. Moran M. *The new landscape of neglected disease drug development*. London School of Economics and Wellcome Trust, 2005 (<http://www.wellcome.ac.uk/assets/wtx026592.pdf>, consulté le 3 novembre 2005).
25. Ford N. et al. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public health policy failure. *Lancet*, 2002, 359:2188–2194.

26. *Ongoing trials of preventive HIV vaccines*. New York, N. Y., International AIDS Vaccine Initiative, 2005 (<http://www.iavireport.org/specials/OngoingTrialsOfPreventiveHIVVaccines.pdf>, consulté le 15 novembre 2005).
27. Jones T. Public private partnerships: an industrial viewpoint. *Bulletin Technique Gattefosse*, 2005, 98:85–91.
28. Global Alliance for TB Drug Development, 2005.
29. Corr PB. *Research & development: complexities, issues, solutions*. Genève, CIPIH presentation, 2005 (<http://www.who.int/intellectualproperty/events/ThemeAPeterCorr.pdf>, consulté le 3 novembre 2005).
30. Ziemba E. *Public–private partnerships for product development: financial, scientific and managerial issues as challenges for the future*. Genève, CIPIH research report, 2005 (<http://www.who.int/intellectualproperty/studies/Ziemba.pdf>, consulté le 3 novembre 2005).
31. Drugs for Neglected Diseases Initiative, 2005 (<http://www.dndi.org/>, consulté le 15 novembre 2005).
32. CGIAR Financial Report 2003 (http://www.cgiar.org/pdf/ar2003_section7.pdf, consulté le 3 novembre 2005).
33. Donaldson MS. et al. Committee on antiprogestins: assessing the science. *Nature Reviews in Drug Discovery*, Washington, D. C., National Academies Press, 1993.
34. Institut tropical suisse (<http://www.sti.ch/scih/pharmaunit2.htm>, consulté le 3 novembre 2005).
35. World Medical Association Declaration of Helsinki 1967. In: *World Medical Association policy*, 9 octobre 2004 (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>, consulté le 3 novembre 2005).
36. Règlement (CE) N° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community Procedures for the authorization and supervision of medical products for human and veterinary use and establishing a European Medical Agency (http://www.biosafety.be/EMEA/726_2004_EN.pdf, consulté le 18 février 2006).
37. Kling J. The vaccine that almost wasn't. *Technology Review*, 2005 (http://www.technologyreview.com/articles/05/06/issue/brief_vaccine.asp, consulté le 15 novembre 2005).
38. Glass RI. et al. Rotavirus vaccines: targeting the developing world. *National Library of Medicine*, 2005, 192:S160–S166.
39. Roberts L. Rotavirus vaccines second chance. *Science Magazine*, 2004, 305:1890–1893.
40. *Textes soumis à la Commission*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, Commission sur les droits de propriété intellectuelle, l'innovation et la santé publique, 2005 (<http://www.who.int/intellectualproperty/submissions/fr/>, consulté le 3 novembre 2005).
41. *Forum de discussion de la Commission*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, Commission sur les droits de propriété intellectuelle, l'innovation et la santé publique, 2005 (<http://www.who.int/intellectualproperty/forum/fr/index.html>, consulté le 3 novembre 2005).
42. Chauduri S. *R & D for development of new drugs for neglected diseases: how can India contribute?* Genève, CIPIH study paper, 2005 (http://www.who.int/intellectualproperty/studies/product_protection/en/, consulté le 3 novembre 2005).

43. *Investors' meet*. Gurgaon (Inde), Ranbaxy Laboratories Limited, 9 septembre 2005 (http://www.ranbaxy.com/inv_2004/investormeet_2004_2.htm, consulté le 3 novembre 2005).
44. Patenting in technology classes breakout by geographic origin (state and country). Alexandria, Virginie (Etats-Unis d'Amérique), United States Patent and Trademark Office, 2005 (http://www.uspto.gov/web/offices/ac/ido/ceip/taf/tecstc/424_stc.htm, consulté le 3 novembre 2005).
45. Reddy A. *Driving sustainable growth*. Hyderabad (Inde), Dr. Reddy Laboratories Ltd. Analyst meeting, 16 juin 2004 (<http://www.drreddys.com/site/pdfs/Final-Analystmeet-ppt.pdf>, consulté le 3 novembre 2005).
46. Lanjouw J, MacLeod M. *Statistical trends in pharmaceutical research for poor countries*. Genève, CIPIH study paper, 2005 (<http://www.who.int/intellectualproperty/studies/stats/en/index.html>, consulté le 18 février 2006).
47. Cockburn IM, Lanjouw JO. New pills for poor people? Empirical evidence after GATT. *World Development*, 2001, 29:265–289.
48. Adige RL. Ranbaxy and MMV achieve potential breakthrough in malaria drug. *Medical News Today*, 21 août 2004 (<http://www.medicalnewstoday.com/medicalnews.php?newsid=12352>, consulté le 3 novembre 2005).
49. Chandra V. *When academicians become entrepreneurs: Dr Deshbandhu Gupta*. East Windsor, New Jersey (Etats-Unis d'Amérique), BISAA International Inc, 2005 (http://sandpaper.bitsaa.org/10_academics/deshbandhu.htm, consulté le 3 novembre 2005).
50. Vijay N. India was chosen for TB research for the quality of scientists. *Pharmabiz.com*, 11 juin 2003 (<http://www.pharmabiz.com/article/detnews.asp?articleid=16090§ionid=42>, consulté le 15 novembre 2005).
51. *Raising the sights: better health systems for India's poor*. Health, nutrition, population sector unit, India, South Asia region, Banque mondiale, 2001 ([http://lnweb18.worldbank.org/sar/sa.nsf/Attachments/rprt/\\$File/INhlth.pdf](http://lnweb18.worldbank.org/sar/sa.nsf/Attachments/rprt/$File/INhlth.pdf), consulté le 4 novembre 2005).
52. Towse A. *A review of IP and non-IP incentives for R&D for diseases of poverty. What type of innovation is required and how can we incentivise the private sector to deliver it?* Genève, CIPIH study, 2005 (<http://www.who.int/intellectualproperty/studies/A.Towse.pdf>, consulté le 4 novembre 2005).
53. *Industry proposals to increase research & development for 'neglected diseases'*. Genève, Biomedical Industry Advisory Group, 2004 (<http://biag.org./images/articles/art09.pdf>, consulté le 4 novembre 2005).
54. Bloom N, Griffith R, Van Reenen J. *Do R&D tax credits work? Evidence from an international panel of countries 1979–1994*. Londres, Documents de travail de l'Institute for Fiscal Studies, 2000, W99/08.
55. Moran M. *Fast track options as a fundraising mechanism to support R&D into Neglected Diseases*. Genève, Texte soumis à la Commission sur les droits de propriété intellectuelle, l'innovation et la santé publique, 2005 (<http://www.who.int/intellectualproperty/submissions/Mary.Moran2.pdf>, consulté le 4 novembre 2005).
56. Hollis A. *An efficient reward system for pharmaceutical innovation*. Université de Calgary, 2004 (<http://econ.ucalgary.ca/fac-files/ah/drugprizes.pdf>, consulté le 4 novembre 2005).

57. *The Medical Innovation Prize Act of 2005*. Washington, D. C., Office of Legislative Policy and Analysis, 2005 (<http://olpa.od.nih.gov/legislation/109/pendinglegislation/medicalinnovation.asp>, consulté le 4 novembre 2005).
58. Baker D. *Financing drug research: what are the issues?* Washington, D. C., Center for Economic and Policy Research, 2004 (http://www.cepr.net/publications/patents_what_are_the_issues.htm, consulté le 4 novembre 2005).
59. Maurer S. *The right tools: designing cost-effective strategies for neglected diseases research*. Genève, CIPIH study paper, 2005 (http://www.who.int/intellectualproperty/studies/research_development/en/index.html, consulté le 18 février 2006).
60. Hollis A. *An optional reward system for neglected disease drugs*. Université de Calgary, 2005 (<http://econ.ucalgary.ca/fac-files/ah/optionalrewards.pdf>, consulté le 4 novembre 2005).
61. Barder O, Levine R. *Making markets for vaccines – Ideas to action*. Washington, D. C., Center for Global Development, 2005 (<http://www.cgdev.org/publications/vaccine/>, consulté le 4 novembre 2005).
62. Farlow AWK et al. *Concerns regarding the Global Center for Development report “Making markets for vaccines”*. Genève, CIPIH study paper, 2005 (<http://www.who.int/intellectualproperty/submissions/Vaccines.FarlowLight.pdf>, consulté le 4 novembre 2005).
63. *Key European nations join UK and France to commit nearly US\$4 billion to expand child immunisation in developing countries*. Genève, Global Alliance for Vaccines and Immunization, GAVI press release, 9 septembre 2005.
64. *15th GAVI Board meeting, Geneva, Switzerland, 28-29 April 2005 Summary report*. Genève, Global Alliance for Vaccines and Immunization, 2005 (http://www.vaccinealliance.org/Board/Board_Reports/15brd_t7_vaccproc.php, consulté le 15 novembre 2005).
65. *CPTech letter concerning ‘request to evaluate proposal for new global R&D treaty’*. Genève, Texte soumis à la Commission sur les droits de propriété intellectuelle, l’innovation et la santé publique, 2005 (<http://www.who.int/intellectualproperty/submissions/CPTech.pdf>, consulté le 4 novembre 2005).
66. Orsenigo L. *Review of CPTech proposal for an R&D treaty*. Genève, Texte soumis à la Commission sur les droits de propriété intellectuelle, l’innovation et la santé publique, 2005 (http://www.who.int/intellectualproperty/submissions/orsenigo_comments.pdf, consulté le 4 novembre 2005).
67. *The GNU General Public Licence*. Boston, Massachusetts (Etats-Unis d’Amérique), Free Software Foundation Inc., 2004 (<http://www.gnu.org/licenses/licenses.html>, consulté le 4 novembre 2005).
68. Maurer S, Rai A, Sali A. Finding cures for tropical diseases: is open source an answer? *PLoS Medicine*, 2004, 1:183–186.
69. Pammolli F, Rossi A. *Intellectual property, technological regimes and market dynamics*. Genève, Texte soumis à la Commission sur les droits de propriété intellectuelle, l’innovation et la santé publique, 2005 (<http://www.who.int/intellectualproperty/submissions/IP-tech-reg-final.pdf>, consulté le 23 janvier 2006).

4

Distribution : mettre les produits à la disposition des patients

Introduction

Quelle que soit l'issue des efforts déployés pour mettre au point de nouveaux produits axés sur les problèmes de santé publique des pays en développement, ils ne seront d'aucune utilité si ces produits ne peuvent pas être mis à la disposition de ceux qui en ont besoin ou s'ils ne leur sont pas accessibles. En 2002, l'Assemblée mondiale de la Santé a adopté une résolution sur les moyens d'assurer l'accès aux médicaments essentiels et elle priait l'OMS, entre autres :

« d'explorer toutes les voies diplomatiques et politiques pour surmonter les obstacles à l'accès aux médicaments essentiels, en collaborant avec les Etats Membres pour mettre ces médicaments à la disposition de ceux qui en ont besoin à un prix abordable » (1).

L'émergence de la pandémie de VIH/SIDA dans les années 1980 et la découverte de traitements efficaces au milieu des années 1990 sont venues renforcer la prise de conscience de ce problème à travers le monde. Cette prise de conscience a débouché sur une mobilisation sans précédent des personnes touchées par le VIH/SIDA, dans les pays développés comme dans les pays en développement, non seulement pour influencer sur le prix des médicaments mais aussi pour peser sur les décisions des entreprises et des pouvoirs publics concernant la mise sur le marché et la disponibilité des nouveaux traitements ainsi que le lancement de campagnes de prévention.

Aux Etats-Unis, la conjugaison des progrès scientifiques qui ont conduit à la mise sur le marché de nouveaux médicaments et des pressions exercées par le grand public a permis un renversement spectaculaire de la mortalité par SIDA grâce au traitement et à la réduction du nombre d'infections (Figure 4.1). Le nombre des décès dus au SIDA est passé de 17 pour 100 000 à 5 pour 100 000 entre 1995 et 1998 (2).

En revanche, dans la plupart des pays en développement, l'épidémie a continué à sévir sans relâche tout au long des années 1990 malgré l'existence de médicaments qui auraient pu avoir le même effet sur la mortalité par SIDA qu'aux Etats-Unis. Les médicaments coûtaient trop cher, l'infrastructure de distribution était déficiente et la volonté politique n'était pas toujours là. C'est pourquoi le nombre des décès dus au SIDA a continué à augmenter inexorablement dans le monde (Figure 4.2).

Le Brésil est l'un des quelques pays en développement à avoir bénéficié d'une conjugaison de facteurs permettant de faire baisser notablement le nombre de victimes du SIDA. L'expérience du Brésil montre ce qui pourrait

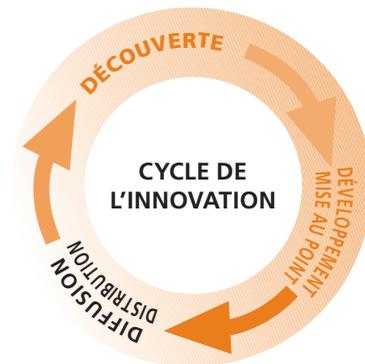
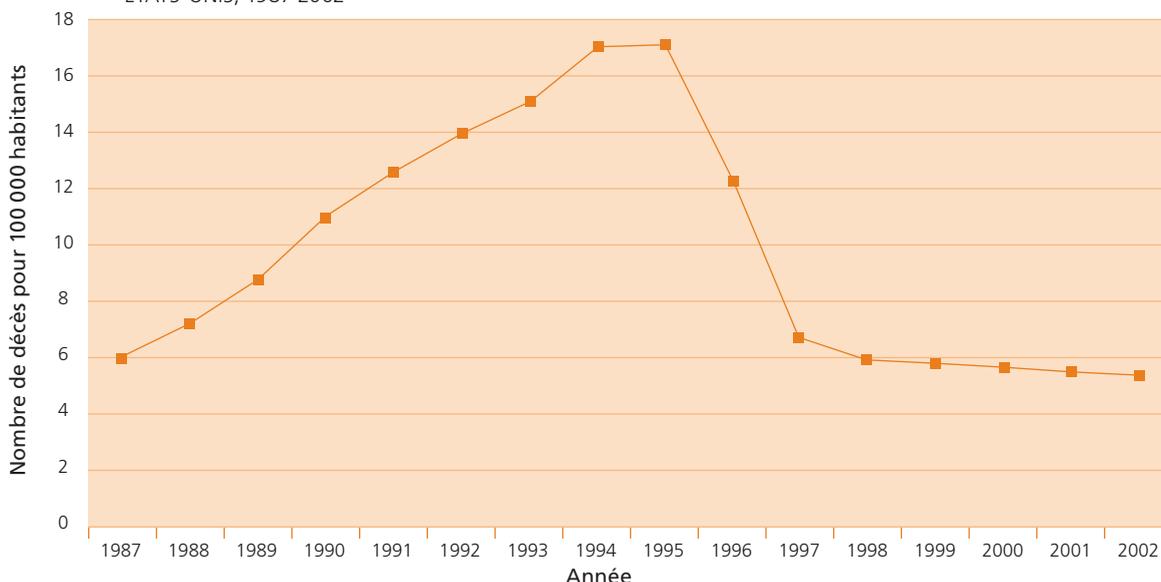


FIGURE 4.1 TENDANCES DU TAUX DE MORTALITÉ ANNUEL AJUSTÉ À L'ÂGE^a IMPUTABLE AU VIH/SIDA, ÉTATS-UNIS, 1987-2002



Note: Pour permettre une comparaison avec les données concernant 1999 et les années ultérieures, les données pour 1987–1998 ont été modifiées pour tenir compte des règles de la CIM-10 qui remplace la CIM-9.

^a Norme: distribution par âge de la population des Etats-Unis en 2000.

Source: référence (2).

être fait, avec la volonté politique et les ressources nécessaires, pour mettre en œuvre un programme de traitement (voir Encadré 4.2).

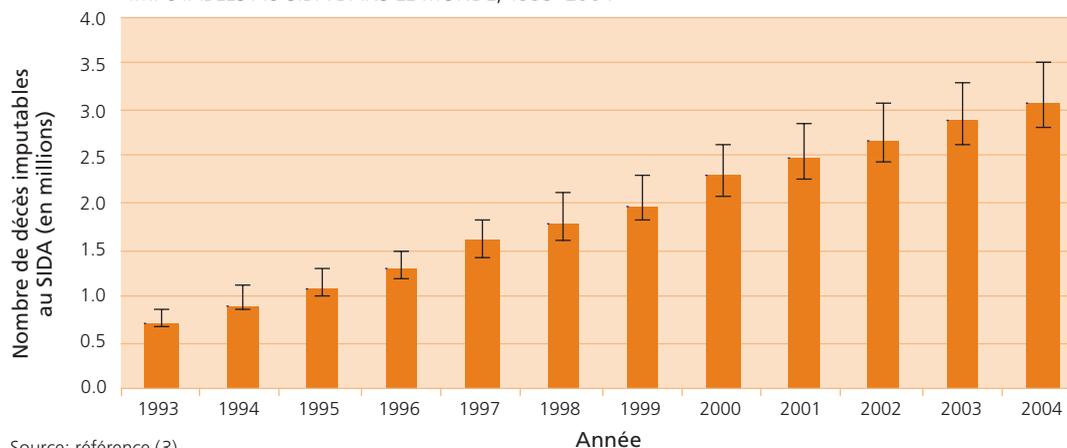
Mais le cas du VIH/SIDA n'est qu'un exemple dramatique parmi d'autres. Le problème de l'accès aux médicaments ne se limite certainement pas aux antirétroviraux mais concerne toute la gamme des médicaments, pour la prévention comme pour le traitement, ainsi que les outils diagnostiques même lorsqu'ils sont disponibles à un coût modique dans les environnements très pauvres. Ainsi, dans le cas du paludisme, il se pose un énorme problème d'accès, car l'offre des traitements les plus efficaces (traitements associés contenant de l'artémisinine) est limitée et les crédits disponibles pour les acheter sont très modestes par rapport aux besoins.

« Améliorer l'accès » a été le cri de ralliement de tous ceux qui se préoccupaient d'améliorer la situation sanitaire des déshérités – c'était un appel au monde entier pour qu'il s'intéresse aux besoins des millions de gens qui ne bénéficient pas des retombées de l'innovation scientifique. Mais les conditions à réunir pour assurer cet « accès » sont multiples, depuis la fixation des prix jusqu'à l'existence des ressources humaines et financières et du niveau général d'infrastructure nécessaires.

Nous allons examiner dans ce chapitre les facteurs qui conditionnent l'introduction de produits nouveaux et existants dans les pays en développement et sans lesquels les retombées de l'innovation biomédicale ne peuvent atteindre ceux qui en ont besoin.

Le schéma disponibilité, accessibilité, acceptabilité et qualité exposé au chapitre 1 indique comment cerner les problèmes et dégager des solutions appropriées *compte tenu des facteurs socio-économiques existants* (5). Il n'appartient pas à la Commission de s'attaquer à ces facteurs socio-économiques fondamentaux (6), mais cela ne veut pas dire qu'ils ne sont pas importants pour la santé publique. Bien au contraire, les déterminants économiques, sociaux et écologiques

FIGURE 4.2 NOMBRE ESTIMATIF DE DÉCÈS D'ADULTES ET D'ENFANTS (0–49 ANS) IMPUTABLES AU SIDA DANS LE MONDE, 1993–2004



Source: référence (3).

de la santé (comme la pauvreté, la malnutrition, les mauvaises conditions de logement ou l'insalubrité) sont des aspects cruciaux, et les pouvoirs publics peuvent obtenir d'excellents résultats en s'attaquant aux facteurs sous-jacents du mauvais état de santé par des mesures visant à améliorer ces paramètres. Mais il est tout aussi important d'investir directement dans les services de soins que d'infléchir ces déterminants fondamentaux de l'état de santé.

C'est en tenant compte des réalités de la pauvreté que doivent être formulées les propositions concernant les types de produits dont ont besoin les populations pauvres des pays en développement, des produits adaptés à leur situation. L'existence d'un médicament, d'un vaccin ou d'un autre produit n'a d'intérêt pour les patients que s'ils peuvent en bénéficier.

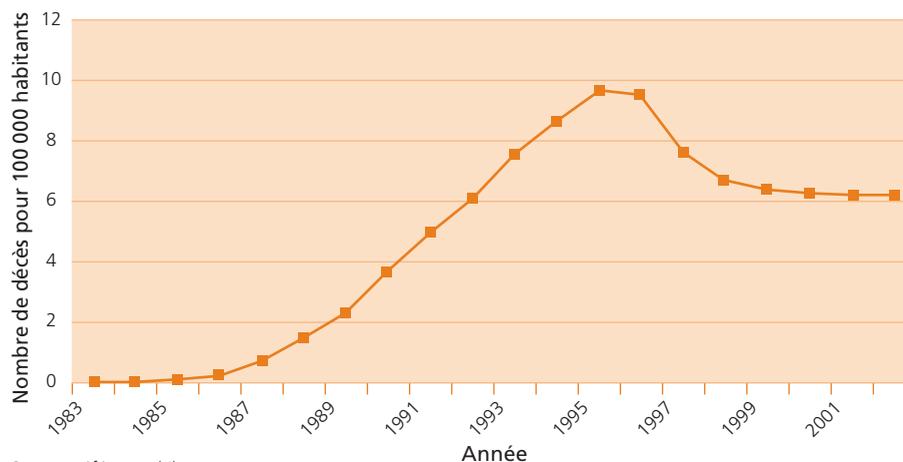
Les déterminants de la disponibilité

L'innovation est un déterminant important de la disponibilité au niveau du développement des produits mais aussi au niveau des communautés locales. S'agissant des produits pour lesquels il existe un débouché commercial, la distribution n'est pas le stade final : leur utilisation en conditions réelles par de nombreux patients va au contraire fournir de nouvelles informations sur les réponses, les effets secondaires et d'autres caractéristiques, ce qui pourra constituer la base d'innovations complémentaires, voire d'avancées plus fondamentales. Dans un contexte commercial, c'est cette rétroinformation à partir du marché qui contribue au processus continu d'amélioration et d'innovation.

Or, même si l'expérience dans le contexte d'un pays en développement révèle des carences majeures dans le schéma thérapeutique existant, il n'y a pas d'incitation à innover pour l'améliorer. Par exemple, aucun nouvel antituberculeux n'a été découvert depuis une quarantaine d'années et le schéma thérapeutique actuel s'étend sur une longue période (six mois au moins), ce qui rend l'observance très problématique et favorise la propagation de souches pharmacorésistantes. Ce n'est que ces dernières années, sous l'action de groupes comme l'Alliance pour la lutte antituberculeuse, qu'a été mis au point un programme systématique de développement de nouvelles associations de médicaments qui abrègeront le traitement, amélioreront son observance et permettront de lutter contre les souches résistantes.

D'une façon générale, il y a trop peu d'innovations visant à améliorer l'accès au diagnostic et aux traitements dans les pays en développement d'une

FIGURE 4.3 ÉVOLUTION DU TAUX ANNUEL DE DÉCÈS LIÉS AU SIDA, BRÉSIL, 1983–2002



Source: référence (4).

manière adaptée à leurs besoins et à leurs ressources. Parmi les exemples des types d'innovations nécessaires, on peut mentionner la mise au point d'un test hématologique rapide et facile à utiliser pour la surveillance de l'infection à VIH (7) ou encore l'invention récente par un médecin vietnamien d'un endoscope peu coûteux (8). L'organisation non gouvernementale PATH est l'une des rares qui se concentre sur le développement de technologies sanitaires adaptées aux pays où les ressources manquent.

Il s'agit donc d'essayer de réunir les conditions dans lesquelles les traitements nécessaires pourront devenir disponibles, et un aspect important pour créer ces conditions est d'encourager l'innovation susceptible de promouvoir l'accès. Pour mettre les produits existants à la disposition des gens, il est aussi important de disposer à la fois d'une capacité de production locale efficace et d'une capacité d'importation. Par ailleurs, un effort continu de recherche adaptative est nécessaire pour mieux adapter les produits nouveaux ou améliorés à la situation des pays en développement.

Systèmes de prestation de soins de santé

La qualité des systèmes de santé nationaux – infrastructure de base, effectifs de personnel suffisants dotés des compétences requises, systèmes de soins primaires et secondaires fonctionnels, entre autres éléments – est déterminante pour mettre les traitements existants à la disposition des patients. Le manque de ressources empêche forcément d'investir dans les systèmes de santé, mais les expériences diverses de pays et de régions se situant à différents niveaux de revenu montrent ce que l'on peut faire s'il y a la volonté politique d'améliorer la situation sanitaire. L'Encadré 4.1 donne quelques exemples qui montrent comment des investissements publics dans les « fondamentaux » tels que l'infrastructure et l'éducation ainsi que la prestation de soins ont permis d'améliorer sensiblement les résultats en santé.

En 1978, les représentants des gouvernements et de la société civile avaient pris l'engagement historique d'assurer « la santé pour tous » dans la Déclaration d'Alma-Ata, en mettant l'accent sur l'équité et l'égalité ainsi que sur l'importance des soins de santé primaires pour atteindre cet objectif. La Déclaration définit comme suit les soins de santé primaires :

... des soins de santé essentiels fondés sur des méthodes et des techniques pratiques, scientifiquement valables et socialement acceptables, rendus

ENCADRÉ 4.1

CUBA ET ETAT DU KERALA (INDE)

Cuba est un exemple de pays à revenu intermédiaire inférieur qui a obtenu des résultats remarquables concernant la santé de sa population. L'espérance de vie à la naissance dans ce pays – 76 ans – est plus proche de celle des Etats-Unis et du Royaume-Uni (76 et 77 ans, respectivement) que celle de la Bolivie ou de l'Equateur (62 et 70 ans). Les taux de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans sont proches de ceux atteints dans les pays développés et bien meilleurs que ceux enregistrés dans d'autres pays d'Amérique latine à revenu intermédiaire inférieur. Malgré les problèmes économiques du pays, la situation de la santé publique à Cuba ressemble à celle de pays bien plus riches.

Si Cuba a obtenu de tels résultats en santé publique, c'est en grande partie parce que ce pays a privilégié l'éducation et le système de prestation de soins de santé. L'enseignement gratuit, universel et obligatoire jusqu'à l'âge de 17 ans y reste de règle et le taux d'alphabétisation des adultes est de 96,7%. Le système de santé publique cubain a d'autre part été conçu pour limiter les disparités et met l'accent sur les principes d'universalité et d'accessibilité. Le système bien implanté de soins de santé primaires, avec des médecins et infirmiers ou infirmières « résidents » vivant dans les dispensaires de quartier, permet d'assurer des soins complets à la population. De plus, l'intégration des services primaires, secondaires et tertiaires, malgré les difficultés économiques et les infrastructures limitées, explique les excellents résultats du système de santé publique cubain.

Dans l'Etat du Kerala, le revenu par habitant est cent fois moins élevé que dans les pays riches. Les dépenses annuelles de santé (US \$28 par habitant) y sont considérablement plus faibles qu'aux Etats-Unis (US \$3925 par habitant) et pourtant les résultats que dénotent les indicateurs de santé habituels sont très comparables. L'espérance de vie à la naissance au Kerala, qui est de 76 ans pour les femmes et de 70 ans pour les hommes, est proche de celle des Etats-Unis – 80 ans pour les femmes et 74 ans pour les hommes – alors que, pour l'ensemble de l'Inde, l'espérance de vie à la naissance est de 63 ans pour les femmes et de 62 ans pour les hommes. Le taux de mortalité infantile au Kerala – 14 pour 1000 naissances vivantes – est proche de celui enregistré aux Etats-Unis – 7 pour 1000 naissances vivantes – et nettement inférieur à celui de l'Inde dans son ensemble, où sur 1000 enfants nés vivants, 68 n'atteignent pas l'âge d'un an.

Différents facteurs ont permis à l'Etat du Kerala d'obtenir ces résultats sur le plan de la santé publique. Les principaux sont la priorité accordée par les pouvoirs publics à l'éducation et à l'accès aux soins de santé primaires, ainsi que la forte volonté politique d'améliorer la santé publique et l'engagement financier correspondant. Jusqu'à ces derniers temps, le Kerala affectait une grande partie de son budget, environ 25%, à l'amélioration de son système éducatif. Cela a permis d'atteindre un niveau élevé d'alphabétisation des femmes, puisque 87% des femmes adultes savent lire et écrire, contre à peu près 55% seulement dans l'ensemble de l'Inde. En outre, plus de 97% de la population du Kerala a accès à des soins de santé, ce qui s'explique à la fois par la priorité élevée accordée par l'Etat aux services de soins de santé primaires et par l'action notable d'organisations confessionnelles dans cet Etat. Tout comme Cuba, le Kerala a été en mesure de protéger et de promouvoir la santé de sa population malgré de sérieux problèmes économiques.

Source : références (9–11).

universellement accessibles à tous les individus et à toutes les familles de la communauté avec leur pleine participation et à un coût que la communauté et le pays puissent assumer à tous les stades de leur développement dans un esprit d'autoresponsabilité et d'autodétermination. Ils font partie intégrante tant du système de santé national, dont ils sont la cheville ouvrière et le foyer principal, que du développement économique et social d'ensemble de la communauté. Ils sont le premier niveau de contact des individus, de la famille et de la communauté avec le système national de santé, rapprochant le plus possible les soins de santé des lieux où les gens vivent et travaillent, et ils constituent le premier élément d'un processus ininterrompu de protection sanitaire (12).

La « santé pour tous » devait être instaurée en l'an 2000, mais ce but ambitieux n'a manifestement pas été atteint. Néanmoins, la conférence a été une

étape marquante puisque les chefs d'Etat ont déclaré que les soins de santé de base devaient être à la portée de tous, y compris des plus démunis.

Améliorer les résultats de la lutte contre les maladies émergentes et réémergentes dans les pays en développement dépendra de la qualité, de l'équité et de l'efficacité des systèmes de santé, qui comprennent toutes les organisations, institutions et ressources consacrées à l'amélioration de la santé (13). Un système de santé a quatre fonctions essentielles :

- **assurer des services** (ce qui comprend l'organisation et la prestation des services dans le secteur structuré et le secteur informel) ;
- **mobiliser des ressources** (y compris les ressources humaines, les infrastructures physiques ainsi que les fournitures et produits médicaux) ;
- **garantir le financement** (à savoir apporter les ressources financières dont le système de santé et ses rouages ont besoin pour permettre aux dispensateurs de soins de travailler) ;
- **assurer la gestion** (notamment fixer l'orientation de la politique de santé, utiliser les données et exercer une influence par la réglementation).

Les obstacles à l'utilisation des interventions existantes peuvent être de plusieurs ordres : prix trop élevés, manque de ressources financières et insuffisance des incitations financières, insuffisance des ressources humaines sur les plans quantitatif et qualitatif, manque d'accès aux soins, incapacité des politiques de santé à promouvoir des interventions rentables ou à encourager des activités ayant fait leurs preuves et, enfin, incapacité à donner aux praticiens accès à la formation voulue (14).

Les pouvoirs publics sont les principaux acteurs de l'amélioration des systèmes de santé, mais d'autres entités jouent également un rôle important, par exemple les donateurs bilatéraux, les fondations privées, les organisations non gouvernementales et d'autres acteurs de la société civile, ainsi que les entreprises. Chacun à sa façon peut contribuer de manière importante à divers aspects du renforcement des systèmes de santé, que ce soit par un financement et des investissements, par un renforcement des capacités et par la formation, ou encore par le suivi et l'évaluation.

Les modalités de financement du système de santé ont une incidence importante sur les possibilités d'accès aux produits et services disponibles pour les patients. Etant donné que, dans les pays en développement, la plupart des dépenses de santé sont supportées par les patients eux-mêmes et non pas par l'Etat ou par des compagnies d'assurance, cela veut dire que les pauvres ne peuvent accéder aux traitements ou risquent de sombrer dans la pauvreté absolue s'ils veulent se soigner (15). Les prix élevés des médicaments et la tarification à l'acte constituent pour les pauvres des obstacles à l'accès et paupérisent encore plus ceux d'entre eux qui ont des problèmes médicaux (13). Comme on l'a vu plus haut, l'absence de marché viable et durable pour les produits, à cause de la pauvreté des patients et de l'absence d'autres mécanismes de prise en charge par l'Etat via l'assurance-maladie ou d'autres systèmes, explique la rupture du cycle de l'innovation. Il n'y a pas de règles simples pour déterminer de quelle façon les pays devraient financer les soins de santé ou structurer ou modifier d'autres éléments de leurs systèmes de santé. C'est pourquoi on insiste de plus en plus sur la nécessité de la recherche sur les systèmes de santé pour mieux éclairer les décideurs sur les réformes souhaitables du système de santé, y compris au niveau du financement, de la supervision et de la gestion, compte tenu du contexte particulier qui est le leur. Les participants au Sommet ministériel sur la recherche en santé, qui s'est tenu à Mexico en 2004, ont reconnu que :

2. Les systèmes de santé nationaux doivent être suffisamment solides pour mettre en œuvre les interventions sanitaires qui permettront d'atteindre les OMD liés à la santé ; pour s'atteler aux autres maladies transmissibles et non transmissibles, aux problèmes de santé sexuelle et génésique, aux traumatismes, à la violence et aux troubles mentaux ; et pour améliorer la santé et l'égalité face à la santé.
3. La recherche a un rôle essentiel, mais insuffisamment reconnu, à jouer pour renforcer les systèmes de santé, améliorer la répartition équitable des services de santé de qualité, et favoriser le développement humain (16).

En 2005, l'Assemblée mondiale de la Santé a demandé que soient prises un certain nombre de mesures pour donner suite aux conclusions du Sommet (17).

La gestion efficace des ressources humaines et matérielles est un autre élément crucial pour le bon fonctionnement des systèmes de santé. Ainsi, par exemple, en plus des efforts qu'ils doivent eux-mêmes déployer pour trouver les ressources nécessaires et les gérer efficacement, les services de santé, déjà submergés par la disparition de nombreux agents de santé, notamment des suites du VIH/SIDA, doivent faire face à une pression accrue, par suite de la charge croissante du VIH/SIDA et d'autres maladies réémergentes. En fait, on estime que, dans certains pays d'Afrique, le SIDA cause jusqu'à la moitié de l'ensemble des décès enregistrés parmi les employés du secteur de la santé publique (18).

Les êtres humains sont l'élément essentiel de tout système de santé. Le secteur de la santé est à haute intensité de main-d'œuvre et les résultats dépendent de la présence d'agents qualifiés et motivés. Les pays à faible revenu souffrent d'une hémorragie massive de personnels de santé qualifiés, qui partent dans les pays à revenu élevé ou quittent les zones rurales pour les zones urbaines (19). Plus de 23% des quelque 800 000 médecins exerçant aux Etats-Unis ont été formés ailleurs et deux tiers d'entre eux dans des pays à faible revenu ou à revenu intermédiaire inférieur (20). L'enseignement supérieur est l'une des principales filières d'immigration permanente. L'hémorragie constante des personnels de santé dans un pays entraîne une pénurie de personnel spécialisé et représente une énorme perte compte tenu des sommes investies dans leur formation. Par exemple, plus de 70% des médecins formés au Zimbabwe dans les années 1990 ont quitté le pays, tout comme 60% des médecins ghanéens formés dans les années 1980 (21). On estime que l'Afrique subsaharienne aurait besoin d'un million d'agents de santé qualifiés supplémentaires, soit trois fois le nombre actuel, pour pouvoir atteindre les objectifs du Millénaire pour le développement (22, 23). En même temps, on prévoit pour l'avenir une pénurie massive d'agents de santé dans les pays développés. En 2020, il pourrait manquer aux Etats-Unis 200 000 médecins et 800 000 agents infirmiers. Les organisations de médecins des pays développés, conscientes de ce problème, ont demandé à ce que la formation soit élargie pour essayer de parvenir à l'autosuffisance en matière de personnels de santé.

L'un des moyens de résoudre ces problèmes est de mieux utiliser les tradi-praticiens, qui représentent un élément important des systèmes de prestation de soins de santé dans les pays en développement. Pour une grande partie des habitants de ces pays, aller voir un tradipraticien est le premier réflexe en cas de maladie (24). On estime qu'il y aurait dans le monde trois fois plus d'agents de santé informels, traditionnels, communautaires ou apparentés que d'agents de santé « modernes » (22). De plus en plus, on s'efforce d'intégrer les systèmes de médecine « moderne » et « traditionnelle » pour exploiter au mieux le vaste réseau de tradipraticiens, qui sont étroitement liés aux communautés locales. Dans de nombreux pays, l'inclusion des

tradipraticiens dans le système de santé est une mesure importante pour rapprocher les services de santé des malades, notamment lorsqu'ils sont pauvres et marginalisés. En Afrique du Sud, où la majorité de la population consulte des guérisseurs traditionnels, le Gouvernement a récemment adopté une loi sur les tradipraticiens qui reconnaît et réglemente la pratique des guérisseurs traditionnels sud-africains (25). Le Pérou a récemment annoncé qu'il avait adopté une stratégie analogue pour intégrer les deux systèmes (26). La poursuite de cette stratégie dans le monde entier pourrait permettre de rendre les services médicaux plus disponibles et plus accessibles.

4.1 Les pouvoirs publics doivent faire les investissements appropriés dans l'infrastructure de prestation des soins de santé et financer l'achat des médicaments et des vaccins par des systèmes d'assurance-maladie ou d'autres moyens, si l'on veut que les produits existants et nouveaux puissent être mis à la disposition de ceux qui en ont besoin. La volonté politique est un préalable à l'amélioration durable de l'infrastructure de prestation et des résultats en matière de santé. La recherche sur les systèmes de santé est également importante pour informer les décideurs et améliorer la prestation des soins. Il faudrait encourager l'intégration des réseaux de médecine traditionnelle dans les services de santé structurés.

4.2 Les pays en développement devraient mettre en place des mesures d'incitation pour encourager la formation des agents de santé et les retenir dans leur emploi.

4.3 Les pays développés devraient aider les pays en développement dans leurs efforts pour améliorer les systèmes de prestation de soins de santé, notamment en accroissant leurs propres effectifs d'agents de santé qualifiés.

Les déterminants de l'acceptabilité

La qualité, qui dépend de mécanismes de réglementation efficaces pour assurer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des produits médicaux, est l'un des déterminants de l'acceptabilité. De plus, des technologies développées ailleurs peuvent avoir besoin d'être adaptées pour devenir acceptables localement.

Qualité

Même si les médicaments et d'autres produits parviennent jusqu'aux malades, ils ne sont pas toujours de bonne qualité ou d'une qualité adéquate. Il arrive que le meilleur médicament disponible ait de graves effets secondaires, comme les antirétroviraux, ou soient même toxiques, comme certains traitements contre la trypanosomiase africaine et certains cancers. Le développement de produits d'une innocuité et d'une efficacité satisfaisantes pour les femmes enceintes et les enfants pose souvent des problèmes particuliers. Dans ce cas, améliorer la qualité relève de l'innovation – c'est-à-dire qu'il faut trouver un meilleur produit ou améliorer l'intervention existante.

Partout dans le monde, les organismes de réglementation ont un rôle important à jouer pour garantir la qualité, élément dont nous considérons ici qu'il inclut également l'innocuité et l'efficacité. Même dans les pays développés, il faut, pour assurer la qualité d'un produit, porter un jugement probabiliste sur les risques et avantages d'un nouveau produit compte tenu d'informations nécessairement incomplètes sur tous les effets possibles. Même si les firmes sont tenues de fournir toutes les informations qu'elles ont pu obtenir sur les effets secondaires potentiellement dangereux et si les organismes de

réglementation doivent s'assurer qu'ils ont à leur disposition le maximum de données possibles avant de prendre une décision concernant l'autorisation de mise sur le marché, il se peut que l'information sur les effets secondaires n'apparaisse qu'après que le produit a été commercialisé et largement utilisé.

Les dispositifs institutionnels adoptés par les pays en développement pour l'approbation des médicaments diffèrent à bien des égards de ceux existant dans les pays développés. Dans certains cas, les autorités des pays en développement n'examinent l'innocuité, l'efficacité et la qualité des produits sanitaires que dans les limites de leurs capacités et se fondent en partie sur l'examen de l'innocuité et de l'efficacité qui a été fait par les autorités de réglementation des pays développés pour délivrer leurs autorisations de mise sur le marché. Du reste, dans bon nombre de pays en développement, les organismes de réglementation auraient besoin d'être considérablement renforcés, comme on l'a vu ailleurs dans le présent rapport. L'objectif pour tous les pays en développement devrait être d'amener tous les produits proposés sur le marché dans le cadre de la réglementation le plus vite possible de manière à ce que les patients bénéficient de produits d'une bonne qualité.

Comment y parvenir et quelles méthodes et méthodologies appliquer pour la réglementation de différentes classes de médicaments ? Cela dépend des différents facteurs et des jugements au cas par cas sur les risques et avantages. Les ressources financières et humaines dont disposent les autorités de réglementation peuvent limiter leur capacité d'assurer la qualité des produits médicaux fournis aux patients.

Dans le cas des produits multisources, les lignes directrices publiées par l'OMS prévoient que : « les médicaments multisources (génériques) doivent satisfaire aux mêmes normes de qualité, d'efficacité et de sécurité que le produit d'origine. En outre, il doit pouvoir être démontré avec une certitude raisonnable qu'ils sont cliniquement interchangeables avec les produits théoriquement équivalents présents sur le marché » (27).

Une autre question importante est celle des médicaments contrefaits, que l'OMS définit comme des médicaments :

qui [sont] délibérément et frauduleusement muni[s] d'une étiquette n'indiquant pas leur identité et/ou leur source véritable. Il peut s'agir de spécialités ou de produits génériques, et parmi les produits contrefaits, il en est qui contiennent les bons ingrédients ou de mauvais ingrédients, ou bien encore pas de principe actif et il en est d'autres où le principe actif est en quantité insuffisante ou dont le conditionnement a été falsifié (28).

La qualité des médicaments est une grande source de préoccupation partout dans le monde et en particulier dans les pays en développement. D'après des rapports récents, l'offre de médicaments contrefaits ou d'une qualité inférieure aux normes a atteint des proportions inquiétantes dans ces pays. L'utilisation de médicaments de mauvaise qualité a de graves conséquences sur la santé et représente un gaspillage des maigres ressources disponibles, sans compter les autres coûts humains en termes de pertes de travail et de revenus occasionnés par les décès, l'incapacité ou la prolongation de la durée des maladies. La Food and Drug Administration des Etats-Unis estime que les médicaments contrefaits représentent plus de 10% du marché mondial des produits pharmaceutiques et que l'on en trouve aussi bien dans les pays industrialisés que dans les pays en développement. On considère que jusqu'à 25% des médicaments consommés dans les pays pauvres sont des contrefaçons ou sont d'une qualité inférieure aux normes. Une étude de l'Organisation mondiale de la Santé, réalisée entre janvier 1999 et octobre 2000 sur les

cas de médicaments contrefaits signalés dans 20 pays, a montré que 60% de ces cas concernaient des pays pauvres et 40% des pays industrialisés (54). La Conférence internationale des autorités de réglementation pharmaceutique, qui réunit des responsables de la réglementation de plus de 100 pays, s'est penchée sur la question à plusieurs de ses réunions. Le problème des médicaments contrefaits a notamment été l'un des thèmes examinés à la réunion de Madrid en 2004. La Conférence a recommandé que l'on continue à travailler sur l'élaboration d'un meilleur cadre international pour lutter contre les médicaments contrefaits (29).

On prend de plus en plus conscience du problème posé par les médicaments contrefaits, même si l'on n'en mesure pas vraiment l'ampleur faute de données. L'absence de volonté politique, la corruption et les conflits d'intérêts, ainsi que la demande excédentaire par rapport à l'offre sont quelques-uns des multiples facteurs qui sous-tendent ce problème. Une réglementation appropriée et efficace, entre autres, est un des moyens importants de combattre la contrefaçon. Il est par ailleurs essentiel de faire appliquer de bonnes pratiques de fabrication et des systèmes efficaces de gestion de la chaîne d'approvisionnement pour pouvoir protéger les patients contre les médicaments dangereux (30).

4.4 Les pouvoirs publics ont une responsabilité importante puisqu'ils doivent mettre en place des mécanismes de réglementation de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments et d'autres produits. Pour commencer, le respect des bonnes pratiques de fabrication et une bonne gestion de la chaîne d'approvisionnement peuvent garantir la qualité des produits et freiner également la mise en circulation de produits contrefaits.

Pertinence des produits pour l'utilisation dans des contextes où les ressources manquent

Les dirigeants des pays du G8 ont approuvé à Gleneagles en 2005 l'objectif consistant à s'approcher le plus possible de l'accès universel au traitement anti-VIH d'ici 2010. Cela nécessitera de nouveaux investissements et de nouveaux efforts importants de recherche pour parvenir à traiter à une échelle supérieure, là où les ressources manquent, grâce à des innovations telles que de nouvelles formulations plus nombreuses de médicaments anti-VIH pour les enfants et des tests plus simples pour diagnostiquer la maladie et suivre les patients. Lors de la Conférence internationale sur la pathogenèse et le traitement de l'infection à VIH, organisée à Rio de Janeiro en 2005 par la Société internationale du SIDA, un intervenant a fait observer :

La liste des thèmes de recherche est longue. Mais si nous voulons parvenir à l'accès universel, il nous faudra investir dans la recherche appliquée et amener rapidement de nouveaux produits et de nouvelles approches sur le terrain ... Nous avons les connaissances pour répondre à bon nombre de questions ... Je dirais que, dans aucun autre domaine, les possibilités de traduire les faits en actions ne sont aussi bonnes que pour le VIH/SIDA aujourd'hui. Non seulement les chercheurs peuvent avoir un impact direct sur les grandes orientations et sur la pratique, mais ils peuvent aussi réduire les inégalités en aidant les millions de gens qui ont besoin d'un traitement à bénéficier plus rapidement des progrès scientifiques (31).

Dans un rapport publié en 2004, Médecins sans Frontières a fait les observations ci-après sur l'un de ses plus importants programmes de traitement du VIH/SIDA :

Le programme de Médecins sans Frontières (MSF) dans le district de Chiradzulu, au Malawi, a montré l'utilité et la faisabilité du traitement antirétroviral (TRA) dans un contexte rural pauvre. En mars 2004, 2194 patients bénéficiaient d'un TRA et les résultats cliniques étaient comparables à ceux que l'on observe dans des pays développés. Bien que le programme de Chiradzulu soit en cours d'évolution et que l'on modifie encore les systèmes de traitement et les lieux de soins, le projet montre déjà que, lorsque le traitement est adapté à la situation locale et s'appuie sur des ressources humaines et financières suffisantes, il est possible d'assurer en milieu rural des soins complets contre le VIH/SIDA (32).

Ce qui ressort du rapport de MSF, c'est que des améliorations au niveau de l'« accès » (disponibilité, acceptabilité, accessibilité et qualité) sont possibles même face à des infrastructures déficientes et à la pauvreté, si les programmes et les outils sont bien adaptés.

Pour de nombreuses maladies humaines, il existe des interventions d'un bon niveau de sécurité et d'efficacité pour la prévention, le traitement ou la prise en charge dans les conditions qui sont celles des pays développés. Mais ces interventions ne profitent pas à autant de gens qu'elles le devraient parce qu'elles se prêtent mal à une utilisation dans des pays à faible revenu, où l'on manque souvent de personnels qualifiés, de sources fiables d'électricité et de fournitures et de matériel adapté – notamment pour l'entreposage et la gestion des médicaments et autres produits.

Pour des maladies du type I, comme le cancer, l'asthme, les maladies cardiovasculaires ou le diabète, les innovations thérapeutiques peuvent être très coûteuses, en partie à cause des problèmes scientifiques que pose la prise en charge de ces maladies. Le cancer est un très bon exemple d'une catégorie de maladies qui touchent à la fois les riches et les pauvres et dont le traitement peut être extrêmement coûteux en termes de produits et d'interventions de haute technologie. Dans les pays en développement, le manque de ressources fait que ces approches du traitement sont hors de la portée de la grande majorité des patients. Cependant, d'autres approches, comme la prévention axée sur les habitudes de vie (par exemple l'abandon du tabac) ou l'abaissement de la tension artérielle (également par des moyens pharmaceutiques), peuvent être relativement plus rentables.

Pour des maladies du type II, comme le VIH/SIDA, les traitements existants, ainsi que nous l'avons vu, ont radicalement amélioré la survie et la qualité de vie des personnes vivant avec la maladie dans les régions industrialisées, mais il n'en va pas de même en Afrique subsaharienne et dans d'autres régions du monde en développement. Cela est dû en partie au coût des médicaments, mais aussi aux difficultés qu'il y a à appliquer les mêmes outils de diagnostic, de surveillance et de traitement dans des communautés dotées de ressources humaines, matérielles et financières très limitées. De plus, on ne sait pas encore très bien comment soigner des maladies qui peuvent être en grande partie circonscrites aux pays en développement, comme le VIH/SIDA chez l'enfant. Il faudrait aussi que des produits comme les antirétroviraux ou les vaccins soient rendus plus résistants (par exemple à la chaleur) et que les outils de diagnostic soient meilleur marché et simples à utiliser (33).

Pour d'autres maladies du type II, comme le paludisme ou la tuberculose, et pour les maladies du type III, comme l'ulcère de Buruli et la filariose lymphatique, le problème tient plus souvent au fait que le traitement existant – s'il existe – est tout simplement inadéquat sur le plan de la sécurité et de l'efficacité cliniques (34). Dans ces cas, il faut développer un produit entièrement

nouveau. Ainsi, résoudre le problème de l'« acceptabilité » pour trouver des interventions mieux adaptées aux populations défavorisées peut vouloir dire aussi bien introduire des changements relativement mineurs débouchant sur d'importants avantages cliniques (par exemple l'association de médicaments pour améliorer l'observance du traitement et atténuer le risque de résistance) ou mettre au point de nouveaux produits qui représenteront de véritables percées sur le plan technique.

Plusieurs bénéficiaires des subventions octroyées par l'Initiative des grands défis pour la santé mondiale travaillent actuellement à la mise au point d'outils adaptés comme des vaccins unidoses et des systèmes de vaccination sans aiguille (35). Pour de nombreuses maladies, infectieuses ou non, il est des plus nécessaires de trouver des techniques de diagnostic appropriées à la fois précises et peu coûteuses. Par exemple, le recours à des plates-formes technologiques bien implantées comme l'amplification enzymatique fondée sur l'ADN a joué un rôle important dans la mise au point d'épreuves diagnostiques adaptées à des communautés pauvres par des initiatives telles que le Sustainable Sciences Institute. Bien qu'il existe des programmes de transfert et d'adaptation de technologies, ils doivent être élargis et aidés pour atteindre une échelle qui leur permettra de commencer à avoir un impact au-delà de l'échelon local (36).

4.5 Les politiques en matière d'innovation biomédicale doivent tenir compte du fait que les systèmes de santé de nombreux pays en développement se heurtent encore à des problèmes de ressources. Elles doivent privilégier les innovations abordables adaptées au contexte dans lequel les soins sont dispensés dans les pays en développement et s'appuyant sur des technologies appropriées pour le diagnostic, la prévention et le traitement des maladies tant transmissibles que non transmissibles. Il faut améliorer les mécanismes propres à promouvoir systématiquement cette recherche adaptative.

Les déterminants de l'accessibilité

De nombreux déterminants de l'accessibilité (et, en fait, de la disponibilité) peuvent, dans certaines circonstances, l'emporter sur les considérations économiques et autres. Les politiques peuvent être influencées par des facteurs juridiques, politiques, culturels et religieux et cela s'applique, par exemple, aux médicaments utilisés dans le cadre de la santé génésique des femmes (37). Bien souvent, l'approbation de moyens contraceptifs a été différée. La contraception d'urgence fait encore l'objet de controverses dans certains pays. Ce n'est que très récemment que la méthode médicale pour l'induction de l'avortement a été inscrite sur la liste complémentaire de la liste modèle OMS des médicaments essentiels, lorsque cela est autorisé par la législation nationale et que c'est culturellement acceptable, même si cette méthode a été mise au point et commercialisée dès les années 1980.

Cependant, les déterminants de l'accessibilité qui nous intéressent le plus sont principalement d'ordre économique. Nous avons vu plus haut de façon assez détaillée que la disponibilité et l'acceptabilité dépendent de l'état des infrastructures de soins et des ressources fournies par les pouvoirs publics. L'accent est mis ici sur les facteurs agissant sur le prix auquel les produits, existants ou potentiels, peuvent être fournis et les fonds disponibles pour les acheter (qu'ils soient achetés par les patients ou par d'autres personnes en leur nom) ou pour en subventionner le prix. A eux tous, ces facteurs déterminent l'accessibilité économique. Les prix des médicaments et d'autres produits de soins, même proposés

« à prix coûtant » dans les environnements les plus pauvres, ainsi que la possibilité de les payer sont les facteurs essentiels qui facilitent ou freinent l'accès.¹¹

Le prix du produit utilisé (par exemple un antibiotique pour le traitement de la tuberculose) peut ne pas avoir de lien direct avec le coût global du traitement. Ainsi un nouvel antibiotique antituberculeux pourra en lui-même coûter beaucoup plus cher que ses prédécesseurs, mais le coût global du traitement pourra être sensiblement inférieur, du fait que la durée du traitement sera plus brève, l'observance meilleure et le recours à des services annexes globalement moins fréquent. Pour évaluer le rapport coût/efficacité de différentes interventions, il faut regarder le coût à long terme, et ne pas se contenter de compter les dollars immédiatement nécessaires pour acheter un produit. Dans le cas du programme brésilien de lutte contre le SIDA (voir Encadré 4.2), bien que le coût des médicaments et de leur administration soit élevé, on a estimé que des économies substantielles – dépassant probablement les coûts du programme – avaient pu être réalisées. En dehors des bénéfices directs sur le plan de la santé (prolongation de la vie et meilleure qualité de celle-ci), le nombre d'hospitalisations et d'infections opportunistes (comme la tuberculose) évitées doit être comptabilisé parmi les économies directes (38).

Ainsi, l'utilisation de produits plus coûteux que leurs substituts possibles peut se justifier en termes économiques et financiers – sans compter l'amélioration apportée sur le plan de la santé – pour autant que le prix demeure abordable (39). Le concept qui s'applique dans ce cas est le « coût d'opportunité ». Le fait qu'un programme donné puisse générer des économies supérieures à son coût ne veut pas nécessairement dire qu'il constitue la meilleure utilisation possible des ressources disponibles pour les soins de santé. De meilleurs résultats sur le plan de la santé peuvent être obtenus à un moindre coût avec d'autres formes d'interventions.

Néanmoins, le prix du produit lui-même est extrêmement important dans les pays en développement, car la plupart des médicaments sont achetés directement par les patients, plutôt que par l'Etat ou les assureurs. De même que le prix de la nourriture par rapport au niveau global de revenu est un important déterminant de la sécurité alimentaire et de la pauvreté, car il grève plus lourdement le budget des pauvres, il existe un lien direct entre la capacité de se procurer les traitements nécessaires et leur prix (40).

Diverses stratégies peuvent être adoptées pour faire en sorte que le prix des médicaments et autres produits reste aussi abordable que possible. Au niveau mondial, il existe des politiques telles que les politiques de prix différenciés ou des mécanismes globaux de financement permettant de fournir des médicaments ou des vaccins gratuitement ou à des prix subventionnés. Au niveau national, tout un ensemble de mesures peuvent aussi influencer sur le niveau des prix comme, par exemple, les taxes et subventions, la politique de concurrence, les mesures de fixation des prix et de remboursement ou les politiques en matière de protection de la propriété intellectuelle.

Politiques internationales de fixation des prix

Au cœur du débat concernant la fixation des prix des médicaments et autres produits de soins au niveau mondial est la question de savoir comment les coûts de R&D doivent être partagés entre des pays ayant des niveaux de vie très différents, ainsi qu'entre les riches et les pauvres. Les notions de justice et d'équité,

¹¹ Par exemple, l'OMS estime qu'environ 30% de la population mondiale n'a pas régulièrement accès à des médicaments essentiels : dans les parties les plus pauvres de l'Afrique et de l'Asie, ce chiffre atteint plus de 50% (55).

ENCADRÉ 4.2

PROGRAMME NATIONAL BRÉSILIEN DE LUTTE CONTRE LE VIH/SIDA

La survie médiane des malades du SIDA vivant au Brésil dans les années 1980 était de cinq mois ; en 1996, elle avait atteint près de cinq ans. Ces chiffres reflètent l'évolution des thérapies médicamenteuses, qui ont radicalement transformé la nature du traitement du SIDA en tant que maladie chronique. Ils traduisent aussi la volonté du Gouvernement brésilien d'assurer un accès universel aux antirétroviraux.

Le Brésil a lancé son premier programme gouvernemental de lutte contre le SIDA il y a 20 ans dans l'Etat de São Paulo, où seulement quatre cas de SIDA avaient été signalés. Les antirétroviraux ont d'abord été fournis par l'intermédiaire du système de santé publique au début des années 1990. Puis, en 1996, le traitement antirétroviral hautement actif (HAART) a été institutionnalisé par un décret présidentiel garantissant l'accès gratuit aux médicaments essentiels contre le VIH. Compte tenu des problèmes qui se posaient tant sur le plan financier que sur celui des ressources humaines et des infrastructures, la mise en œuvre de ce programme a été progressive.

Actuellement, environ 140 000 personnes ont gratuitement accès à un traitement financé par l'Etat. Cela a été rendu possible par toute une série de mesures prises par le Gouvernement brésilien. Le programme de traitement contre le SIDA a été intégré au système de santé publique, lequel, en vertu de la nouvelle Constitution fédérale de 1988, prévoit l'accès gratuit et universel aux soins de santé. Ce programme a aussi bénéficié d'un soutien politique constant et vigoureux au plus haut niveau de l'Etat, ce qui a permis l'adoption d'une réglementation et l'allocation durable de ressources financières au niveau national, au niveau des Etats et à l'échelon local.

D'après l'ONUSIDA, la capacité du Brésil de produire ses propres médicaments contre le SIDA dans le secteur public comme dans le secteur privé est l'une des clés de la viabilité du programme. Outre qu'il se sert de sa capacité de produire des versions locales meilleur marché des antirétroviraux de marque (lesquels ne sont pas protégés par des brevets au Brésil), le Brésil a aussi utilisé activement la possibilité de délivrer des licences obligatoires comme outil de négociation pour faire baisser le prix des antirétroviraux brevetés importés. Etant donné que le coût de ces médicaments représentait un pourcentage important du budget du Ministère de la Santé, le Gouvernement brésilien a annoncé qu'il accorderait des licences obligatoires si les firmes qui les fournissaient n'abaissaient pas leurs prix. La capacité de fabriquer ces médicaments localement, et d'estimer le coût probable de la production locale, ajoute à la crédibilité et au pouvoir de négociation du Brésil face aux firmes pharmaceutiques. Grâce à cela, et nonobstant le fait que le nombre des patients ayant besoin d'un traitement plus coûteux et plus complexe a augmenté, le coût moyen du traitement par patient et par an a été réduit des deux tiers au cours des dernières années, même si quelques médicaments brevetés qui ne sont pas fabriqués localement représentent encore un pourcentage substantiel du coût global d'achat des médicaments.

Les organisations non gouvernementales s'occupant du SIDA ont joué un rôle majeur dans l'action de plaidoyer, l'élaboration des politiques et la mise en œuvre d'activités essentielles. Les personnes qui gèrent le programme au Ministère brésilien de la Santé sont perçues comme des personnels techniques et administratifs hautement qualifiés. En outre, un conseil national d'entreprise fort et actif qui s'occupe de la lutte contre le SIDA a été mis en place depuis 1998.

Enfin, moyennant la couverture universelle des soins de santé inscrite dans la Constitution, le programme de lutte contre le SIDA a permis de faire des économies sur les deniers publics. Alors que ce programme a coûté US \$1,8 milliard entre 1997 et 2003, on estime que les économies réalisées grâce au nombre d'hospitalisations évitées et à la réduction de la demande de soins ambulatoires et de médicaments pour les affections opportunistes s'élèvent à US \$2 milliards, ce qui se traduit par une économie directe totale nette sur les soins de santé de US \$200 millions. Cela ne tient pas compte des bénéfices économiques indirects résultant par exemple du maintien des patients dans des emplois productifs

Source : références (38, 41).

parallèlement aux considérations économiques, sont donc incontournables à ce niveau. Lorsque le financement de la R&D provient essentiellement de la vente des produits, les gouvernements des pays où les ventes sont importantes doivent trouver un équilibre entre la nécessité de stimuler l'innovation et celle de rendre les médicaments plus abordables pour les patients ou les services de

santé financés par l'Etat. Les pays prennent leurs décisions politiques en fonction de leur propre situation. Ainsi, par exemple, des pays ayant d'importantes industries pharmaceutiques (comme la Suisse ou les Etats-Unis) choisissent ou bien de laisser un marché relativement libre fixer les prix, ou bien fixent les prix à des niveaux qui récompensent l'innovation. Dans d'autres pays, et en particulier dans les pays en développement, les prix peuvent être fixés avec le souci de les maintenir à un niveau abordable. Il s'ensuit que les prix d'un même produit peuvent varier considérablement d'un pays à l'autre suivant les politiques appliquées par les pouvoirs publics et la situation du marché.

Politiques de fixation des prix par les firmes pharmaceutiques

Ainsi, bien que les politiques de fixation des prix soient nationales, elles ont une dimension internationale. L'expression « equity pricing » a été forgée pour désigner les politiques de prix qui fixent ceux-ci à un niveau à la fois « juste, équitable et abordable, même pour des populations pauvres et/ou pour le système de santé qui les dessert » (42). On utilise parfois aussi l'expression de « prix différenciés » ou modulation des prix pour décrire les stratégies des firmes pharmaceutiques qui visent à déterminer les meilleurs prix à appliquer d'un point de vue commercial sur différents marchés (en fonction par exemple du pouvoir d'achat des consommateurs).

D'après les théories économiques, c'est lorsque les prix sont fixés en fonction de ce que les acheteurs sont prêts à payer que les firmes peuvent réaliser le maximum de profits en même temps que le bien-être des consommateurs s'accroît. Mais cela dépend de la possibilité de garder les marchés complètement cloisonnés. Du fait que les consommateurs dans les pays riches sont prêts à payer plus cher que les consommateurs des pays pauvres (et qu'ils en ont la capacité), les firmes peuvent faire davantage de profits en pratiquant des prix « différenciés » plutôt qu'en vendant à un prix uniforme dans le monde entier (car elles perdraient alors dans les pays riches des recettes qui ne seraient pas compensées par les gains réalisés dans les pays plus pauvres où la plupart des consommateurs ne pourraient pas payer plus cher). En agissant ainsi, les firmes peuvent réaliser des bénéfices plus importants qu'elles peuvent notamment réinvestir dans la R&D, tout en continuant à vendre les médicaments à un prix plus bas dans les pays en développement. C'est la raison pour laquelle la pratique des prix différenciés est considérée comme une stratégie commerciale profitable pour les entreprises (43).

La politique de prix différenciés pratiquée par les firmes pharmaceutiques varie cependant beaucoup en fonction de l'élasticité des prix et d'autres facteurs. Les prix de pleine concurrence, lorsqu'ils existent, correspondent habituellement à la situation du marché local. Les firmes fixent généralement des prix différents pour tenir compte des conditions du marché, du montant que les consommateurs sont prêts à déboursier et de la réglementation locale. Toutefois, elles peuvent craindre que des médicaments vendus moins cher dans les pays à faible revenu ne reviennent, par une voie ou par une autre, vers les pays à revenu plus élevé, compromettant ainsi leurs profits dans ces pays même si, comme cela est actuellement le cas dans la plupart des pays développés, l'importation de produits brevetés venus d'ailleurs (ce que l'on appelle le commerce parallèle – voir plus loin) n'est généralement pas autorisée. Même s'il n'y a pas, physiquement, de « fuites » de produits entre les différents marchés, les firmes peuvent redouter que les gouvernements des pays développés, sous la pression des acheteurs de médicaments, utilisent les prix pratiqués dans les pays à faible revenu comme base de référence pour fixer leurs propres prix ou prendre leurs décisions d'achat. En outre, du fait

qu'il existe une très grande disparité de revenus à l'intérieur de la plupart des pays en développement, les firmes peuvent trouver plus avantageux de cibler uniquement les consommateurs les plus riches de ces pays, en particulier parce qu'il est plus difficile d'appliquer une politique de prix différenciés à l'intérieur d'un pays en développement qu'entre plusieurs de ces pays.

En dehors de la politique de prix différenciés, les fabricants aussi bien du produit d'origine que du produit générique peuvent aussi consentir des ristournes à certains « clients » de pays en développement comme les organismes internationaux, les gouvernements et certaines sociétés ou organisations non gouvernementales. En fonction de la stratégie de chaque firme, ces prix réduits peuvent être proposés dans certains pays ou dans certains secteurs déterminés. De nombreuses sociétés fixent actuellement le prix de certains médicaments antirétroviraux, ou encore des traitements antipaludiques, des outils de diagnostic et des vaccins à un niveau plus bas dans certains pays en développement que dans les pays développés (voir, par exemple, Encadré 4.3). Mais cela ne concerne pas tous les médicaments ou tous les pays en développement, et des rabais ne sont consentis qu'à certaines institutions publiques ou privées ou à certains organismes à but non lucratif.

Pour ce qui concerne les rabais, la plupart des firmes qui consentent des réductions de prix étendent ces programmes à l'ensemble des pays d'Afrique subsaharienne. Toutefois, elles adoptent des approches diverses pour déterminer à quels autres pays en développement elles vont les appliquer. Certaines sociétés font bénéficier de leurs programmes l'ensemble des autres pays moins avancés, tels que définis par la CNUCED (45–47). Bien que la définition de la CNUCED englobe un assez grand nombre de pays, la plupart des firmes pharmaceutiques excluent de leurs programmes de ristournes les pays ayant des marchés très étendus comme le Brésil, la Chine et l'Inde où vivent près de la moitié des habitants pauvres du globe (48), préférant y appliquer des politiques de prix différenciés. Toutefois, certains programmes gérés par ces sociétés, comme celui concernant un médicament contre la leucémie, couvrent également ces pays. Les firmes pharmaceutiques pourraient étudier la possibilité de réduire les prix de façon plus uniforme dans les pays en développement à revenu faible ou à revenu intermédiaire inférieur (49).

On constate aussi que le coût des antirétroviraux de deuxième intention reste sensiblement plus élevé que celui des antirétroviraux de première intention plus anciens dans les pays en développement. Or, l'accès aux antirétroviraux de deuxième intention est crucial pour les patients des pays en développement qui n'avaient pas bénéficié des thérapies de première intention, et le sera de plus en plus à mesure que la résistance progressera (48).

Les systèmes de prix différenciés et de rabais resteront importants pour un éventail plus large encore de produits avec la progression rapide des maladies non transmissibles dans les pays en développement. Cela pourrait poser un certain nombre de problèmes, comme on l'a vu dans le cas des systèmes de prix différenciés pour les antirétroviraux. En ce qui concerne les maladies non transmissibles, les gouvernements et les firmes pharmaceutiques devraient réfléchir à la manière dont les traitements, qui sont largement disponibles dans les pays développés, pourraient être rendus plus accessibles aux patients dans les pays en développement.

La concurrence induite par l'industrie des génériques a joué un rôle notable dans la réduction des prix des produits tombés dans le domaine public. Les gouvernements devraient s'efforcer de créer un environnement favorisant la concurrence sur le marché des médicaments, car celle-ci est en dernier ressort le meilleur moyen de faire baisser les prix et d'améliorer l'accès à ces

ENCADRÉ 4.3

INITIATIVE POUR ACCÉLÉRER L'ACCÈS AUX MÉDICAMENTS

Lancée en 2000, l'initiative Pour accélérer l'accès aux médicaments contre le VIH/SIDA regroupe sept grands laboratoires pharmaceutiques (Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Roche et Merck & Co., Inc, et cinq partenaires du système des Nations Unies : l'ONUSIDA, l'Organisation mondiale de la Santé, la Banque mondiale, l'UNICEF et le Fonds des Nations Unies pour la Population (FNUAP)). Les connaissances issues de la recherche pharmaceutique des participants sont combinées avec celles des partenaires de l'initiative pour trouver des solutions pratiques à long terme contribuant à améliorer l'accès au traitement du VIH dans les pays qui manquent de ressources.

Les firmes participant à l'initiative sont résolues à poursuivre un dialogue avec toutes les organisations extérieures partageant les mêmes objectifs pour venir en aide aux personnes vivant avec le VIH/SIDA dans les pays les plus pauvres. Les participants travaillent activement aux côtés des nombreux groupes qui s'emploient à faire des différences réelles et pratiques sur le terrain.

En mars 2005, un total de 427 000 personnes vivant avec le VIH/SIDA dans des pays en développement étaient traitées avec des médicaments antirétroviraux fournis par les firmes participantes. Le nombre total de patients recevant un traitement fourni par les firmes membres de l'initiative avait augmenté de 47% au cours de l'année précédente, 130 000 nouveaux malades ayant commencé leur traitement au cours de l'année 2004. Rien qu'en Afrique, 216 000 patients sont traités avec des médicaments fournis par les firmes participant à l'initiative. Avec une augmentation de plus de 121% par rapport à l'année précédente, l'effort a été multiplié par 23 en Afrique depuis le lancement de l'initiative en mai 2000. Le nombre estimatif de personnes traitées est calculé sur la base de la fourniture trimestrielle effective de médicaments par les sept laboratoires participants.

Source : référence (44).

produits. Eviter ou démanteler les obstacles non justifiés à l'entrée des génériques constitue une des responsabilités majeures des pouvoirs publics.

Programmes de dons des firmes pharmaceutiques

Les firmes pharmaceutiques contribuent depuis plusieurs années à tout un ensemble de programmes de dons, concernant des maladies très diverses et de nombreuses régions du monde en développement (voir Encadré 4.4). Ces programmes sont créés pour des raisons philanthropiques, pour améliorer l'image de la firme auprès du public et aussi parce que, dans de nombreux pays, les dons bénéficient d'avantages fiscaux.

Pour estimer la contribution de l'industrie à la réalisation des objectifs du Millénaire pour le développement, la Fédération internationale de l'Industrie du Médicament (FIIM) a récemment effectué une enquête sur les dons de différentes sortes faits par diverses firmes au cours des cinq dernières années. Cette enquête, qui ne peut être publiée pour des raisons de confidentialité commerciale, rassemble des données sur les partenariats établis par 126 sociétés et conclut que, sur la base du nombre de programmes et de patients, les dix principales maladies dont s'occupe l'industrie sont : l'éléphantiasis, l'hépatite, le VIH/SIDA, la grippe, le paludisme, la poliomyélite, l'onchocercose, la trypanosomiase, le trachome et la tuberculose.¹²

¹² Ces renseignements sont tirés d'un communiqué de presse de la FIIM du 7 décembre 2005 <http://www.ifpma.org/News/NewsReleaseDetail.aspx?nID=4123>. Bien que la FIIM ne puisse pas publier l'enquête d'où sont tirées ces données, elle fera publier en mars 2006 un document qu'elle a commandé à la London School of Economics en vue de confirmer les conclusions de l'étude non publiée. Kanavos P, Hockley, T and Rudisill C « The IFPMA Health Partnerships Survey: A critical appraisal » LSE Health & Social Care, London School of Economics & Political Science, London, 2006.

ENCADRÉ 4.4

GRANDS PROGRAMMES DE DONS DES FIRMES PHARMACEUTIQUES DANS LES PAYS EN DÉVELOPPEMENT : QUELQUES EXEMPLES

Le Programme africain de lutte contre l'onchocercose (APOC) a été lancé au milieu des années 1990. Ce Programme est fondé sur la distribution d'ivermectine, un médicament mis au point par Merck & Co dans les années 1980 dont la firme fait maintenant don pour lutter contre l'onchocercose. Le mectizan est distribué par les communautés elles-mêmes, qui sont formées et appuyées par les partenaires du Programme, y compris des organismes internationaux, des gouvernements de pays participants, des organisations non gouvernementales, des pays donateurs et, bien entendu, les communautés elles-mêmes. Le Programme a été testé et validé à une échelle locale, puis élargi par le lancement continu de nouveaux projets. Depuis ses modestes débuts en 1996, il a fait son chemin et devrait arriver à toucher un total de 65 millions de personnes par an d'ici 2007. On étudie actuellement la possibilité d'utiliser le réseau de distribution pour d'autres interventions.

Dans le cadre de l'Alliance mondiale pour l'élimination de la filariose parrainée par l'OMS, GlaxoSmithKline a accepté de faire don de toutes les quantités nécessaires de son médicament l'albendazole, et Merck, de son côté, a accepté de donner de l'ivermectine jusqu'à ce que la maladie ait été éliminée. En travaillant ensemble et en mettant en commun leurs compétences et leurs ressources, aux côtés des systèmes nationaux de santé des pays touchés, les deux firmes espèrent parvenir à éliminer la maladie, à installer une capacité locale et à assurer un potentiel de développement pour tous ceux dont la vie aurait été autrement handicapée par la filariose. En 2003, GlaxoSmithKline a fait don de 94 millions de comprimés d'albendazole qui ont été distribués dans 34 pays et Merck a donné près de 66 millions de comprimés d'ivermectine pour ce programme.

De nombreuses autres firmes font des dons de médicaments, par exemple pour l'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite (Sanofi-Pasteur <http://www.poliœradication.org>), l'Initiative internationale contre le trachome (Pfizer <http://www.trachoma.org>) et l'Alliance mondiale pour l'élimination de la lèpre (Novartis <http://www.who.int/inf-pr-1999/en/pr99-70.html>). On peut aussi mentionner les programmes de soins de santé à long terme lancés dans 49 pays (Bristol-Myers Squibb) et les dons d'un antirétroviral, la névirapine, pour la prévention de la transmission mère-enfant du VIH (Bœhringer-Ingelheim).

Source : références (52, 53, 87, 88).

Une récente évaluation effectuée dans quatre pays a montré que les dons de médicaments pour les maladies tropicales apportaient des bénéfices considérables et étaient très bien accueillis par les pays (49). C'est pour les programmes d'éradication des maladies que les dons sont probablement les plus adaptés en raison de leur caractère limité dans le temps, bien que plusieurs programmes de dons se poursuivent depuis longtemps déjà (par exemple le programme de Merck pour la lutte contre l'onchocercose qui a débuté en 1987 et dans le cadre duquel ont été données plus d'un milliard de doses d'ivermectine). Certaines firmes se sont engagées à poursuivre ces dons « aussi longtemps qu'il le faudra pour éradiquer la maladie ». Mais, dans d'autres cas, notamment lorsqu'il s'agit de maladies chroniques, les dons ont peu de chances d'être un moyen durable, pour une société privée, de répondre de manière plus générale aux besoins en matière de soins de santé. Comme l'a noté l'ancien directeur exécutif de Merck :

Les firmes ne peuvent pas décider de se désintéresser du monde en développement comme s'il était étranger à leurs intérêts commerciaux. Bien que la philanthropie reste une motivation importante pour les sociétés américaines, le développement de modèles commerciaux à long terme réalistes est la seule vraie manière d'assurer que les produits et services que nous produisons soient véritablement mis à disposition pour lutter contre la pauvreté à l'échelle mondiale et pour relever des défis sanitaires comme le SIDA, le paludisme et la tuberculose (50).

Politiques publiques

Le prix des produits est un déterminant si important de l'accès aux traitements que, dans de nombreux pays, tant développés qu'en développement, les pouvoirs publics se sont dotés de tout un ensemble de moyens pour réglementer les prix des médicaments brevetés ou non. Parmi ces moyens figurent des réglementations directes des prix, des formules pour déterminer le prix auquel l'Etat ou les assureurs rembourseront les firmes pharmaceutiques, une surveillance et un contrôle des prix des médicaments brevetés et autres, et l'application de divers types de réglementations. Des politiques de concurrence sont également utilisées.

Dans ce domaine, la concurrence joue un rôle central car elle peut influencer sur la chaîne de distribution. La manière dont les prix sont réglementés par les pouvoirs publics peut aussi avoir son importance. Des régimes bien dosés de contrôle des prix peuvent contribuer à promouvoir une commercialisation efficace, tandis que d'autres peuvent être contre-productifs en dissuadant de faire les investissements nécessaires dans les réseaux de distribution de gros et de détail dont peuvent dépendre l'offre et l'accessibilité des médicaments. Le régime de fixation des prix adopté par les pouvoirs publics doit être sensible à la fois aux besoins des consommateurs pauvres et à la nécessité d'offrir des incitations suffisantes pour que les médicaments soient mis à leur disposition aux meilleurs prix possibles. Les coûts de publicité et de commercialisation des firmes pharmaceutiques constituent souvent une composante importante du prix final. Ces coûts devraient être limités en gardant présents à l'esprit les objectifs de santé publique.

Les droits de douane et les taxes sur les médicaments et autres produits de soins essentiels sont sous le contrôle direct des pouvoirs publics et il est important qu'ils contribuent eux aussi aux objectifs de santé publique. Les droits de douane et recettes fiscales générées par les produits pharmaceutiques dans plus de 150 pays ont récemment été examinés dans le cadre d'une étude effectuée pour le compte de la Commission (51). Cette étude a montré que la plupart des pays pour lesquels il existe des données ne perçoivent pas de droits sur les produits pharmaceutiques. Qui plus est, 90% des pays étudiés appliquent des droits de douane de moins de 10% sur les médicaments. Les droits de douane sur les produits pharmaceutiques génèrent moins de 0,1% du produit national brut dans 92% des pays pour lesquels on possède des données. Selon l'étude, des facteurs autres que les droits de douane tels que le prix fabricant, les taxes sur les ventes – y compris la taxe à la valeur ajoutée –, les majorations de prix et autres impositions ont probablement un plus fort impact sur le prix des médicaments que les droits de douane. En conséquence, dans la majorité des pays en développement, l'obstacle à l'accès constitué par les droits de douane sur les produits pharmaceutiques ne doit pas être surestimé. Du reste, la suppression des droits de douane ne profitera en rien aux patients si les avantages pécuniaires qui en résultent sont absorbés par la chaîne de l'offre et de la distribution, par exemple par les titulaires des brevets ou les importateurs.

4.6 Toutes les firmes pharmaceutiques devraient adopter des politiques de prix transparentes et cohérentes et s'efforcer de réduire les prix de manière plus systématique pour les pays en développement à revenu faible ou revenu intermédiaire inférieur. Le prix des produits, qu'ils soient d'origine ou génériques, devrait être fixé de manière équitable, pas seulement pour les pays d'Afrique subsaharienne et les pays les moins avancés, mais aussi pour les pays à revenu faible et revenu intermédiaire inférieur où il y a un grand nombre de patients pauvres.

4.7 En ce qui concerne les maladies non transmissibles, les pouvoirs publics et les firmes pharmaceutiques devraient étudier comment les traitements, qui sont largement disponibles dans les pays développés, pourraient être rendus plus accessibles aux patients des pays en développement.

4.8 Il faudrait continuer à se pencher sur le prix des traitements pour les maladies transmissibles, en particulier les médicaments de deuxième intention pour le traitement du VIH/SIDA.

4.9 Les gouvernements des pays à revenu faible ou à revenu intermédiaire où l'on trouve à la fois des patients riches et des patients pauvres devraient établir leurs modalités de financement et leur réglementation des prix de façon à assurer l'accès aux médicaments pour les personnes les plus pauvres.

4.10 Les gouvernements devraient donner la priorité aux soins de santé dans leurs programmes nationaux et, compte tenu de la possibilité d'action sur les prix conférée par les brevets, devraient adopter des mesures pour promouvoir la concurrence et faire en sorte que le prix des médicaments soit fixé d'une manière conforme à leur politique de santé publique. L'accès aux médicaments ne peut dépendre des seules décisions des firmes privées mais est aussi de la responsabilité des pouvoirs publics.

4.11 Les programmes de dons de médicaments des firmes pharmaceutiques, associés à l'action des gouvernements et des organisations non gouvernementales, peuvent être très utiles dans un certain nombre de domaines. Toutefois, pour répondre aux besoins de soins de santé dans les pays en développement, une action plus structurée et plus durable des pouvoirs publics et des autres parties intéressées est nécessaire afin de promouvoir l'accessibilité des produits, tout en encourageant la mise au point de nouveaux traitements et de nouveaux produits adaptés aux besoins des pays en développement.

4.12 Les pouvoirs publics devraient supprimer, en tant que de besoin, tous les droits de douane et taxes sur les médicaments et autres produits de soins dans le contexte de politiques visant à promouvoir l'accès aux médicaments. Ils devraient aussi surveiller attentivement les chaînes de l'offre et de la distribution afin de réduire les coûts susceptibles d'influer négativement sur les prix des médicaments.

Propriété intellectuelle

Prix et concurrence

Les règles en matière de propriété intellectuelle sont, par nature, nationales, mais différents traités et conventions internationaux, tels que l'Accord de l'OMC sur les ADPIC, fixent des normes minimales convenues à cet égard. La Déclaration de Doha sur l'Accord sur les ADPIC et la santé publique (voir Encadré 4.5) a souligné qu'il était nécessaire que l'Accord sur les ADPIC fasse partie de l'action nationale et internationale plus large visant à remédier aux problèmes de santé publique (paragraphe 2), a reconnu que la protection de la propriété intellectuelle est importante pour le développement de nouveaux médicaments, mais a reconnu aussi les préoccupations concernant ses effets sur les prix (paragraphe 3).

Ces dernières années, un trait marquant a été la baisse notable du prix des antirétroviraux dans les pays en développement. Le coût d'une association médicamenteuse type est tombé de plus de US \$10 000 par an en 2000 (coût estimé sur la base des prix à l'exportation) à quelques centaines de US \$ par

an actuellement, bien qu'il existe d'importantes disparités dans les prix effectivement payés. L'OMS publie maintenant régulièrement des informations sur les prix et les volumes des transactions pour les antirétroviraux et autres produits médicaux (56). La forte baisse initiale d'environ US \$1000 par an en 2001 des prix pratiqués par les fabricants de produits de marque est due aux réductions consenties dans le cadre de l'initiative Pour accélérer l'accès aux médicaments, en grande partie sous l'effet des pressions considérables exercées par des groupes d'action et par la communauté internationale en général. Les baisses de prix suivantes jusqu'aux niveaux actuels ont été le résultat de la concurrence entre les fournisseurs de médicaments équivalents, principalement des firmes indiennes.

Une des conditions qui a rendu possible cette pression de la concurrence sur les prix était que l'Accord sur les ADPIC n'avait pas d'effets rétroactifs et a permis aux pays de garder dans le domaine public des médicaments pour lesquels aucun brevet n'avait été déposé avant le 1er janvier 1995. Durant la période de transition qui a pris fin en 2005, les firmes indiennes ont pu produire des antirétroviraux brevetés ailleurs et, ce qui était très important du point de vue de la santé publique, ont pu fabriquer des associations d'antirétroviraux plus faciles à administrer qui n'étaient pas proposées par les fabricants de produits de marque. Ces copies génériques de médicaments brevetés sont ainsi arrivées à occuper une place importante, aux côtés des produits de marque, dans l'offre mondiale d'antirétroviraux à destination des pays en développement. Après leur homologation par la Food and Drug Administration des Etats-Unis et le projet de présélection de l'OMS, tout un éventail de ces produits peuvent maintenant être utilisés dans le cadre de programmes financés par le Fonds mondial de lutte contre le SIDA, la tuberculose et le paludisme, et le Plan d'urgence du Président des Etats-Unis pour la lutte contre le SIDA.

Maintenant que la période de transition est terminée, les firmes pharmaceutiques peuvent breveter leurs nouveaux produits dans tous les Membres de l'OMC (à l'exception des pays les moins avancés qui profitent de leur période de transition prolongée). On ne sait pas comment cela influera sur la fixation des prix mondiaux et l'accessibilité des nouveaux produits et ni comment, en l'absence d'une pression potentielle de la concurrence, les conditions de fixation des prix observées jusqu'ici sur le marché des antirétroviraux pourront être maintenues.

La Déclaration de Doha et les licences obligatoires

La Déclaration de Doha de 2001 sur l'Accord sur les ADPIC et la santé publique reconnaît le droit pour les pays d'utiliser pleinement les flexibilités ménagées dans l'Accord pour protéger la santé publique et promouvoir l'accès de tous aux médicaments. L'une de ces flexibilités est la possibilité de délivrer une licence obligatoire dans les conditions énoncées à l'article 31 (voir Encadré 4.6). La licence obligatoire permet l'utilisation d'une invention brevetée sans l'autorisation du titulaire du brevet par une tierce partie, par exemple un fabricant de produits génériques. La plupart des législations nationales autorisent aussi les pouvoirs publics à utiliser des inventions brevetées dans l'intérêt public. Dans l'Accord sur les ADPIC, cette utilisation est appelée « utilisation publique à des fins non commerciales ». Des licences obligatoires peuvent être délivrées pour n'importe quel produit pharmaceutique pour des motifs de santé publique. En cas d'urgence nationale, ou d'autres circonstances d'extrême urgence, de pratiques anticoncurrentielles ou « d'utilisation publique à des fins non commerciales », l'Accord sur les ADPIC autorise à délivrer une licence sans avoir à engager – comme cela est le cas autrement – des

DÉCLARATION SUR L'ACCORD SUR LES ADPIC ET LA SANTÉ PUBLIQUE (DÉCLARATION DE DOHA)

Adoptée le 14 novembre 2001

1. Nous reconnaissons la gravité des problèmes de santé publique qui touchent de nombreux pays en développement et pays les moins avancés, en particulier ceux qui résultent du VIH/SIDA, de la tuberculose, du paludisme et d'autres épidémies.
2. Nous soulignons qu'il est nécessaire que l'Accord de l'OMC sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (Accord sur les ADPIC) fasse partie de l'action nationale et internationale plus large visant à remédier à ces problèmes.
3. Nous reconnaissons que la protection de la propriété intellectuelle est importante pour le développement de nouveaux médicaments. Nous reconnaissons aussi les préoccupations concernant ses effets sur les prix.
4. Nous convenons que l'Accord sur les ADPIC n'empêche pas et ne devrait pas empêcher les Membres de prendre des mesures pour protéger la santé publique. En conséquence, tout en réitérant notre attachement à l'Accord sur les ADPIC, nous affirmons que ledit accord peut et devrait être interprété et mis en œuvre d'une manière qui appuie le droit des Membres de l'OMC de protéger la santé publique et, en particulier, de promouvoir l'accès de tous aux médicaments.

A ce sujet, nous réaffirmons le droit des Membres de l'OMC de recourir pleinement aux dispositions de l'Accord sur les ADPIC, qui ménagent une flexibilité à cet effet.

5. En conséquence et compte tenu du paragraphe 4 ci-dessus, tout en maintenant nos engagements dans le cadre de l'Accord sur les ADPIC, nous reconnaissons que ces flexibilités incluent ce qui suit :
 - a) Dans l'application des règles coutumières d'interprétation du droit international public, chaque disposition de l'Accord sur les ADPIC sera lue à la lumière de l'objet et du but de l'Accord tels qu'ils sont exprimés, en particulier, dans ses objectifs et principes.
 - b) Chaque Membre a le droit d'accorder des licences obligatoires et la liberté de déterminer les motifs pour lesquels de telles licences sont accordées.
 - c) Chaque Membre a le droit de déterminer ce qui constitue une situation d'urgence nationale ou d'autres circonstances d'extrême urgence, étant entendu que les crises dans le domaine de la santé publique, y compris celles qui sont liées au VIH/SIDA, à la tuberculose, au paludisme et à d'autres épidémies, peuvent représenter une situation d'urgence nationale ou d'autres circonstances d'extrême urgence.
 - d) L'effet des dispositions de l'Accord sur les ADPIC qui se rapportent à l'épuisement des droits de propriété intellectuelle est de laisser à chaque Membre la liberté d'établir son propre régime en ce qui concerne cet épuisement sans contestation, sous réserve des dispositions en matière de traitement NPF et de traitement national des articles 3 et 4.
6. Nous reconnaissons que les Membres de l'OMC ayant des capacités de fabrication insuffisantes ou n'en disposant pas dans le secteur pharmaceutique pourraient avoir des difficultés à recourir de manière effective aux licences obligatoires dans le cadre de l'Accord sur les ADPIC. Nous donnons pour instruction au Conseil des ADPIC de trouver une solution rapide à ce problème et de faire rapport au Conseil général avant la fin de 2002.
7. Nous réaffirmons l'engagement des pays développés Membres d'offrir des incitations à leurs entreprises et institutions pour promouvoir et encourager le transfert de technologie vers les pays les moins avancés Membres conformément à l'article 66.2. Nous convenons aussi que les pays les moins avancés Membres ne seront pas obligés, en ce qui concerne les produits pharmaceutiques, de mettre en œuvre ou d'appliquer les sections 5 et 7 de la Partie II de l'Accord sur les ADPIC ni de faire respecter les droits que prévoient ces sections jusqu'au 1er janvier 2016, sans préjudice du droit des pays les moins avancés Membres de demander d'autres prorogations des périodes de transition ainsi qu'il est prévu à l'article 66.1 de l'Accord sur les ADPIC. Nous donnons pour instruction au Conseil des ADPIC de prendre les dispositions nécessaires pour donner effet à cela en application de l'article 66.1 de l'Accord sur les ADPIC.

ACCORD SUR LES ASPECTS DES DROITS DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE QUI TOUCHENT AU COMMERCE, ARTICLE 31

Autres utilisations sans autorisation du détenteur du droit

Dans les cas où la législation d'un Membre permet d'autres utilisations de l'objet d'un brevet sans l'autorisation du détenteur du droit, y compris l'utilisation par les pouvoirs publics ou des tiers autorisés par ceux-ci, les dispositions suivantes seront respectées :

- a) l'autorisation de cette utilisation sera examinée sur la base des circonstances qui lui sont propres ;
- b) une telle utilisation pourra n'être permise que si, avant cette utilisation, le candidat utilisateur s'est efforcé d'obtenir l'autorisation du détenteur du droit, suivant des conditions et modalités commerciales raisonnables, et que si ses efforts n'ont pas abouti dans un délai raisonnable. Un Membre pourra déroger à cette prescription dans des situations d'urgence nationale ou d'autres circonstances d'extrême urgence ou en cas d'utilisation publique à des fins non commerciales. Dans des situations d'urgence nationale ou d'autres circonstances d'extrême urgence, le détenteur du droit en sera néanmoins avisé aussitôt qu'il sera raisonnablement possible. En cas d'utilisation publique à des fins non commerciales, lorsque les pouvoirs publics ou l'entreprise contractante, sans faire de recherche de brevet, savent ou ont des raisons démontrables de savoir qu'un brevet valide est ou sera utilisé par les pouvoirs publics ou pour leur compte, le détenteur du droit en sera avisé dans les moindres délais ;
- c) la portée et la durée d'une telle utilisation seront limitées aux fins auxquelles celle-ci a été autorisée, et dans le cas de la technologie des semi-conducteurs ladite utilisation sera uniquement destinée à des fins publiques non commerciales ou à remédier à une pratique dont il a été déterminé, à l'issue d'une procédure judiciaire ou administrative, qu'elle est anticoncurrentielle ;
- d) une telle utilisation sera non exclusive ;
- e) une telle utilisation sera incessible, sauf avec la partie de l'entreprise ou du fonds de commerce qui en a la jouissance ;
- f) toute utilisation de ce genre sera autorisée principalement pour l'approvisionnement du marché intérieur du Membre qui a autorisé cette utilisation ;
- g) l'autorisation d'une telle utilisation sera susceptible d'être rapportée, sous réserve que les intérêts légitimes des personnes ainsi autorisées soient protégés de façon adéquate, si et lorsque les circonstances y ayant conduit cessent d'exister et ne se reproduiront vraisemblablement pas. L'autorité compétente sera habilitée à réexaminer, sur demande motivée, si ces circonstances continuent d'exister ;
- h) le détenteur du droit recevra une rémunération adéquate selon le cas d'espèce, compte tenu de la valeur économique de l'autorisation ;
- i) la validité juridique de toute décision concernant l'autorisation d'une telle utilisation pourra faire l'objet d'une révision judiciaire ou autre révision indépendante par une autorité supérieure distincte de ce Membre ;
- j) toute décision concernant la rémunération prévue en rapport avec une telle utilisation pourra faire l'objet d'une révision judiciaire ou autre révision indépendante par une autorité supérieure distincte de ce Membre ;
- k) les Membres ne sont pas tenus d'appliquer les conditions énoncées aux alinéas b) et f) dans les cas où une telle utilisation est permise pour remédier à une pratique jugée anticoncurrentielle à l'issue d'une procédure judiciaire ou administrative. La nécessité de corriger les pratiques anticoncurrentielles peut être prise en compte dans la détermination de la rémunération dans de tels cas. Les autorités compétentes seront habilitées à refuser de rapporter l'autorisation si et lorsque les circonstances ayant conduit à cette autorisation risquent de se reproduire ;

Note : l'alinéa l) de l'article 31 n'est pas reproduit.

négociations préalables avec le titulaire du brevet. La Déclaration de Doha a confirmé que les Membres de l'OMC, tout en restant liés par les engagements pris au titre de l'Accord sur les ADPIC, avaient le droit d'utiliser pleinement les dispositions de cet Accord ménageant une flexibilité aux fins de protéger la santé publique, y compris le droit d'accorder des licences obligatoires et de déterminer librement les motifs pour lesquels ces licences étaient accordées. Des pays comme la Zambie et le Zimbabwe ont récemment délivré des licences obligatoires et d'autres (comme la Malaisie et l'Indonésie) ont appliqué les dispositions concernant l'utilisation publique. D'autres pays, comme le Brésil (voir Encadré 4.2) et l'Afrique du Sud, ont menacé d'accorder de telles licences pour obtenir des réductions de prix substantielles (58).

Les pays qui possèdent des capacités technologiques et des capacités de fabrication suffisantes peuvent utiliser ces mécanismes pour faire baisser les prix, pour remédier aux pratiques anticoncurrentielles, pour créer une offre durable ou pour d'autres raisons, selon leur législation nationale. Même si une licence obligatoire n'est pas vraiment délivrée, le fait que l'on puisse invoquer le droit d'y recourir renforce le pouvoir de négociation d'un gouvernement. Seul un petit nombre de licences obligatoires ou d'utilisations publiques à des fins non commerciales ont effectivement été autorisées dans les pays en développement. Les firmes pharmaceutiques peuvent considérer le recours à ces mécanismes comme une menace pour leurs intérêts. Toutefois, on dispose de très peu de données concrètes sur la manière dont les licences obligatoires ou la possibilité d'y recourir sont susceptibles d'influer – positivement ou négativement – sur les investissements dans la R&D.

Dans la Déclaration de Doha, il a été reconnu que les pays ayant des capacités de fabrication insuffisantes pourraient avoir des difficultés à recourir de manière effective aux licences obligatoires dans le cadre de l'Accord sur les ADPIC, difficultés qui pourraient prendre plus d'importance après 2005. Ces difficultés sont liées à différentes raisons, mais un obstacle particulier tient au fait que l'article 31.f) restreint le champ d'application de la licence obligatoire, qui doit servir essentiellement à approvisionner le marché intérieur. Il s'ensuit que les pays ayant besoin d'importer des médicaments dans le cadre d'une licence obligatoire pourraient avoir du mal à s'approvisionner, étant donné que les pays producteurs se heurteraient à des limitations à l'exportation. Une décision proposant des mécanismes permettant de contourner cet obstacle a finalement été adoptée dans le cadre de l'OMC, le 30 août 2003, sous la forme d'une dérogation à l'article 31.f) et h) de l'Accord sur les ADPIC. En décembre 2005, il a finalement été convenu de remplacer cette dérogation par un amendement permanent à l'Accord.

Depuis 2003, plusieurs pays développés (dont le Canada, les Pays-Bas, la Norvège, la Suisse et l'Union européenne) ont entrepris de modifier leur législation pour permettre à leurs producteurs d'exporter dans le cadre du régime des licences obligatoires négocié à l'OMC. En 2005, l'Inde a également modifié sa législation pour donner effet à la dérogation. Plusieurs questions ont été soulevées lors de la rédaction de ces lois, notamment en ce qui concerne les procédures, les pays et médicaments couverts et l'approbation des autorités de réglementation.

Les producteurs de médicaments génériques, tant dans les pays développés que dans les pays en développement, font valoir que leur participation à ces arrangements continue à se heurter à des obstacles économiques et procéduraux (59, 60). Bien que leurs modèles commerciaux soient différents, les fabricants de génériques partagent avec les grands laboratoires le souci de servir les intérêts de leurs actionnaires. Le mécanisme ne sera pas utilisé si les incitations financières à la participation sont considérées comme insuffisantes,

eu égard aux risques encourus. Il reste à voir si ce mécanisme est capable de mettre à la disposition des pays en développement dotés de capacités de fabrication inadéquates des quantités suffisantes de médicaments meilleur marché. Jusqu'ici, aucun pays en développement n'a encore cherché à l'utiliser.

4.13 La Déclaration de Doha clarifie le droit qu'ont les gouvernements d'utiliser les licences obligatoires comme moyen de résoudre les conflits qui peuvent exister entre santé publique et propriété intellectuelle, et de déterminer les motifs justifiant cette utilisation. Les pays en développement devraient prévoir, dans leur législation, l'utilisation des dispositions relatives aux licences obligatoires, conformément à l'Accord sur les ADPIC, en tant que moyen de faciliter l'accès à des médicaments meilleur marché par l'importation ou la production locale.

4.14 Les pays développés et d'autres pays dotés de capacités de fabrication et d'exportation devraient prendre les mesures législatives nécessaires pour autoriser le recours aux licences obligatoires pour l'exportation, conformément à l'Accord sur les ADPIC.

4.15 La décision de l'OMC prise le 30 août 2003 au bénéfice des pays ayant une capacité de fabrication insuffisante n'a encore été utilisée par aucun pays importateur. Son efficacité doit être périodiquement examinée et des changements appropriés doivent être envisagés pour parvenir à une solution pratique, si nécessaire.

Politiques des firmes en matière de brevets

Les firmes pharmaceutiques ont un rôle à jouer dans l'adoption de politiques judicieuses en matière de brevets reconnaissant la situation des pays en développement. Du fait que les firmes pharmaceutiques considèrent la protection par brevet comme très importante pour elles sur le plan commercial et sont extrêmement sensibles à tout ce qu'elles perçoivent comme une menace à l'intégrité du système de brevets, elles ont parfois semblé réagir de manière disproportionnée à des faits nouveaux qui avaient très peu d'effets directs sur elles. Tel a été le cas, comme beaucoup l'admettent aujourd'hui, dans la fameuse affaire survenue en Afrique du Sud en 2001, au cours de laquelle 40 firmes pharmaceutiques avaient contesté les clauses d'un projet de loi sud-africain sur les médicaments au motif qu'elles violaient la constitution du pays et qu'elles étaient contraires aux dispositions de l'Accord sur les ADPIC qui avaient été incorporées dans le droit interne sud-africain.

Les politiques des firmes pharmaceutiques en matière de brevets sont généralement liées à des considérations qui touchent à la taille du marché et à la capacité potentielle de réaliser des copies. Souvent, les firmes ne cherchent pas à obtenir ou à faire appliquer des brevets dans les pays où les perspectives de ventes et de profit sont très faibles et où il n'existe pas de réelle protection judiciaire des brevets. Les pays en développement à faible revenu n'apportent qu'une contribution insignifiante aux résultats financiers de ces sociétés. En outre, en application du paragraphe 7 de la Déclaration de Doha, les pays les moins avancés ont été dispensés d'accorder des brevets pharmaceutiques ou de les faire appliquer jusqu'en 2016, de sorte que les firmes pharmaceutiques ne pourraient exercer leurs droits de brevet dans ces pays.

Certaines firmes appliquent maintenant des politiques mondiales en matière de brevets qui visent à répondre aux préoccupations soulevées par la situation des brevets dans les pays en développement. Roche, par exemple, a explicitement déclaré qu'il ne déposerait pas de brevet pour aucun de ses médicaments dans les 50 pays désignés par la CNUCED comme des pays moins

avancés et s'est engagé à ne pas déposer de brevet dans les pays les moins avancés et en Afrique subsaharienne sur les nouveaux médicaments contre le VIH mis au point ou à l'étude (46). De même, Bristol-Myers Squibb s'est engagé à renoncer à toute action en justice contre les sociétés produisant des médicaments génériques contre le VIH/SIDA en Afrique subsaharienne (61).

Même lorsque les firmes pharmaceutiques ont conservé leurs droits de brevet, quelques-unes ont accordé des licences volontaires aux fabricants de génériques des pays en développement pour la production de médicaments essentiels (46, 62, 63). Ainsi par exemple, GlaxoSmithKline a accordé six licences volontaires pour la production d'antirétroviraux en Afrique (cinq en Afrique du Sud et une au Kenya). Toutefois, dans au moins un cas, en Afrique du Sud, l'octroi d'une licence volontaire faisait suite à la détermination de l'existence de pratiques anticoncurrentielles par les autorités chargées de la concurrence, situation dans laquelle l'octroi de licences à d'autres producteurs faisait partie du compromis conclu (58).

Roche a également déclaré qu'il rendrait publique la situation vis-à-vis des brevets des antipaludiques dans les pays les moins avancés et en Afrique subsaharienne. Dans les pays en développement, une telle information peut faciliter l'offre de génériques s'il n'existe pas de protection par brevet. Un certain nombre de pays, d'organisations non gouvernementales et d'organisations internationales acheteuses se sont en effet déclarés préoccupés par le manque de certitude concernant le point de savoir si tel ou tel produit était protégé par un brevet et par la possibilité que cela donne lieu à des actions en justice entravant l'approvisionnement des pays en développement en produits génériques. Le problème est encore compliqué par la multiplicité des brevets existant sur des variantes de certains produits. L'OMS étudie actuellement la possibilité de créer une base de données pour remédier à ce manque d'information. Une publication sur le mode, par exemple, du registre canadien des brevets (qui donne une liste des brevets sur différents médicaments compilée par Health Canada) ou de l'Orange Book de la Food and Drug Administration des Etats-Unis (qui contient des renseignements similaires sur les brevets communiqués à la FDA par les sociétés mais sans que cela fasse l'objet d'une évaluation indépendante) pourrait être très utile pour tous ceux qui s'occupent de l'achat de médicaments dans les pays en développement.

4.16 Les firmes pharmaceutiques devraient adopter et faire appliquer des politiques en matière de brevets facilitant l'accès aux médicaments nécessaires dans les pays en développement. Dans les pays à faible revenu, elles devraient éviter de déposer des brevets ou de les faire appliquer d'une manière susceptible d'entraver l'accès. Les firmes sont également encouragées à accorder des licences volontaires dans les pays en développement lorsque cela peut faciliter l'accès aux médicaments et à accompagner ces licences d'un transfert de technologie.

4.17 Les gouvernements des pays en développement devraient publier des informations complètes et fiables sur les brevets déjà accordés. L'OMS, en coopération avec l'OMPI et d'autres organisations, devrait continuer à travailler à l'établissement d'une base de données sur les brevets afin d'éliminer les obstacles potentiels à la mise à disposition et à l'accès résultant d'une incertitude sur la protection ou l'absence de protection par brevet d'un produit donné dans un pays.

Autres systèmes liés aux brevets

D'autres systèmes liés aux brevets ont été proposés pour promouvoir l'accès aux médicaments. Ce sont par exemple :

- un système fondé sur l'engagement des titulaires de brevets de ne pas faire valoir leurs droits dans certains pays en développement à faible revenu (approche fondée sur les dépôts de brevets étrangers) (64) ;
- les « rachats » de brevets dans les pays en développement (65).

Ces systèmes constituent d'autres manières d'éviter la protection par brevet dans les pays à faible revenu. La première solution fait intervenir une formule assez complexe (dans la pratique sinon dans le principe) pour décider, maladie par maladie, quels sont les pays à faible revenu qui échapperont à la protection par brevet (essentiellement les pays qui représentent collectivement moins de 2% des ventes mondiales). Bien que cette approche puisse être appliquée par les seuls pays développés, elle nécessite une action coordonnée et une modification des règles et de la législation en matière de brevets pour pouvoir être mise en œuvre.

La solution du rachat de brevets tire aussi avantage du fait qu'en raison du faible niveau des ventes effectives dans les pays en développement et de la faible contribution de ces pays aux profits et aux coûts de R&D pour les maladies de types I et II, les brevets peuvent être achetés aux firmes pharmaceutiques par les pouvoirs publics à un prix relativement bas.

Ces deux systèmes reposent sur l'hypothèse qu'en l'absence de brevets, et en dépit des faibles dimensions du marché, les producteurs de génériques pénétreront le marché et y offriront des produits à un prix plus bas que les producteurs de spécialités pharmaceutiques de marque. Mais cela n'est pas nécessairement vrai, en particulier là où il n'existe pas de génériques immédiatement disponibles pour l'importation parce que les produits correspondants sont brevetés dans les pays exportateurs potentiels ou parce que l'on recherche des économies d'échelle dans la production des principes actifs ou des formules concernés. Pour certains produits, la production locale à petite échelle peut être économiquement rentable et se traduire par une offre plus importante à des prix plus bas – mais pour d'autres cela peut ne pas être le cas (66). C'est à ce type de situation, créée par le développement des brevets pharmaceutiques à l'échelle mondiale conformément à l'Accord sur les ADPIC que le Conseil des ADPIC a été chargé de remédier en l'application du paragraphe 6 de la Déclaration de Doha.

Il serait beaucoup plus simple et moins coûteux que davantage de firmes s'engagent à ne pas déposer de brevets dans les pays en développement à faible revenu ou à ne pas faire appliquer les brevets existants. Il serait aussi préférable que ces firmes concèdent des licences volontaires, comme certaines d'entre elles l'ont déjà fait lorsque la production locale était à la fois réalisable et viable. Mais il faudrait pour cela que les firmes et leurs actionnaires aient une vision éclairée de leurs intérêts à long terme. Compter sur les seules décisions de ces firmes ne peut pas fournir une base d'action suffisamment solide et prévisible. La prolongation jusqu'en 2016 de la période de transition pour la reconnaissance et l'application des brevets pharmaceutiques dans les pays les moins avancés, comme convenu par l'OMC à Doha et confirmé ultérieurement par le Conseil général de l'OMC, constitue toutefois un pas important dans cette direction.

L'accès aux technologies de production et la création de capacités de fabrication locales au niveau national ou régional pourrait fournir la solution la plus appropriée. Toutefois, rien n'indique que des efforts réels aient été faits par les pays développés pour s'acquitter de leurs obligations au titre de l'article 66.2 de l'Accord sur les ADPIC, ni pour mettre en œuvre le paragraphe 7 de la Déclaration de Doha (voir Encadré 4.5).

4.18 Les pays développés et l'OMC devraient prendre des mesures pour assurer la mise en œuvre des dispositions de l'article 66.2 de

L'Accord sur les ADPIC et pour rendre effectif le transfert de technologie pour la production de produits pharmaceutiques conformément au paragraphe 7 de la Déclaration de Doha sur l'Accord sur les ADPIC et la santé publique.

Importations parallèles

Dans le contexte des prix différenciés, les règles que les pays appliquent concernant l'importation de produits brevetés fabriqués ailleurs ont une certaine importance. Cette question est liée au principe dit de « l'épuisement du droit » en matière de propriété intellectuelle, qui désigne essentiellement le point exact, dans le processus de vente, à partir duquel les droits du titulaire du brevet sont considérés comme « épuisés ». Lorsque le principe de l'épuisement international des droits est appliqué en droit interne, cela équivaut à autoriser ce que l'on appelle les importations parallèles. Dans la pratique, cela correspond à une situation où, par exemple, un grossiste du pays A propose à un acheteur du pays B un produit breveté dans les deux pays à un prix plus faible que celui auquel ce produit est vendu dans le pays B. Si le pays B autorise les importations parallèles, l'acheteur peut alors importer le produit à un prix inférieur à celui auquel il est vendu localement. Les importations parallèles constituent donc en théorie un moyen de réduire le coût des médicaments lorsqu'il existe d'importants écarts de prix entre deux pays. Toutefois, dans la pratique, l'intérêt qu'elles présentent à cet égard dépend d'un certain nombre de facteurs : encore faut-il que les réductions de prix ainsi obtenues soient répercutées sur les patients plutôt qu'absorbées par la chaîne de distribution.

Dans l'Accord sur les ADPIC, il est dit expressément qu'« aucune disposition du présent Accord ne sera utilisée pour traiter la question de l'épuisement des droits de propriété intellectuelle ». Cela signifie que les pays peuvent choisir ou bien d'autoriser ou bien d'interdire les importations parallèles, selon ce qu'ils estiment préférable, sans craindre d'être traduits devant l'organe de règlement des différends de l'OMC.

En ce qui concerne le commerce parallèle entre les pays développés en tant que groupe et les pays en développement en tant que groupe, tout laisse à penser que les restrictions aux importations parallèles, qui sont prévues dans la législation de la plupart des pays développés, sont bénéfiques en cela qu'elles contribuent à préserver, grâce au cloisonnement des marchés, les systèmes de prix différenciés potentiellement avantageux pour les pays en développement et qu'elles aident à maintenir des prix bas dans ces pays.

Les coûts et avantages du commerce parallèle entre pays en développement ou des importations parallèles réalisées par les pays en développement en provenance des pays développés méritent d'être examinés attentivement. Selon les principes du libre-échange, il semblerait que les restrictions au commerce parallèle devraient être évitées autant que possible. Toutefois, certains pays en développement ont choisi d'appliquer des restrictions aux importations parallèles pour des motifs autres que des considérations de santé publique. Les pays en développement devraient être libres de profiter des avantages offerts par le commerce international.

4.19 La restriction des importations parallèles par les pays développés peut être avantageuse pour les pays en développement en maintenant les prix à un niveau abordable dans ces pays. Les pays en développement devraient conserver la possibilité de bénéficier de systèmes de prix différenciés, et pouvoir recourir à des importations parallèles de médicaments à des prix plus bas.

Protection des données d'essai et exclusivité des données

Le but des prescriptions de l'Accord sur les ADPIC en matière de protection des données est de faire en sorte que la collecte de données pour de nouvelles entités chimiques, qui peut nécessiter des investissements considérables (par exemple s'agissant de données d'essai nécessaires pour obtenir une autorisation de mise sur le marché), soit protégée contre les exploitations commerciales déloyales. L'article pertinent (article 39.3) s'énonce comme suit :

Lorsque qu'ils subordonnent l'approbation de la commercialisation de produits pharmaceutiques ou de produits chimiques pour l'agriculture qui comportent des entités chimiques nouvelles à la communication de données non divulguées résultant d'essais ou d'autres données non divulguées, dont l'établissement demande un effort considérable, les Membres protégeront ces données contre l'exploitation déloyale dans le commerce. En outre, les Membres protégeront ces données contre la divulgation, sauf si cela est nécessaire pour protéger le public, ou à moins que des mesures ne soient prises pour s'assurer que les données sont protégées contre l'exploitation déloyale dans le commerce.

A la différence de ce qui se passe pour les brevets, l'article 39.3 n'exige pas que soient garanties des formes spécifiques de droits. Mais il impose aux Membres de protéger les données d'essai et autres données non divulguées contre l'exploitation déloyale dans le commerce. Il ne crée pas de droits de propriété intellectuelle, ni le droit d'empêcher autrui de s'appuyer sur les données existantes pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché du même produit par un tiers ou d'utiliser lesdites données excepté en cas de pratiques commerciales déloyales.

En résumé, l'Accord sur les ADPIC ne prévoit pas de période de protection des données, ni d'exclusivité des données. Toutefois, certains pays comme les Etats-Unis ont adopté, avant l'Accord sur les ADPIC, un régime *sui generis* prévoyant que, pendant une période de cinq ans à compter de l'autorisation de mise sur le marché, aucune firme ne peut demander l'homologation, par les autorités de réglementation pharmaceutique, d'un produit équivalent sur la base desdites données sans l'autorisation du créateur du produit d'origine. Dans l'Union européenne, la période correspondante atteint maintenant 10 ans, durant lesquels les producteurs de génériques sont autorisés à développer le produit et peuvent présenter une demande d'autorisation de mise sur le marché au bout de 8 ans. Certains pays en développement ont également adopté un tel régime sous une forme ou sous une autre.

Si la durée de validité du brevet est arrivée à expiration ou s'il n'y a pas de brevet sur le produit, ce régime *sui generis* des données d'exclusivité peut, indépendamment de l'existence d'un brevet, retarder l'entrée de fabricants de génériques sur le marché, du fait que les autorités de réglementation ne peuvent pas s'appuyer sur les données existantes pour approuver le produit pendant la période de protection, même s'il est démontré, le cas échéant, que le produit est un bioéquivalent. La seule solution qui reste au fabricant de génériques est de répéter les essais cliniques, ce qui est coûteux et source de gaspillage et pose des problèmes éthiques car cela suppose de refaire des essais sur l'homme pour démontrer une efficacité qui a déjà été prouvée. Ces régimes *sui generis*, qui prévoient une *exclusivité* des données, doivent clairement être distingués de la *protection* des données requise par l'Accord sur les ADPIC.

Selon leurs partisans, les avantages des régimes d'exclusivité des données tiendraient dans une large mesure au fait qu'ils offriraient des incitations supplémentaires aux firmes engagées dans le long et coûteux processus de R&D

pharmaceutique (67). Ils notent que l'exclusivité des données donne aux firmes pharmaceutiques une incitation à étendre l'utilisation originelle du produit (par exemple en visant une population plus large sur le plan géographique ou sur celui des tranches d'âge concernées et en mettant au point de nouvelles indications thérapeutiques) et qu'elle offre aux fabricants du produit d'origine une possibilité supplémentaire d'amortir leurs investissements lorsque les nouvelles autorisations de mise sur le marché interviennent tardivement durant la période de validité du brevet, ce qui fait que la protection conférée continue après que le brevet lui-même est venu à expiration. Ils font aussi valoir que ces régimes profitent aux innovateurs locaux dans les pays en développement. En outre, ils estiment que l'exclusivité des données fournit une incitation aux chercheurs pour trouver de nouvelles utilisations aux produits existants non brevetés (par exemple des formules pédiatriques) et incitent aussi les firmes qui sont à l'origine du produit à introduire ceux-ci dans les pays en développement, ce qu'elles ne feraient pas autrement en raison de concurrence possible des génériques.

Les opposants à ce système notent que, pour les pays en développement, l'exclusivité des données ne présente aucun avantage car elle n'encourage pas la R&D dans ces pays ; par ailleurs, le profit qu'en tirent les firmes productrices elles-mêmes reste mince du fait que le marché potentiel dans la plupart des pays en développement est limité. En outre, l'exclusivité ne se traduit pas concrètement par des incitations supplémentaires à entreprendre des efforts de R&D pour les firmes en général. Les opposants font valoir en outre que le but est de conférer des périodes d'exclusivité supplémentaires aux fabricants du produit d'origine, ce qui retarde d'autant le lancement de produits génériques concurrents et empêche ainsi d'éventuelles réductions du prix des médicaments, le principal résultat étant de ce fait une augmentation globale du coût des soins de santé. Par exemple, le Rapporteur spécial des Nations Unies sur le droit à la santé a évoqué l'augmentation possible du coût des soins de santé en liaison avec l'introduction d'une clause d'exclusivité des données dans le cadre du projet d'accord de libre-échange entre les Etats-Unis et les pays du Pacte andin (68).

Des problèmes particuliers sont posés par l'inclusion de clauses d'exclusivité des données dans le nombre croissant d'accords de commerce bilatéraux et régionaux. La plupart des accords bilatéraux conclus par les Etats-Unis prévoient l'acceptation d'une clause d'exclusivité sur cinq ans comme aux Etats-Unis. Dans l'Accord de libre-échange avec l'Amérique centrale conclu en 2005 (69), cette clause s'applique aussi aux produits homologués dans une autre Partie à l'Accord, c'est-à-dire que l'autorisation de mise sur le marché dans le pays A fait obstacle à l'entrée d'un générique dans le pays B pendant une période de cinq ans. Si le fabricant du produit d'origine demande une autorisation de mise sur le marché dans le pays B pendant ces cinq ans, une nouvelle période de protection des données de cinq ans s'appliquera dans le pays B à compter de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. L'Accord de libre-échange conclu avec l'Amérique centrale prévoit aussi que les Parties doivent accorder une prolongation de la durée du brevet en cas de retard excessif dans l'octroi de celui-ci (par exemple cinq ans à partir du dépôt) ou dans l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.

Dans le contexte de négociations commerciales bilatérales, de nombreuses considérations d'intérêt national entrent en jeu, et les pays peuvent être obligés à renoncer à certaines choses dans un domaine pour obtenir des avantages dans un autre domaine. Dans ces conditions, il est important que l'impact éventuel sur la santé publique des nouvelles mesures de protection de la propriété intellectuelle soit pleinement pris en compte dans les décisions sur la meilleure solution à adopter.

Plusieurs résolutions adoptées par les Etats Membres de l'OMS en 2003 et 2004 ont mis l'accent sur les flexibilités ménagées par l'Accord sur les ADPIC. Dans une résolution de l'Assemblée mondiale de la Santé de 2004, les Etats Membres ont été invités instamment :

... à tenir compte, dans les accords commerciaux bilatéraux, des marges de manœuvre prévues dans l'Accord sur les ADPIC de l'OMC et reconnues par la Déclaration ministérielle de Doha sur l'Accord sur les ADPIC et la santé publique (70).

4.20 Les pays en développement doivent décider, en fonction de leur propre situation, quelles sont les dispositions, conformes à l'Accord sur les ADPIC, les plus profitables pour leur santé publique, en mettant en balance les effets positifs et les effets négatifs. L'adoption de règles de protection des données allant au-delà de ce qui est exigé par l'Accord sur les ADPIC devrait être justifiée au regard de la santé publique. Une telle justification a peu de chances d'exister sur les marchés où le pouvoir d'achat des consommateurs est limité et la capacité d'innovation faible. Par conséquent, les pays en développement ne devraient pas imposer de restrictions à l'utilisation de ces données ou à la possibilité de s'appuyer sur elles d'une manière faisant obstacle à une concurrence loyale ou empêchant de recourir aux flexibilités ménagées par l'Accord sur les ADPIC.

4.21 Dans les négociations commerciales bilatérales, il est important que les gouvernements fassent en sorte que les ministères de la santé soient représentés de manière adéquate, et que les dispositions des textes adoptés respectent les principes de la Déclaration de Doha. Les partenaires devraient étudier attentivement toutes les concessions qu'ils pourraient être amenés à faire au cours de la négociation. Les accords commerciaux bilatéraux ne devraient pas chercher à imposer des protections ADPIC-plus susceptibles de réduire l'accès aux médicaments dans les pays en développement.

Accords internationaux d'achat

Même si les antirétroviraux de première intention sont maintenant disponibles à des prix réduits dans de nombreux pays, l'ampleur de la pandémie de VIH/SIDA et la faiblesse des ressources disponibles dans les pays en développement rendent l'aide internationale très importante pour améliorer l'accessibilité des médicaments. En outre, des arrangements internationaux pour grouper les achats peuvent permettre d'obtenir des réductions de prix supplémentaires grâce à des capacités de négociation accrues et à des économies d'échelle au niveau de la production et de la distribution. Toutefois, les tentatives régionales pour s'unir afin de négocier les prix avec les firmes pharmaceutiques n'ont rencontré jusqu'ici qu'un succès mitigé pour diverses raisons.¹³

Parmi les exemples d'achats groupés, on peut mentionner les achats de vaccins pour les enfants effectués depuis longtemps par l'UNICEF pour le Programme élargi de vaccination et, plus récemment, par l'Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination et le Fonds pour les vaccins. Le dispositif mondial pour l'approvisionnement en médicaments contre la tuberculose, basé à l'OMS, a été créé pour faire face aux difficultés que les pays rencontraient

¹³ Ainsi, par exemple, en juin 2003, l'Organisation panaméricaine de la Santé (OPS) a annoncé que des négociations sur les prix avaient été menées entre des fabricants principalement de génériques et 10 pays d'Amérique latine – l'Argentine, la Bolivie, le Chili, la Colombie, l'Equateur, le Mexique, le Paraguay, le Pérou, l'Uruguay et le Venezuela, bien que l'on ne sache pas très clairement quelle a été l'efficacité à long terme de cet accord.

dans les années 1990 pour trouver et financer un approvisionnement stable en médicaments antituberculeux, difficultés qui entravaient à leur tour le développement de la stratégie antituberculeuse. Un approvisionnement constant et fiable en produits de haute qualité permettra aux gouvernements de développer la stratégie recommandée par l'OMS pour lutter contre la tuberculose.

Des systèmes d'achats globaux et l'encouragement de la production locale de vaccins peuvent avoir des effets puissants sur les prix. Par exemple, il a fallu attendre plus de deux décennies après l'invention du vaccin contre l'hépatite B au début des années 1980 pour qu'un ensemble de facteurs, y compris un accroissement des fonds pour les achats internationaux (qui offrent la possibilité de réaliser des économies d'échelle) et des réductions de prix résultant dans la concurrence entre plusieurs fournisseurs de pays en développement, permettent d'améliorer sensiblement l'offre dans les pays en développement à un prix abordable. Les prix sont tombés de près de US \$18 la dose ou plus à US \$0,30 la dose au cours de cette décennie (71).

D'autres systèmes ne fonctionnent pas sur le principe du groupement, mais consistent à fournir des aides à certains pays pour leur permettre d'acheter, entre autres choses, des médicaments et autres produits de soins. Ainsi, le Fonds mondial de lutte contre le SIDA, la tuberculose et le paludisme fournit des fonds aux pays pour des programmes de prévention et de traitement, mais les modalités d'achats des produits sont laissées à la discrétion des bénéficiaires. Il s'ensuit que les possibilités de réaliser des économies d'échelle et d'obtenir des prix plus bas en négociant avec les fournisseurs ne sont pas toujours pleinement exploitées. L'UNICEF et le Fonds pour les vaccins, en revanche, fonctionnent sur la base d'un groupement des achats qui permet de faire davantage pression sur les fournisseurs.

En fait, le nombre de grands laboratoires produisant des vaccins a fortement diminué ces dernières années, et il ne reste plus actuellement à l'échelle mondiale que quelques firmes poursuivant des travaux de R&D dans ce domaine important pour la santé. Des stratégies d'achat à long terme reconnaissant la nécessité à la fois de stimuler l'introduction de nouveaux produits dont les pays en développement auraient besoin et d'encourager une baisse progressive des prix, ainsi qu'un renforcement de la concurrence seraient nécessaires. Dans un récent rapport du Conseil de l'Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination, le principe suivant a été proposé :

Une stratégie d'achat à long terme devrait viser à soutenir le développement du marché pour les nouveaux produits en offrant des prix de départ récompensant l'innovation et à obtenir au fil du temps des prix plus bas en encourageant l'entrée sur le marché de multiples fournisseurs qualifiés (72).

Une telle approche pourrait aussi comprendre des – ou prendre la forme de – contrats d'achats anticipés pour encourager le développement et la mise sur le marché de vaccins candidats ou de nouveaux médicaments prometteurs.

Un problème récurrent dans ce domaine est la disparité qui existe entre l'estimation de la demande de vaccins ou de traitements sur la base des besoins de santé publique, et la demande effective de ces produits, qui est fonction des fonds réellement disponibles pour les acheter. Cela crée un environnement très incertain pour les fabricants, notamment lorsque des investissements coûteux sont nécessaires pour pouvoir produire à plus grande échelle. Dans ce genre de situation, il devient essentiel de rechercher de meilleurs moyens d'établir des projections réalistes de la demande plusieurs années à l'avance, afin d'avoir davantage de certitudes sur le fait que cette demande se concrétisera effectivement. Là aussi, les contrats d'achats anticipés offrent une possibilité intéressante.

Les gouvernements qui sont en mesure de le faire devraient accroître leur soutien à la politique d'achats coordonnés de produits de prévention et de traitement de l'Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination, du Fonds mondial de lutte contre le SIDA, la tuberculose et le paludisme, et de différents mécanismes multilatéraux pour d'autres produits.

4.22 Les gouvernements et les organisations internationales intéressées devraient promouvoir de nouveaux mécanismes d'achat visant à stimuler l'offre de produits nouveaux à des prix abordables, et à accroître le nombre de fournisseurs afin de créer un environnement plus concurrentiel.

Politiques visant à favoriser la concurrence

Les gouvernements appliquent diverses politiques pour encourager la concurrence afin de faire jouer les forces du marché en faveur des consommateurs ; ce sont par exemple des mesures de réglementation destinées à promouvoir la concurrence ou d'autres moyens visant à obtenir les mêmes résultats. Mais il faut reconnaître que l'application de telles mesures, comme cela se fait dans les pays développés, est difficile dans de nombreux pays en développement compte tenu de leur stade de développement institutionnel.

Il peut exister des tensions entre les politiques visant à promouvoir le développement industriel, par exemple dans l'industrie pharmaceutique, et la promotion de la santé publique, et ce aussi bien dans les pays en développement que dans les pays développés. Il faut réfléchir soigneusement à la manière de résoudre ces tensions en termes de politique générale pour parvenir à un équilibre approprié.

Les pouvoirs publics ont à leur disposition un certain nombre de leviers politiques qu'ils peuvent utiliser pour rendre le marché des médicaments et autres produits de soins plus concurrentiel ; ils peuvent par exemple encourager la concurrence au niveau de l'offre et de la distribution des produits pour améliorer l'efficacité, faire baisser les prix et apporter davantage de bien-être aux consommateurs. Aux Etats-Unis, la Commission du Commerce fédéral a joué un rôle important dans les efforts visant à trouver un équilibre entre les droits de propriété intellectuelle et la politique de la concurrence dans l'intérêt des consommateurs (73, 74).

Des mesures de politique générale très élaborées ont été conçues pour promouvoir la concurrence et sanctionner les comportements anticoncurrentiels. Par exemple, les politiques antitrust ont traditionnellement été utilisées pour obliger les firmes réalisant des fusions à se séparer de certains de leurs droits de propriété intellectuelle afin qu'elles ne disposent pas d'un pouvoir excessif sur le marché. Il existe aussi des mesures de politique générale telles que les licences obligatoires qui peuvent être utilisées pour remédier aux comportements anticoncurrentiels (57).

Des politiques de concurrence efficaces sont aussi importantes dans les pays en développement, mais elles se heurtent à divers obstacles du fait que beaucoup de pays en développement n'ont pas de lois sur la concurrence, ou que les régimes existants ne sont pas appliqués de manière adéquate. Il ne nous appartient pas ici d'examiner tous les aspects de la politique de concurrence. Néanmoins, il existe un certain nombre de mesures spécifiques que les pays en développement peuvent prendre en ce qui concerne les médicaments et autres produits de soins.

4.23 Les pays en développement devraient adopter et mettre en œuvre efficacement des politiques de concurrence et appliquer les

mesures autorisées par l'Accord sur les ADPIC en la matière afin de prévenir ou de corriger les pratiques anticoncurrentielles concernant l'utilisation des brevets sur les médicaments.

Faciliter l'entrée de produits génériques concurrents à l'expiration des brevets

Faciliter l'entrée de produits génériques concurrents à l'expiration d'un brevet est l'un des moyens de faire potentiellement baisser les prix des médicaments et autres produits de soins. Les pays peuvent recourir à un certain nombre de mesures ou d'exceptions en matière de droits de propriété intellectuelle, en conformité avec l'Accord sur les ADPIC, pour faciliter une entrée rapide sur le marché de produits génériques après que les brevets sur les produits de marque sont arrivés à expiration. Une mesure importante est une disposition qui existe dans la législation de la plupart des pays (et qui est généralement connue sous le nom d'exception « d'exploitation rapide ») ; elle permet aux producteurs potentiels de produits génériques de se servir d'un produit breveté pendant la durée de la validité du brevet aux fins d'obtenir l'homologation de leurs produits par les autorités chargées de la réglementation dès que le brevet arrive à expiration. L'exception « d'exploitation rapide »¹⁴ constitue, avec les importations parallèles et les licences obligatoires, l'une des flexibilités ménagées par l'Accord sur les ADPIC en vue de parvenir à l'équilibre entre les intérêts privés et les intérêts publics, préconisé aux articles 7 et 8 de l'Accord.

Cette politique a été utilisée avec un grand succès aux Etats-Unis et dans d'autres pays pour faciliter l'entrée des génériques sur le marché dès que le brevet arrive à expiration. Elle a récemment été introduite dans l'Union européenne. Aux Etats-Unis, la part des génériques sur le marché des médicaments (en volume de prescriptions) est passée de 19% à plus de 50% depuis que cette disposition a été adoptée en 1984 dans le cadre de la Loi Hatch-Waxman. L'exemple des Etats-Unis montre qu'en particulier, lorsque plusieurs fabricants de génériques sont en concurrence, ce système entraîne une baisse très importante des prix à l'expiration du brevet (75). Mais cela peut dépendre de la taille du marché (76). Dans les pays en développement où le marché est limité, ce mécanisme peut ne pas être aussi efficace pour faire baisser sensiblement les prix et il faut donc le compléter par d'autres mesures, notamment des mesures de promotion de la concurrence des génériques et de réglementation des prix.

Dans certains pays, les firmes (aussi bien le fabricant du produit d'origine que les producteurs de génériques) peuvent chercher à différencier leur produit original dont le brevet a expiré ou générique par une action de valorisation de la marque ou une promotion commerciale afin d'obtenir des prix plus élevés. Même si les consommateurs peuvent préférer acheter un produit alimentaire de marque plus cher que son équivalent moins coûteux, vendu sous le label du supermarché pour des raisons tant rationnelles qu'irrationnelles, il n'y a aucune raison d'adopter la même attitude s'agissant de l'achat d'un médicament si le générique et le produit de marque ont tous deux reçu l'autorisation de mise sur le marché des autorités sanitaires. Plusieurs pays développés ont adopté des politiques permettant aux médecins de prescrire des

¹⁴ Dans son rapport sur l'affaire Canada – protection conférée par un brevet pour les produits pharmaceutiques, le Groupe spécial de l'OMC a estimé que l'article 55.2(1) de la loi canadienne sur les brevets autorisant une exploitation rapide aux fins de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché pour les produits pharmaceutiques n'était pas incompatible avec l'Accord sur les ADPIC, mais que l'article 55.2(2) de cette même loi autorisant la fabrication et le stockage d'articles destinés à la vente aussitôt après la date d'expiration du brevet n'était pas compatible avec l'Accord (86).

médicaments sous leur appellation générique ou aux pharmaciens de remplacer les médicaments de marque prescrits par les médecins par des génériques homologués. Une solution à ce problème consiste à adopter une législation appropriée en matière de prescription, et à informer les pharmaciens, les médecins et les patients eux-mêmes sur l'existence à la fois de produits de marque et de produits génériques et sur leurs prix respectifs (77).

4.24 Les pays devraient prévoir, dans leur législation nationale, des mesures visant à encourager l'entrée sur le marché de produits génériques à l'expiration des brevets telles qu'une exception « d'exploitation rapide » ou, plus généralement, adopter des politiques encourageant une plus grande concurrence entre les génériques, qu'ils soient vendus ou non sous la marque du fabricant, en tant que moyen efficace d'améliorer l'accès en rendant les médicaments plus abordables. Aucune restriction ne devrait être introduite à l'utilisation de noms génériques.

4.25 Les pays en développement devraient adopter ou appliquer de manière efficace des politiques de promotion de la concurrence afin de prévenir les pratiques anticoncurrentielles ou d'y remédier pour ce qui est de l'utilisation des brevets sur les médicaments, y compris en recourant aux mesures propices à la concurrence existant dans le cadre du droit de la propriété intellectuelle.

4.26 Les accords commerciaux bilatéraux ne devraient pas chercher à instituer une protection ADPIC-plus d'une manière susceptible de réduire l'accès aux médicaments dans les pays en développement.

Innovation incrémentale

L'innovation dite « incrémentale » résultant d'une démarche progressive peut jouer un rôle important dans la mise au point de produits améliorés répondant aux besoins en matière de santé publique. Par exemple, le fait d'améliorer la sécurité d'un produit ou d'un vaccin, d'en simplifier l'administration ou d'améliorer l'efficacité avec laquelle il peut être fabriqué peut avoir des répercussions importantes sur les résultats cliniques et l'acceptabilité et rendre le prix plus abordable. Beaucoup des modifications nécessaires pour mieux adapter les interventions existantes aux besoins des populations les plus pauvres sont à caractère « incrémental ». En outre, du fait que les patients ne réagissent pas de manière identique à un même produit, de légères variations entre les produits peuvent se traduire par des bénéfices thérapeutiques considérables pour certains groupes particuliers de patients. On a aussi fait valoir que l'innovation incrémentale, qui consiste en de petites améliorations successives, constitue la base même du progrès thérapeutique dans l'industrie pharmaceutique comme elle l'est, du reste, dans d'autres branches industrielles.

Le premier médicament mis au point dans une catégorie donnée (par exemple un antibiotique ou un antirétroviral), qui est souvent considéré comme une grande découverte, ne s'avère généralement pas être à long terme le meilleur dans sa catégorie. Ainsi, par exemple, des améliorations de l'efficacité de certains antibiotiques comme la pénicilline ont été obtenues en modifiant le sel ou l'ester de la molécule découverte à l'origine. De telles modifications ont aussi contribué à la mise au point de nouveaux antibiotiques pour lutter contre le problème de la résistance aux médicaments plus anciens. Dans le cas du VIH/SIDA, le médicament original, l'AZT, est rapidement devenu résistant à un certain nombre de clades. De petites modifications apportées à la structure chimique de cette famille d'antirétroviraux ont permis

de mettre sur le marché plus de 20 médicaments nouveaux qui, utilisés en association, jouent un rôle central dans la prévention de l'évolution vers un SIDA déclaré (78).

La mise au point de nouvelles formes galéniques d'un produit original en retardant ou au contraire en prolongeant la libération de la substance active contenue dans une gélule ou un comprimé a permis d'offrir de nombreux traitements nouveaux réduisant les effets secondaires ou améliorant l'observance. Un exemple particulièrement représentatif dans ce contexte est la mise au point par Ranbaxy, en Inde, d'une nouvelle formule à libération progressive de la Ciprofloxacine, un médicament antibactérien initialement commercialisé par Bayer en Allemagne.

Beaucoup des modifications nécessaires pour mieux adapter les interventions existantes aux besoins des populations les plus pauvres ne sont souvent que des innovations incrémentales. Par exemple, l'utilisation d'une association de produits pour le traitement de maladies infectieuses comme le paludisme, le VIH/SIDA et la tuberculose est un élément essentiel du succès thérapeutique. Si l'on simplifie l'administration d'un vaccin en mettant au point des procédés innovants, celui-ci devient plus facile et moins coûteux à utiliser pour réaliser des programmes de vaccination de masse.

L'innovation incrémentale, en améliorant l'efficacité avec laquelle un médicament peut être fabriqué, peut réduire le coût de production et avoir ainsi un impact important sur l'accessibilité financière et l'acceptabilité du traitement.

De telles innovations incrémentales peuvent être ou non brevetables selon qu'elles impliquent ou non une activité inventive.

D'un autre côté, certaines études tendent à démontrer que de nombreux médicaments nouveaux n'offrent que peu ou pas d'avantages par rapport aux médicaments existants. Par exemple, la conclusion d'une étude canadienne récente a été qu'en Colombie britannique, 80% de l'augmentation des dépenses pharmaceutiques entre 1996 et 2003 s'expliquaient par l'utilisation de nouveaux médicaments brevetés qui n'offraient pas de véritables améliorations par rapport à d'autres produits identiques moins coûteux mis sur le marché avant 1990 (79, 80).

Bien qu'elle soit difficile à distinguer dans la pratique de l'innovation incrémentale, la perpétuation des brevets appelée aussi « evergreening » en diffère à maints égards. Dans son sens habituel, cette « perpétuation » désigne la situation dans laquelle, en l'absence de toute nouvelle avancée thérapeutique apparente, les titulaires de brevets utilisent différentes stratégies pour prolonger la durée de leur exclusivité au-delà des 20 années de validité du brevet. Le Président Bush, en 2002, en a donné une définition pratique tout en annonçant des réformes en réaction à un rapport de la Commission fédérale du Commerce (73) sur les retards de l'entrée des produits génériques sur le marché.

La Commission fédérale du Commerce a découvert que certains fabricants de médicaments de marque pourraient avoir manipulé la loi afin de retarder l'homologation de produits génériques concurrents. Lorsqu'un brevet de médicaments est sur le point d'arriver à expiration, certaines firmes utilisent une méthode qui consiste à déposer un nouveau brevet de marque sur une caractéristique mineure du produit, comme la couleur du flacon de médicaments ou une association particulière d'ingrédients sans rapport avec l'efficacité du produit ... Entre-temps, le médicament générique moins cher est écarté du marché ... Ce n'est pas la manière dont le Congrès entend faire appliquer la loi. Aujourd'hui, je vais prendre des mesures pour combler ces lacunes, pour promouvoir une concurrence loyale et pour réduire le coût des médicaments vendus sur ordonnance aux Etats-Unis ...

Les mesures que nous prendrons aujourd'hui ne porteront pas atteinte à la protection par brevet. Bien au contraire, nous ferons respecter l'objectif initial d'une bonne loi. Notre message aux fabricants de produits de marque est clair : vous avez droit à une juste récompense pour vos travaux de recherche et de développement, mais vous n'avez pas le droit de tenir abusivement les médicaments génériques à l'écart du marché (81).

La perpétuation des brevets peut prendre diverses formes, mais, en général, comme l'a noté le Président Bush, elle se produit lorsque des firmes déposent et obtiennent, après le brevet original, des brevets sur d'autres aspects du même composé ou sur des reformulations du composé original, alors que l'on peut considérer qu'il s'agit d'innovations qui ne présentent pas de valeur thérapeutique supplémentaire, mais qui sont néanmoins brevetables. Par exemple, les stratégies appliquées consistent à proposer une forme galénique différente pour un même produit (des gélules plutôt que des comprimés) ou encore des sels, des esters ou des cristaux (polymorphes) du même produit, ou à introduire d'autres modifications dépendant de l'ingéniosité des formulateurs et des juristes. On retrouve ces types de stratégies dans pratiquement tous les pays, notamment pour les produits lucratifs (voir Encadré 4.7) (82, 83).

Lorsqu'il existe un lien entre le système de brevets et les procédures d'homologation de nouveaux médicaments (comme par exemple aux Etats-Unis et au Canada), la politique suivie prend un tour particulier. Aux Etats-Unis, par exemple, la Commission fédérale du Commerce a répertorié un certain nombre de cas dans lesquels l'entrée sur le marché de produits génériques avait été retardée jusqu'à cinq ans par des reports successifs allant jusqu'à 30 mois de l'homologation d'un générique qui concurrençait un produit de marque (voir Encadré 4.7). Ces reports étaient automatiquement prévus par la loi des Etats-Unis si le détenteur d'une marque engageait une action contre le fabricant de génériques pour atteinte à ses droits, jusqu'à ce que les changements annoncés par le Président Bush aient réduit le nombre de reports à un seul.

Ces liens viennent essentiellement compléter le système de brevets, mais ils modifient la manière dont ce système fonctionne pour les produits pharmaceutiques.¹⁵ Cependant, les décisions finales concernant la validité du brevet et les atteintes aux droits de brevets appartiennent aux tribunaux. Cela veut dire que toute réforme visant à s'attaquer à la pratique de la perpétuation des brevets nécessite que des mesures soient prises pour réduire la probabilité que de tels brevets soient accordés ou, s'ils le sont, qu'ils soient défendus par les tribunaux.

Bien que certaines formes d'innovation incrémentales puissent être intéressantes en termes de bénéfices pour les patients, ainsi que nous l'avons vu plus haut, les pays en développement confrontés à la réalité de l'Accord sur les ADPIC doivent étudier comment leur propre législation en matière de brevets pourrait permettre de régler ce problème. Les brevets concédés sur des innovations mineures sont souvent utilisés de manière agressive par certains titulaires pour retarder ou bloquer la concurrence des produits génériques. Les petites et moyennes entreprises productrices de génériques dans les pays en développement, en particulier, sont généralement dans l'incapacité de faire

¹⁵ En conséquence, tant au Canada qu'aux Etats-Unis, il continue à exister des dispositions aux termes desquelles un fabricant d'un produit de marque peut faire reporter l'entrée sur un marché d'un produit générique quelle que soit la valeur des arguments du fabricant de génériques montrant qu'il ne porte pas atteinte aux droits de brevets (ce que seuls les tribunaux sont habilités à décider). Dans la pratique, ces types de règles confèrent des périodes additionnelles d'exclusivité offertes par l'autorité chargée de la réglementation plutôt que par le système de brevets lui-même.

ENCADRÉ 4.7

LA PERPÉTUATION DES BREVETS AUX ETATS-UNIS

En décembre 1992, la Food and Drug Administration des Etats-Unis (FDA) a approuvé le Paxil (chlorhydrate de paroxétine) pour le traitement des dépressions et des troubles associés. Au moment de l'homologation de ce produit, le brevet original pour la paroxétine (4 007 196) était arrivé à expiration. GlaxoSmithKline (GSK) a déposé auprès de la Food and Drug Administration un brevet pour le chlorhydrate de paroxétine semi-hydraté (4 721 723) qui était la forme approuvée par la FDA et commercialisée par GSK.

Le 31 mars 1998, Apotex Corporation a déposé auprès de la FDA une demande de brevet pour le chlorhydrate de paroxétine anhydre, une forme différente de la molécule de chlorhydrate de paroxétine. Apotex a certifié, comme l'exigeaient les procédures de la FDA, qu'il ne portait pas atteinte aux droits de GSK, qui détenait alors l'unique brevet déposé auprès de la FDA. Toutefois, GSK a intenté une action en justice contre Apotex pour atteinte à ses droits, ce qui a automatiquement entraîné un retard de 30 mois dans l'homologation par la FDA de la version générique, du fait que la version proposée par Apotex allait contenir une certaine proportion du produit semi-hydraté breveté. Par la suite, GSK a déposé auprès de la FDA neuf brevets supplémentaires sur le produit, y compris des brevets sur de nouvelles utilisations, sur différentes formes du chlorhydrate de paroxétine et sur la formulation commerciale, et a engagé quatre actions en justice additionnelles. Ces actions ont entraîné cinq délais de 30 mois se chevauchant, ce qui a empêché la FDA d'approuver la demande d'Apotex pendant plus de 65 mois. Au cours de la deuxième période de report, GSK a touché en l'espace d'une seule année plus de US \$1 milliard provenant des ventes nettes de Paxil.

Le 4 mars 2003, un juge fédéral de la District Court du District nord de l'Illinois a jugé que le brevet de GSK sur le chlorhydrate de paroxétine semi-hydraté (4 721 723) était effectivement valide, mais que le produit d'Apotex ne lui portait pas atteinte. Bien que le juge ait estimé qu'il était probable que le produit d'Apotex contiendrait une certaine proportion de chlorhydrate de paroxétine semi-hydraté, il a jugé que GSK n'avait pas démontré que cette proportion était suffisante pour corroborer une accusation d'atteinte à ses droits et qu'en conséquence, le produit d'Apotex ne tombait pas sous le coup de la plainte déposée. GSK a entrepris de faire appel de cette décision.

Le dernier report de 30 mois dans l'approbation de la FDA a pris fin le 19 septembre 2003, après quoi Apotex, fort de la décision rendue par la District Court, a commencé à commercialiser son produit générique moins cher à base de chlorhydrate de paroxétine en septembre 2003, soit cinq ans et demi après le dépôt de sa demande auprès de la FDA. De nouveaux procès en appel ont eu lieu en 2004 et en 2005. Finalement, la Cour d'appel a infirmé la décision de la District Court sur tous les points : elle a estimé que le produit d'Apotex tombait bel et bien sous le coup de la plainte déposée par GSK, mais que cette plainte était néanmoins irrecevable.

Source : références (73, 85).

face à des actions en justice longues et coûteuses et choisissent d'éviter de travailler dans des domaines pouvant donner lieu à des litiges. Le résultat peut être une réduction ou une suppression de la concurrence et, dans certains cas, des prix plus élevés à payer pour les patients.

Les pays peuvent adopter une législation et des principes directeurs exigeant un certain degré d'activité inventive pour l'octroi d'un brevet, ce qui empêcherait les pratiques de perpétuation des brevets existants. L'Accord sur les ADPIC laisse les Membres de l'OMC libres de déterminer le niveau d'activité inventive requis. Dans sa loi de 2005 sur les brevets, l'Inde a cherché à rendre non brevetables :

d. la simple découverte d'une nouvelle forme d'une substance connue qui ne se traduit pas par une amélioration de l'efficacité connue de cette substance ou la simple découverte d'une propriété nouvelle, ou d'une nouvelle utilisation d'une substance connue, ou la simple utilisation d'un procédé, d'une machine ou d'un dispositif connus, à moins que cette dernière ne débouche sur un nouveau produit ou n'emploie au moins un nouveau réactif.

Explication. Aux fins de la présente clause, les sels, esters, éthers, polymorphes, métabolites, formes pures, taille de particules, isomères, mélange d'isomères, complexes, associations ou autres dérivés d'une substance connue sont réputés être la même substance ... (84).

L'idée est ici d'exclure de la brevetabilité de simples variations autour d'un médicament connu, en les traitant toutes comme une seule et même substance, excepté lorsqu'il peut être démontré que la variante du médicament a une efficacité supérieure. En ce sens, la législation essaie d'établir une distinction juridique entre la perpétuation des brevets (qui n'entraîne aucun bénéfice thérapeutique supplémentaire) et les innovations incrémentales (qui peuvent en comporter).

Sur le plan pratique, un point fondamental est que, au moment du dépôt du brevet, on peut ne savoir que très peu de choses sur l'efficacité et les autres caractéristiques, notamment s'il s'agit d'améliorations incrémentales, du médicament breveté. En outre, étant donné que les compétences des examinateurs de brevets peuvent être très variables, il est difficile d'avoir des décisions cohérentes et appropriées sur les revendications d'efficacité, notamment lorsque les demandes de brevet précèdent, comme cela est généralement le cas, les essais cliniques qui vont notamment déterminer l'efficacité et les autres caractéristiques du produit. C'est là une situation dans laquelle les autorités chargées de délivrer le brevet auraient intérêt à consulter les responsables sanitaires au cours du processus d'examen, pour aider à déterminer si les critères de la brevetabilité sont réunis.¹⁶

Faire le départ entre les innovations incrémentales qui débouchent sur de véritables améliorations cliniques, des avantages thérapeutiques ou des progrès sur le plan de la fabrication et celles qui n'apportent aucun véritable bénéfice thérapeutique n'est pas chose facile. Mais cela est capital pour éviter que les brevets ne soient utilisés pour faire obstacle à une concurrence légitime.

4.27 Les gouvernements devraient prendre des mesures pour éviter que ne soient élevés des obstacles à la concurrence légitime en étudiant la possibilité d'élaborer des principes directeurs à l'intention des examinateurs de brevet sur la manière d'appliquer correctement les critères de la brevetabilité et, le cas échéant, en envisageant de modifier leur législation nationale en matière de brevets.

Références

1. Résolution WHA55.14. Assurer l'accès aux médicaments essentiels. In: *Cinquante-cinquième Assemblée mondiale de la Santé. Genève, 13–18 mai 2002. Volume 1 : Résolutions et décisions.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002 (WHA55/2002/REC/1).
2. *Trends in annual age-adjusted rate of death due to HIV Disease, USA, 1987–2002.* Atlanta, Géorgie (Etats-Unis d'Amérique), Centers for Disease Control and Prevention (Centres de Lutte contre la Maladie), 2005 (<http://www.cdc.gov/hiv/graphics/images/l285/l285-14.htm>, consulté le 7 novembre 2005).
3. ONUSIDA. (<http://www.unaids.org>, consulté le 11 novembre 2005).
4. Ministerio Da Saude, Brazil. *Boletim Epidemiologico AIDS*, ANO XVII n1-1a52, 2003.
5. *The right to the highest attainable standard of health. Committee on Economic, Social and Cultural Rights. General comment No 14* (<http://www.ohchr.org/english/bodies/cescr/comments.htm>, consulté le 25 janvier 2006).

¹⁶ Comme cela se fait par exemple au Brésil.

6. *Commission des déterminants sociaux de la santé*. Genève, Organisation mondiale de la Santé (http://www.who.int/social_determinants/fr/index.html, consulté le 7 novembre 2005).
7. Rodriguez WR et al. A microchip CD4 counting method for HIV monitoring in resource-poor settings. *PLoS Medicine*, 2005, 2(7): e182.
8. Le H. *Vietnam medic makes DIY endoscope*. BBC News, 22 août 2005 (<http://news.bbc.co.uk/1/hi/technology/4145984.stm>, consulté le 7 novembre 2005).
9. Thankappan J. Some health implications of globalization in Kerala, India. *Bulletin of the World Health Organization*, 2001, 79: 892–893.
10. *India, raising the sights: better health systems for India's poor*. Washington, D. C., Banque mondiale, 2001 ([http://lnweb18.worldbank.org/sar/sa.nsf/Attachments/rprt/\\$File/INhlth.pdf](http://lnweb18.worldbank.org/sar/sa.nsf/Attachments/rprt/$File/INhlth.pdf), consulté le 11 novembre 2005).
11. Spiegel J, Yassi A. Lessons from the margins of globalization: appreciating the Cuban health paradox. *Journal of Health Policy*, 2004, 25(1):85–109.
12. *Déclaration d'Alma Ata*. Conférence internationale sur les soins de santé primaires, Alma-Ata, 6–12 septembre 1978.
13. *Strengthening health systems: the role and promise of policy and systems research*. Genève, Alliance for Health Policy and Systems Research, 2004 (http://www.alliance-hpsr.org/jahia/webdav/site/myjahiasite/shared/documents/Strengthening_complet.pdf, consulté le 9 novembre 2005).
14. Brorchert M, Haines A, Kuruvilla S. Bridging the implementation gap between knowledge and action for health [Comblent le fossé entre les connaissances théoriques et leur mise en pratique dans le domaine sanitaire]. *Bulletin of the World Health Organization*, 2004, 82:724-732 (résumé en français).
15. Xu K et al. Household catastrophic health expenditure: a multicountry analysis. *Lancet* 2003, 362[9178]:111–117.
16. Mexico statement on health research: knowledge for better health–strengthening health systems. In: *Ministerial summit on health research*, Mexico City, 16–20 novembre 2004.
17. Résolution WHA58.34. Sommet ministériel sur la recherche en santé. In: *Cinquante-huitième Assemblée mondiale de la Santé*. Genève, 16–25 mai 2005. *Volume 1. Résolutions et décisions*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005 (WHA58/2005/REC/1).
18. *Rapport sur l'épidémie mondiale de SIDA 2004 : 4ème rapport mondial*. Genève : gramme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA (ONUSIDA) 2004. (<http://www.unaids.org/bangkok2004/report.html>, consulté le 7 novembre 2005).
19. Kegels G, Marchal B. Health workforce imbalances in times of globalization. *International Journal of Health Planning and Management*, 2003, 18[1]:89–101.
20. Hagopian A et al. The migration of physicians from sub-Saharan Africa to the United States of America: measures of the African brain drain. *Human Resources for Health*, 2004, 2:17.
21. Gore Saravia N, Miranda JF. Plumbing the brain drain [Endiguer la fuite des cerveaux]. *Bulletin of the World Health Organization*, 2004, 82(8):608-615 (résumé en français).
22. *The JLI Strategy report: human resources for health, overcoming the crisis*. Cambridge, Massachusetts (Etats-Unis d'Amérique), L'Initiative pour Apprendre Ensemble, 2004 (<http://www.globalhealthtrust.org/Report.html>, consulté le 7 novembre 2005).
23. Johnson J. *Tackling international health worker recruitment*. British Medical Association, id21 insights communicating development research, 2004

- (<http://www.id21.org/insights/insights-h07/insights-iss07-art04.html>, consulté le 7 novembre 2005).
24. *Médecine traditionnelle*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (Aide-mémoire N° 134, révisé mai 2003) (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/fr/>, consulté le 7 novembre 2005).
 25. Matomela N. *Recognition for traditional healers*. South Africa Info. 15 septembre 2004 (http://www.southafrica.info/ess_info/sa_glance/health/traditional-healersbill.htm, consulté le 7 novembre 2005).
 26. Portillo Z. *Peru acts to integrate traditional and modern medicine*. SciDev.Net, 29 juin 2005 (<http://www.scidev.net/dossiers/index.cfm?fuseaction=dossierReadItem&type=1&itemid=2192&language=1&dossier=7>, consulté le 7 novembre 2005).
 27. Lignes directrices concernant les critères d'homologation des médicaments multisources (génériques) en vue d'établir leur interchangeabilité. In: *Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. Trente-quatrième rapport*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1996, annexe 9: 121-164 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 863).
 28. *Guide pour l'élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2000 (WHO/EDM/QSM/99.1).
 29. *Eleventh International Conference of Drug Regulatory Authorities: progress report and recommendations*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004 (http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/ICDRA11_recommendations.pdf, consulté le 24 janvier 2006).
 30. WHO quality assurance of medicines. (<http://www.who.int/medicines/services/counterfeit/overview/en/index.html>, consulté le 8 novembre 2005).
 31. *Selon l'OMS, c'est l'expérience qui permettra de progresser vers l'accès universel à la prévention et au traitement du VIH/SIDA*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005 (<http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2005/np18/fr>, consulté le 7 novembre 2005).
 32. *Antiretroviral therapy in primary health care: experience of the Chiradzulu programme in Malawi*. Genève, Médecins sans Frontières et le Ministère de la Santé et de la Population du Malawi, 2004 (http://www.sahims.net/doclibrary/2005/03_march/24/PERSPECTIVES%20AND%20PRACTICE%20IN%20ANTIRETROVIRAL%20TREATMENT.pdf, consulté le 8 juillet 2005).
 33. *R&D system is failing to meet health needs in developing countries*. Genève, Médecins sans Frontières briefing note, novembre 2005 (<http://www.accessmed-msf.org/documents/MexicoR&Dbriefing.pdf>, consulté le 7 novembre 2005).
 34. *Ulcère de Buruli (infection à Mycobacterium ulcerans)*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2001 (Aide-mémoire N° 199, Révision : septembre 2005) (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs199/fr>, consulté le 7 novembre 2005).
 35. *Solutions to improve health in the developing world*. Grand challenges for global health, 27 juin 2005 (<http://www.grandchallengesgh.org/ArDisplay.aspx?ID=164&SecID=302>, consulté le 7 novembre 2005).
 36. *About SSI*. Sustainable Science Institute, 2005 (<http://www.ssilink.org/ambatt.html>, consulté le 7 novembre 2005).
 37. Harrison PF, Rosenfield A, et al. *Committee on contraceptive research and development*. Washington, D. C., Division of Health Sciences Policy, Institute of Medicine, National Academies Press, 1996.
 38. Baracarolo J, Teixeira P, Vittoria MA. Antiretroviral treatment in resource-poor settings: the Brazilian experience. *AIDS*, 2004, 18[3]:S5-S7.
 39. Lichtenberg FR. Are the benefits of newer drugs worth their cost? Evidence from the 1996 MEPS. *Health Affairs*, 2001, 20[5]:241-251.

40. *The world medicines situation*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004 (document WHO/EDM/PAR/2004.5).
41. *Brésil. Aide-mémoire*. Genève, ONUSIDA, 2005 (http://data.unaids.org/publications/fact-sheets04/fs_brazil_24jul05_fr.pdf, consulté le 11 novembre 2005).
42. t'Hoën E, Moon S. *Pills and pocketbooks: equity pricing of essential medicines*. Genève, Médecins sans Frontières et Drugs for Neglected Diseases working group, 2001 (<http://www.accessmed-msf.org/upload/ReportsandPublications/20920021811218/4-5.pdf>, consulté le 7 novembre 2005).
43. Scherer FM, Watal J. *Options post-ADPIC pour l'accès aux médicaments brevetés dans les pays en développement*. Commission Macroéconomie et Santé (http://www3.who.int/whosis/cmh/cmh_report/report.cfm?path=cmh,cmh_report&language=french, consulté le 7 novembre 2005).
44. *Accelerated Access Initiative (AAI) fact sheet*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005 (http://www.who.int/3by5/factsheet_AAI.pdf, consulté le 24 janvier 2006).
45. Abbot Laboratories, 2005 (www.abbott.com, consulté le 7 novembre 2005).
46. Roche-HIV, 2005 (www. Roche-hiv.com, consulté le 7 novembre 2005).
47. GlaxoSmithKline, 2005 (www.gsk.com, consulté le 7 novembre 2005).
48. *Untangling the web of price reductions: a pricing guide for the purchase of ARVs for developing countries, 8th edition*. Genève, Médecins sans Frontières, juin 2005.
49. Caines K, Lush L. *Impact of public-private partnerships addressing access to pharmaceuticals in selected low and middle income countries: a synthesis report from studies in Botswana, Sri Lanka, Uganda and Zambia*. Initiative on Public-Private Partnerships for Health, octobre 2004 (<http://www.ippph.org/index.cfm?page=/ippph/publications&thechoice=retrieve&docno=101>, consulté le 7 novembre 2005).
50. Gilmartin R. What business can and must do to boost health. *Global Agenda Magazine*, 2003.
51. Olcay M, Laing R. *Pharmaceutical tariffs: what is their effect on prices, protection of local industry and revenue generation?* Genève, CIPIH study paper, 2005 (<http://www.who.int/intellectualproperty/studies/tariffs/en/index.html>, consulté le 22 novembre 2005).
52. *Global partnership to eliminate river blindness*. Washington, D. C., Banque mondiale (<http://www.worldbank.org/afr/gper/>, consulté le 24 janvier 2006).
53. *The global alliance to eliminate lymphatic filariasis*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, (http://www.who.int/lymphatic_filariasis/partnership/en/, consulté le 24 janvier 2006).
54. *Médicaments de qualité inférieure et contrefaits*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, Aide-mémoire N°275, novembre 2003 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/fr>, consulté le 12 février 2006).
55. *Accès équitable aux médicaments essentiels : cadre d'action collective*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004. (WHO/EDM/2004.4, Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments, N° 8) (http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_2004.4_fre.pdf, consulté le 12 février 2006).
56. *Global price reporting mechanism for ARVs in developing countries: 1st quarterly summary report*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005 (<http://www.who.int/hiv/pub/brochures/globalpricereporting.pdf>, consulté le 18 novembre 2005).
57. Reichman JH, Hasenzahl C. *Non-voluntary licensing of patented inventions historical perspective, legal framework under TRIPS, and an overview of the practice in Canada and the USA*. Issue Paper No. 5, Genève, ICTSD et CNUCED, 2003

- (http://www.ictsd.org/pubs/ictsd_series/iprs/CS_reichman_hasenzahl.pdf, consulté le 18 novembre 2005).
58. *Competition Commission concludes an agreement with pharmaceutical firm*. Afrique du Sud, Competition Commission Media Release No. 33 of 2003, 16 décembre 2003 (<http://www.compcom.co.za/resources/media2003.asp?level=1&child=3>, consulté le 18 novembre 2005).
 59. Keon J. *Canadian generic industry*. Ottawa, CIPIH country visit, octobre 2004 (http://www.who.int/intellectualproperty/events/en/2nd_meeting_Canada2.pdf, consulté le 7 novembre 2005).
 60. *Proposal for the regulation of the European Parliament and of the council on compulsory licensing of patents relating to the manufacture of pharmaceutical products to countries with health problems*. Bruxelles, EGA position paper, mars 2005 (http://www.egagenerics.com/doc/ega_compulsory-licensing_2005-03.pdf, consulté le 7 novembre 2005).
 61. Bristol-Myers Squibb, 2005 (www.bms.com, consulté le 7 novembre 2005).
 62. Merck, 2005 (www.merck.com, consulté le 7 novembre 2005).
 63. Boehringer Ingelheim, 2005 (www.boehringer-ingelheim.com, consulté le 7 novembre 2005).
 64. Lanjouw J. *Outline of the foreign filing license approach*. Genève, Texte soumis à la Commission sur les droits de propriété intellectuelle, l'innovation et la santé publique, 2004 (<http://www.who.int/intellectualproperty/submissions/ForeignFiling.Lanjouw.pdf>, consulté le 7 novembre 2005).
 65. Outterson K. *Nonrival access to pharmaceutical knowledge*. Genève, Texte soumis à la Commission sur les droits de propriété intellectuelle, l'innovation et la santé publique, 2005 (<http://www.who.int/intellectualproperty/submissions/KevinOutterson3january.pdf>, consulté le 7 novembre 2005).
 66. Kaplan WA, Laing R. *Is local production of pharmaceuticals a way to improve pharmaceutical access in developing and transitional countries? Setting a research agenda*. Boston, Massachusetts (Etats-Unis d'Amérique), Genève, Boston University School of Public Health et Organisation mondiale de la Santé, 2004.
 67. Kantor M. *US free trade agreements and the public health*. Genève, Texte soumis à la Commission sur les droits de propriété intellectuelle, l'innovation et la santé publique, 2005 (<http://www.who.int/intellectualproperty/submissions/US%20FTAs%20and%20the%20Public%20Health.pdf>, consulté le 7 novembre 2005).
 68. *Expert on right to health reminds United States and Peru of human rights obligations in context of trade agreement*. Genève, Rapporteur spécial de l'Organisation des Nations Unies sur les droits de l'homme, 13 juillet 2005 ([http://www.unog.ch/80256EDD006B9C2E/\(httpNewsByYear_en\)/F373E0618179984EC125703D003C42E9?OpenDocument](http://www.unog.ch/80256EDD006B9C2E/(httpNewsByYear_en)/F373E0618179984EC125703D003C42E9?OpenDocument), consulté le 7 novembre 2005).
 69. *CAFTA, chapter 15 article 15.1*, Office of the United States Trade Representative (http://www.ustr.gov/Trade_Agreements/Bilateral/CAFTA/CAFTA-DR_Final_Texts/Section_Index.html, consulté le 8 novembre 2005).
 70. Résolution WHA57.14. Développer le traitement et les soins dans le cadre d'une riposte coordonnée et globale au VIH/SIDA. In: *Cinquante-septième Assemblée mondiale de la Santé*. Genève, 22 mai 2004. Huitième séance plénière. Genève, Organisation mondiale de la Santé 2004 (A57/4).
 71. Mahoney R T. *Public-private partnership in the development of the Hepatitis B vaccine in Korea: implications for developing countries*. *Science Technology & Society*, 2005, 10:129-140.

72. *15th GAVI Board Meeting*. Genève, Global Alliance for Vaccines & Immunization, 28-29 avril 2005 (http://www.vaccinealliance.org/Board/Board_Reports/15brd_t7_vaccproc.php, consulté le 7 novembre 2005).
73. *Generic drug entry prior to patent expiration: an FTC study*. Washington, D. C., United States Federal Trade Commission, juillet 2002 (<http://www.ftc.gov/os/2002/07/genericdrugstudy.pdf>, consulté le 7 novembre 2005).
74. *To promote innovation: the proper balance of competition and patent law and policy*. Washington, D. C., United States Federal Trade Commission, octobre 2003 (<http://www.ftc.gov/os/2003/10/innovationrpt.pdf>, consulté le 7 novembre 2005).
75. Reiffen D, Ward M R. *Generic drug industry dynamics*. Washington, D. C., United States Federal Trade Commission, Working Paper 248, février 2002 (<http://www.ftc.gov/be/workpapers/industrydynamicsreiffenwp.pdf>, consulté le 7 novembre 2005).
76. Bren L. *Study: U.S. generic drugs cost less than the Canadian drugs*. FDA consumer magazine, juillet-août 2004 (http://www.fda.gov/fdac/features/2004/404_generic.html, consulté le 7 novembre 2005).
77. Voelker R. Easy-to-use drug reports help patients and physicians weigh costs, benefits. *The Journal of the American Medical Association*, 2005, 294[2]:165–166.
78. el Kouni, MH. Trends in the design of nucleoside analogues as anti-HIV drugs. *Current Pharmaceutical Design*, 2002, 8(8):581–593.
79. Morgan K, et al. eds. Breakthrough drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *British Medical Journal*, 2005, 331:815–816.
80. *Changing patterns of pharmaceutical innovation*. Washington, D. C., National Institute of Health Care Management, 2002 (<http://www.nihcm.org/innovations.pdf>, consulté le 24 janvier 2006).
81. *President takes action to lower prescription drug prices*. Washington, D. C., La Maison Blanche, 22 octobre 2002 (<http://www.whitehouse.gov/news/releases/2002/10/20021021-2.html>, consulté le 7 novembre 2005).
82. Larson E. *Evolution of IPR and pharmaceutical discovery and development. Conference on Intellectual Property Rights: how far should they be extended?* Présentation de Pfizer aux National Academies, 2001 (www7.nationalacademies.org/step/Larson_ppt.ppt, consulté le 7 novembre 2005).
83. *Therapeutic Products Directorate Statistical Report 2003*. Santé Canada, 27 octobre 2004 (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/docs/patmedbrev/patmrep_mbrevrap_2003_e.html, consulté le 7 novembre 2005).
84. The Indian 2005 Patent Amendment Act. New Delhi, 2005 (http://www.patentoffice.nic.in/ipr/patent/patent_2005.pdf, consulté le 7 novembre 2005).
85. *Federal circuit makes en banc decision in Paxil case: patent inherently anticipated*. Patently-O: Patent Law Blog, 8 avril 2005 (http://patentlaw.typepad.com/patent/2005/04/federal_circuit_2.html, consulté le 21 novembre 2005).
86. *Canada – patent protection of pharmaceutical products*. WT/DS114/R, 17 mars 2000, Genève, Organisation mondiale du Commerce (http://www.wto.org/english/tratop_e/dispu_e/7428d.pdf, consulté le 12 février 2006).
87. *Building healthier societies through partnership*. Genève, Fédération internationale de l'Industrie du Médicament, 2005 (http://www.ifpma.org/documents/NR2814/Building%20Healthier%20ENG_2005.pdf, consulté le 24 janvier 2006).
88. *Annual Report on Lymphatic Filariasis 2003*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005 (WHO/CDS/CPE/CEE/2005.52) (http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_CDS_CPE_CEE_2005.52.pdf, consulté le 14 février 2006).

5

Encourager l'innovation dans les pays en développement

Introduction

A plus long terme, la mise en place d'une capacité d'innovation pour la recherche en santé dans les pays en développement sera le principal élément qui déterminera leur aptitude à répondre à leurs propres besoins en technologies de soins appropriées. Cette capacité dépend dans les pays en développement de nombreux facteurs. Chaque pays est doté d'institutions politiques, économiques et sociales qui lui sont propres, ce qui veut dire qu'il n'existe pas de formule unique pour avancer dans cette voie. Il se peut toutefois que des enseignements puissent être tirés de l'expérience des pays qui ont réalisé d'importants progrès dans ce domaine.

Depuis quelques années, des pays en développement ont fait la preuve qu'ils avaient beaucoup à offrir au monde dans le domaine de la recherche en santé, en faisant progresser celle-ci de façon générale et en contribuant à répondre à leurs propres priorités sanitaires. Les pays en développement les plus avancés sur les plans scientifique et technique (on les appelle parfois pays en développement innovants) sont en train de devenir des acteurs non négligeables dans le domaine de la R&D biomédicale. Ils sont de plus en plus intégrés aux réseaux mondiaux de recherche biomédicale, d'autant que l'on prend conscience des avantages qui sont les leurs : ils peuvent en effet mener des recherches de haute qualité à un coût très compétitif. Cela vaut pour la R&D axée sur les marchés des pays développés, mais cela offre aussi des possibilités de progresser pour satisfaire les besoins des pays en développement. Comme l'a souligné un article paru en 2005 :

Il y a encore plus de raisons d'être optimiste. Tout d'abord, de nombreux pays où sévissent des maladies négligées, comme le Brésil, l'Égypte et l'Inde, sont maintenant dotés de l'infrastructure nécessaire pour faire eux-mêmes des recherches sur ces maladies ... ils recueillent maintenant les fruits d'investissements réalisés depuis des décennies dans l'éducation, l'infrastructure de recherche en santé et la capacité de fabrication. Ces pays peuvent commencer à maîtriser eux-mêmes les maladies tropicales qui sévissent sur leur territoire à l'état endémique en mettant au point leurs propres traitements et vaccins avec un minimum d'aide financière ou technique de pays plus avancés (1).

Des acquis remarquables sont à mettre au crédit de divers pays en développement. Cuba a élaboré le premier vaccin contre la méningite B. Des vaccins contre l'hépatite B produits par génie génétique ont été mis au point à Cuba, en Inde et en République de Corée. Des chercheurs chinois ont joué un rôle de premier plan dans la découverte des propriétés antipaludiques de l'artémi-

sinine et, ensuite, dans le développement de dérivés et d'associations qui ont débouché sur une contreprise avec la firme Novartis pour la mise au point du Coartem, l'une des principales associations médicamenteuses à base d'artémisinine qui est utilisée contre le paludisme. On trouvera d'autres exemples dans le Tableau 5.1 (2–5).

A part leur capacité croissante de R&D, certains pays en développement possèdent maintenant les compétences nécessaires en matière de production, ce qui peut avoir un énorme impact sur les quantités de produits disponibles et sur les prix. Des producteurs de pays en développement fournissent maintenant plus de 60% des vaccins dont a besoin l'UNICEF dans le cadre du Programme élargi de vaccination. En Inde, il existait déjà depuis 1997 un vaccin anti-hépatite B produit par une multinationale au prix de US \$11 la dose, mais l'arrivée d'un laboratoire indien a contribué à ramener le prix à US \$0,40 la dose.

Parallèlement à leurs compétences croissantes sur les plans scientifique et technique, les pays en développement possèdent d'immenses ressources autochtones avec la médecine traditionnelle – c'est-à-dire à la fois des savoirs accumulés depuis des siècles sur les propriétés médicales de certains produits naturels et des systèmes tout à fait spéciaux de diagnostic et de traitement, s'appuyant sur un modèle différent de celui de la médecine « moderne » telle qu'elle s'est développée dans le monde occidental. Ces ressources sont plus largement utilisées que les médicaments modernes dans la plupart des pays en développement. Il est probable que les habitants de ces pays qui ont consulté un tradipraticien sont plus nombreux que ceux qui ont consulté un médecin. Il est possible de mieux utiliser la médecine traditionnelle en diffusant plus largement les remèdes traditionnels et en appliquant ces savoirs pour accélérer le développement de nouveaux traitements. La mise au point des associations médicamenteuses à base d'artémisinine en est un bon exemple. Nombre d'autres médicaments utilisés aujourd'hui sont dérivés de produits naturels, comme le Taxol, un anticancéreux fabriqué à partir de l'if du Pacifique, *Taxus brevifolia*.

TABLEAU 5.1 INNOVATIONS BIOMÉDICALES DANS DES PAYS EN DÉVELOPPEMENT

SECTEUR	PRODUIT	APPLICATION	SOURCE
Vaccins	Antigène de surface anti-hépatite B recombiné	Hépatite B	Instituto Nutantan (Brésil)
	Vaccin vivant oral recombiné	Dysenterie à Shigella	Institut Lanzhou (Chine)
	Vaccin synthétique anti- <i>Haemophilus influenzae</i> type B	Pneumopathies/méningite	Heber Biotec (Cuba)
	Polysaccharide capsulaire Vi purifié	Fièvre typhoïde	Bharat Biotech (Inde)
Traitements	Insuline humaine recombinée	Diabète	Biobras/NovoNordisk (Brésil)
	Streptokinase recombinée	Maladies cardio-vasculaires	Tonghua Herbal Link (Chine)
	IFN- α recombiné	Infections virales	Heber Biotec (Cuba)
	Interféron α -2b humain recombiné	Cancer	Shantha Biotechnics (Inde)
Outils diagnostiques	Antigènes recombinés	Maladie de Chagas	Bio-Manguinhos (FIOCRUZ) (Brésil)
	Titrages immuno-enzymatiques	Hépatite C	Shanghai Huaguan Biochip (Chine)
	Trousses miniaturisées pour titrages immuno-enzymatiques	SIDA	Tecnosuma Internacional (Cuba)
	Techniques d'immunotransfert utilisant des antigènes du VIH-1 recombinés	VIH-1/VIH-2	J. Mitra (Inde)

Source : référence (2).

Nous allons examiner dans le présent chapitre les problèmes que soulève la mise en place de capacités dans les pays en développement, pour essayer de répondre aux questions suivantes :

- Quelles sont les politiques communes qui ont contribué à encourager la mise en place de capacités d'innovation en santé ?
- Que peut-on faire pour mettre les pays en développement mieux à même de répondre à leurs propres besoins et aux besoins mondiaux en outils diagnostiques et traitements préventifs et curatifs nouveaux ?
- Comment exploiter le potentiel de la médecine traditionnelle ? Quelles politiques pourront encourager l'innovation à partir de la médecine traditionnelle et également assurer une juste répartition de ses retombées ?

Mise en place d'une capacité d'innovation

La mise en place d'une capacité d'innovation exige tout un ensemble de mesures interdépendantes, notamment dans les domaines de l'enseignement, de la propriété intellectuelle et du transfert de technologie.

Dimensions

Pour notre analyse, nous avons fait appel à une typologie (voir Figure 5.1) qui décrit et caractérise les capacités d'innovation de différents pays en développement.

FIGURE 5.1 TYPOLOGIE DE LA CAPACITÉ D'INNOVATION

Puissance économique	Capacité d'innovation	
	Faible	Forte
Forte	I	II
Faible	III	IV

Source : référence (8).

Dans le rectangle en haut à droite se trouvent les pays développés. Ils sont dotés d'une capacité interne très développée sur les plans scientifique et technologique et se caractérisent par un revenu élevé. En revanche, dans le rectangle en bas à gauche, se trouvent les pays en développement à faible revenu, y compris ceux de l'Afrique subsaharienne, où la capacité interne et le développement économique sont faibles. Dans le rectangle en haut à gauche se trouvent les pays qui, en grande partie grâce à leurs ressources naturelles, ont aujourd'hui un revenu élevé (comme les pays producteurs de pétrole du Moyen-Orient). Ils ne possèdent toutefois pas de capacité interne notable dans le domaine de la science et de la technologie. Les pays figurant dans le rectangle situé en bas à droite possèdent une solide capacité interne en matière de science et de technologie mais ont un revenu relativement faible. Nous en avons vu plusieurs exemples plus haut (voir également Encadrés 5.1 et 5.2).

Tous les pays n'envisagent pas la mise en place d'une capacité d'innovation comme une priorité à l'heure actuelle. Ils estiment plutôt qu'il faut privilégier la réduction de la pauvreté, l'amélioration de l'éducation, des infrastructures et des équipements de santé, ainsi que la capacité de production de médicaments génériques. Les pays en développement disposant actuellement des moyens de se doter d'une véritable capacité d'innovation restent relativement peu nombreux. Dans les autres pays, il serait peut-être judicieux de mettre davantage l'accent sur d'autres domaines importants pour améliorer la santé publique et de renforcer la capacité d'appliquer localement des technologies mises au point ailleurs. A cet égard, il appartient à chaque pays de fixer ses propres priorités.

ENCADRÉ 5.1

INNOVATION À FIOCRUZ

La Fondation Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) est un organisme brésilien de recherche du secteur public engagé dans l'innovation depuis la recherche fondamentale jusqu'à la recherche appliquée. Elle se consacre au développement, à la conception et la fabrication de produits ainsi qu'à la promotion de l'enseignement supérieur et de la formation de haut niveau. FIOCRUZ dispose de 15 instituts, dont deux hôpitaux de recherche et deux unités de fabrication. Elle emploie environ 800 titulaires de doctorats dans des disciplines telles que la santé publique, la biomédecine, les biotechnologies de la santé et le génie génétique.

FIOCRUZ est le principal fabricant de vaccins du Brésil et le premier producteur et exportateur mondial de vaccin anti-amaril. En 2001, FIOCRUZ est devenu le premier centre de fabrication de vaccins d'Amérique latine. L'usine de Manguinhos peut livrer 180 millions de doses de vaccins par an et produire toute une gamme de vaccins – contre la fièvre jaune, la variole, la tuberculose, la fièvre typhoïde, la rougeole, la diphtérie, la coqueluche et le tétanos (DTC) et la méningite – pour le marché brésilien comme pour le marché international.

C'est en 1985 que le Ministère brésilien de la Santé a créé le Programme national d'autosuffisance en produits immunobiologiques dans le but exprès de renforcer l'industrie des vaccins et de mettre sur pied une filière de production nationale. Depuis 1986, le Gouvernement a investi US \$150 millions dans la modernisation des laboratoires publics qui produisent des sérums et des vaccins.

Même avec les remarquables capacités de recherche de FIOCRUZ, c'est un transfert de technologie de Smith-Kline Beecham (devenu par la suite GlaxoSmithKline) à l'usine de Manguinhos qui a été déterminant, non seulement pour renforcer la capacité de FIOCRUZ à produire un vaccin contre les pneumopathies et la méningite (Hib), mais aussi pour transformer cet organisme en un grand centre de fabrication de vaccins. FIOCRUZ s'est servie des technologies ainsi acquises pour revoir les lignes de produits, se lancer dans des activités de plus en plus complexes et, enfin, acquérir une capacité de fabrication autochtone.

FIOCRUZ reste un exemple qui montre que des organismes et politiques publics peuvent utiliser des compétences extérieures pour renforcer le système interne d'innovation afin de répondre aux besoins de santé publique. En avril 2003, FIOCRUZ et GlaxoSmithKline ont signé un autre accord de transfert de technologie. Sur une période de cinq ans, FIOCRUZ va produire 100 millions de doses de vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) pour vacciner les petits Brésiliens.

Source : références (6–7).

La position des pays en développement dans ce diagramme n'est pas immuable. Différents pays ont occupé différentes positions selon l'époque. Ainsi, il y a 50 ans, la République de Corée se trouvait dans le rectangle en bas à gauche, mais elle s'est maintenant déplacée diagonalement vers le haut pour atteindre le statut de pays de l'OCDE, grâce à des investissements durables dans l'enseignement et le développement scientifique et technique, y compris la recherche biomédicale.

Le cadre politique

Comme on l'a vu auparavant, l'un des facteurs essentiels dans l'élaboration des politiques est de reconnaître l'importance des systèmes d'innovation, l'interdépendance du processus d'innovation et la nécessité de relier entre elles les activités de différents acteurs du secteur public et du secteur privé. Les réseaux et la collaboration, au niveau tant national qu'international, sont indispensables pour progresser, tout comme un juste équilibre entre les investissements dans le progrès scientifique et dans le progrès technique.

Dans de nombreux pays en développement, les investissements souvent importants réalisés dans l'enseignement supérieur ainsi que dans la capacité scientifique et technologique n'ont pas porté leurs fruits en raison de l'isole-

ENCADRÉ 5.2

LA BIOTECHNOLOGIE À CUBA : INNOVATION DE L'INTÉRIEUR

L'axe de la recherche en biotechnologie sanitaire à Cuba a été le développement de produits plutôt que la recherche fondamentale. Les vaccins sont devenus sa spécialité. Le vaccin anti-méningite B mis au point dans les années 1980 a été le tout premier vaccin au monde contre le méningocoque B. Le portefeuille actuel de recherche comprend un vaccin recombiné contre la dengue, un vaccin anticholérique et un vaccin utilisé dans le traitement du cancer.

C'est grâce à la vision, à l'impulsion et à l'engagement des dirigeants politiques que la biotechnologie de la santé à Cuba est parvenue là où elle est aujourd'hui. Sous l'égide des pouvoirs publics, l'intégration et la gestion du système de santé et du secteur des biotechnologies ont favorisé l'adoption d'options thérapeutiques d'un bon rapport coût/efficacité et encouragé la collaboration entre spécialistes de la recherche fondamentale et de la recherche clinique. Cependant, comme les travaux scientifiques sont financés par les pouvoirs publics, la recherche n'est pas un travail purement théorique et les intérêts individuels sont subordonnés à des objectifs fixés en fonction des priorités sociales et non pas de la recherche du profit.

Le secteur comprend essentiellement des organismes de recherche publics souvent dotés d'unités commerciales qui fabriquent des produits. Bon nombre d'entre eux sont concentrés sur le pôle scientifique de La Havane Ouest – un groupe d'établissements de recherche, d'enseignement supérieur et d'hôpitaux qui ont été reliés entre eux au début des années 1990 pour encourager une meilleure intégration des sciences, de l'enseignement et de la santé. Ils participent à tous les stades des travaux, depuis la recherche fondamentale, en passant par le développement, la production et le contrôle de qualité, jusqu'à la commercialisation du produit final. Le partage des connaissances entre les organismes de recherche de même qu'à l'intérieur de chaque organisme est d'autre part un aspect important du système cubain.

L'Institut Pedro Kouri de Médecine tropicale est un centre d'excellence qui travaille actuellement sur un nouveau vaccin contre le choléra et contre le SIDA. Paul Farmer, professeur d'anthropologie médicale à l'École de Médecine de Harvard, a fait observer que l'Institut « ... jouit d'une grande réputation dans toute l'Amérique latine et ailleurs. Avec un budget minimal – inférieur, par exemple à celui d'un grand hôpital de recherche de Harvard –, il a mené d'importants travaux de recherche scientifique fondamentale, aidé à mettre au point des vaccins innovants, formé des milliers de chercheurs de Cuba et d'autres pays, et établi des liens également avec des chercheurs des États-Unis. ».

Le système cubain d'enseignement et ses universités ont joué un rôle important dans la formation de spécialistes en biotechnologie de la santé. Mais les liens internationaux ont également joué un rôle crucial dans la mise en place des compétences dans ce secteur. Des Cubains collaborent d'autre part avec des laboratoires du secteur privé dans le monde entier. Grâce à ces liens, ils ont eu accès à des marchés, à des capitaux et à des compétences en matière de commercialisation.

Source : adapté des références (9–11).

ment par rapport au reste de l'économie nationale et, a fortiori, par rapport à l'économie mondiale. Les liens n'ont pas été instaurés, de sorte que ces investissements n'ont pas sensiblement contribué à l'innovation ni à la réalisation des objectifs économiques et sociaux. C'est sans doute ce qui est arrivé dans de nombreux pays d'Afrique subsaharienne ou même d'Amérique latine (12). Ainsi, le Ministre brésilien de la Science et de la Technologie, Eduardo Campos, déclarait en 2004 :

Les Brésiliens perdent leurs repères entre la recherche fondamentale et son application technologique, entre la vie intellectuelle et le système de production (13).

La frustration et l'absence de chances expliquent, plus que la simple recherche d'un profit matériel, que des chercheurs de talent aient émigré dans des pays développés. Par exemple, des pays comme la Chine et l'Inde ont apporté

énormément de capital humain aux pays développés, notamment aux États-Unis, du fait que des étudiants ont travaillé dans des universités puis contribué à la R&D ainsi qu'à l'application de nouvelles technologies dans le monde développé. Les pays développés ont énormément profité de cette migration qui a amené des talents nouveaux venus du monde entier. Mais, aujourd'hui, de très nombreux spécialistes scientifiques et techniques très qualifiés, parvenus à la maturité, retournent dans leur pays où les possibilités d'appliquer leurs compétences se sont améliorées, notamment dans le secteur privé. Cela montre deux choses. Premièrement, il faut du temps pour élaborer une série de politiques et mettre en place la masse critique nécessaire pour qu'un pays puisse décoller sur les plans scientifique et technologique. L'interdépendance est importante mais elle ne peut être instaurée du jour au lendemain. Il faut commencer quelque part, et on ne peut pas rassembler tout de suite tous les éléments du puzzle. De plus, pour que ces politiques puissent être mises en œuvre, il faut que la combinaison voulue des forces politiques et économiques plus générales soit présente. Le Brésil, la Chine, Cuba et l'Inde illustrent chacun à leur façon l'importance de ces politiques plus larges, mais ils montrent aussi que des circonstances politiques et économiques très diverses peuvent aller de pair avec le développement d'une capacité scientifique et technologique.

Les pays qui ont développé une capacité d'innovation ou sont en train de le faire ont le plus souvent appris de l'étranger. Dans le domaine biomédical, l'Inde est l'exemple classique d'un pays qui a commencé à mettre en place une capacité d'innovation, mais seulement après une longue période au cours de laquelle elle a développé des compétences en matière d'ingénierie inverse de produits (c'est-à-dire la mise au point des moyens de fabriquer un produit connu), grâce à la spécialisation en chimie de son secteur public (Encadré 5.3). D'une façon générale, en important des technologies, un pays peut acquérir les compétences nécessaires pour savoir comment elles fonctionnent, comment les utiliser et les adapter à leurs propres contextes et également comment les améliorer progressivement. C'est normalement le premier stade du développement technologique par lequel sont passés récemment la plupart des pays en développement – et c'est un processus d'apprentissage essentiel.

Dans le cadre d'une étude récente, on a examiné en détail le processus de mise en place de l'industrie des biotechnologies dans sept pays en développement (2). Les conclusions pour chaque pays et les enseignements tirés, d'une grande diversité, sont récapitulés dans le Tableau 5.2, mais il est possible de dégager quelques caractéristiques communes :

- Toutes les études de cas ont souligné l'**importance de la volonté politique** – ce que font les pouvoirs publics au niveau des politiques et du cadre général est très important pour le résultat. Cela vaut également, comme nous l'avons vu, pour les pays développés où la promotion de la « société du savoir » est devenue une formule magique pour les hommes politiques.
- **L'impulsion d'individus est importante.** Dans chacun des pays en développement étudiés, quelques individus deviennent les acteurs du changement à cause de leur dynamisme et de leur vision. Les pouvoirs publics doivent trouver ces gens et les aider.
- Les créneaux ou **domaines de spécialisation sont sans doute importants.** Ainsi, dans plusieurs pays, les vaccins, produits en particulier par génie génétique, ont été un créneau important en raison de leurs avantages pour la santé publique et d'une technologie relativement accessible. D'autres pays pourraient se spécialiser dans l'ingénierie inverse, l'innovation progressive ou la bio-informatique.

ENCADRÉ 5.3

DÉVELOPPEMENT DES PRODUITS EN INDE

Chaque année, 2,4 millions d'années de vie ajustées sur l'incapacité (DALY) sont perdues à cause de la leishmaniose, une maladie transmise par les phlébotomes et à laquelle sont exposées 350 millions de personnes. Une forme clinique de leishmaniose souvent mortelle, la leishmaniose viscérale, touche chaque année 500 000 personnes, principalement dans cinq pays : Bangladesh, Brésil, Inde, Népal et Soudan. En l'absence de traitement, près de 100% des malades meurent au bout d'un à quatre mois. Le traitement actuel de la leishmaniose viscérale exige une hospitalisation et des injections quotidiennes de médicaments. Complicé par une résistance croissante, le traitement actuel impose une très lourde charge aux pays démunis. Il est donc nécessaire du point de vue de la santé publique de trouver un traitement oral abordable qui contourne le problème de la résistance.

La miltéfosine est à cet égard un médicament prometteur. En 1988, des chercheurs ont signalé que la miltéfosine avait fait la preuve d'une activité anti-leishmaniose après usage parentéral chez la souris. La miltéfosine avait été mise au point initialement comme anticancéreux par ASTA Medica, un laboratoire pharmaceutique allemand, et avait été développée à partir de 2001 par Zentaris AG, produit d'un essaiage biotechnologique, en collaboration avec l'Institut Max-Planck de Göttingen et l'Hôpital universitaire de cette même ville. Toutefois, la miltéfosine a été abandonnée après les essais cliniques de phase II car elle était moins efficace qu'un autre anticancéreux candidat.

En 1995, ASTA Medica/Zentaris a signé un accord avec le Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (TDR) pour le développement clinique de la miltéfosine en vue du traitement oral de la leishmaniose viscérale. TDR, en collaboration étroite avec ASTA Medica/Zentaris et des chercheurs indiens, a planifié et coparrainé les essais cliniques de phases II et III pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de la miltéfosine chez les patients indiens, notamment les enfants de plus de deux ans, qui sont particulièrement vulnérables à la leishmaniose viscérale. Les études ont montré que le taux de guérison finale induit par la miltéfosine orale était d'environ 94%.

Les essais de phase IV sont en cours, en collaboration avec les autorités indiennes de réglementation et le Conseil indien de la Recherche médicale. Des chercheurs indiens ont participé de près à toutes les activités de développement clinique. Ainsi, lors de l'homologation du médicament en 2002, les autorités indiennes ont pu mener rapidement les études de phase IV et déterminer les mesures nécessaires à l'introduction du traitement par la miltéfosine dans la politique nationale de santé. Par ailleurs, la participation du Rajendra Memorial Institute of Medical Science de Patna aux essais cliniques lui a permis d'être reconnu en tant que centre d'excellence pour les études cliniques.

Source : références (14–18).

- Dans chaque pays, **l'importance de liens étroits entre les différents acteurs** a été soulignée. Par exemple, Cuba a réussi, malgré des moyens très limités, à encourager la collaboration et la mise en commun des ressources entre ses instituts et, au Brésil, le secteur public a collaboré lui aussi, par exemple, pour le séquençage du génome. Cependant, dans plusieurs pays, la fragilité des liens entre les universités et l'industrie a freiné l'innovation. Un trait commun est la promotion de groupes géographiques, lesquels se sont révélés très utiles dans le domaine des biotechnologies et dans d'autres secteurs industriels.
- Là où le secteur privé est défaillant, **il faut prendre des mesures pour encourager la création d'entreprises**. Il faudra pour cela adopter différentes politiques, par exemple encourager la constitution d'entreprises issues d'universités ou mobiliser les sources appropriées de financement (auprès des pouvoirs publics ou en attirant des détenteurs de capitaux privés comme les sociétés de capital-risque). Encourager le retour des émigrés est un autre moyen de stimuler la création d'entreprises.

TABLEAU 5.2 PROMOTION DE L'INNOVATION : ENSEIGNEMENTS TIRÉS DANS LES PAYS EN DÉVELOPPEMENT

<p>BRÉSIL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Privilégier la mise en place d'une solide capacité scientifique • Encourager les liens et exploiter les atouts existant dans différents domaines • Exploiter la biodiversité locale en faveur de la santé • Avoir accès aux principaux acteurs 	<p>ÉGYPTE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Privilégier les besoins en santé • Avoir accès aux principaux acteurs • Tirer parti des liens internationaux
<p>CHINE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fournir à long terme l'appui des pouvoirs publics • Attirer des spécialistes expatriés • Veiller à ce que le développement des biotechnologies aille de pair avec la réglementation • Mobiliser une large base démographique 	<p>INDE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mobiliser les atouts pour tirer parti des liens • Respecter les normes internationales • Utiliser l'avantage concurrentiel • Etre attentif au contexte réglementaire
<p>CUBA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Garantir à long terme une ligne d'action publique et une cohérence politique • Promouvoir l'intégration interne pour encourager l'innovation • Tirer parti des liens internationaux • Faire appel à la fierté nationale 	<p>RÉPUBLIQUE DE CORÉE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Associer petites et grandes entreprises • Exploiter les avantages concurrentiels existants • Agir au niveau mondial
	<p>AFRIQUE DU SUD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Privilégier une politique officielle concernant les besoins de santé publique • Exploiter les savoirs autochtones et les innovations fondés sur des connaissances scientifiques • Mettre en place une infrastructure locale de R&D pour atteindre l'autosuffisance

Source : référence (2).

- La **faible protection de la propriété intellectuelle dans le passé a facilité l'apprentissage technologique** dans tous les pays étudiés. L'environnement politique qui rendait possible cet état de choses (c'est-à-dire l'absence de brevets sur les produits en Inde ou la faible protection de la propriété intellectuelle lors des premières décennies du développement technologique en Egypte et en République de Corée) a maintenant changé pour la plupart des pays en développement avec l'adoption de l'Accord sur les ADPIC. C'est l'une des raisons pour lesquelles, dans des pays comme la Chine ou l'Inde, la protection et l'application des droits de propriété intellectuelle sont aujourd'hui des sujets controversés.

Il serait donc peut-être imprudent de tirer des conclusions générales sur les politiques que les pays en développement devraient adopter pour acquérir une capacité d'innovation. Certains de ces pays l'ont déjà mise en place, mais par des moyens et dans des contextes politiques, sociaux et économiques très différents. Il n'y a pas de modèle unique. En outre, ce sont les quelques pays en développement ayant fait des progrès notables qui retiennent le plus l'attention. Réaliser de tels progrès est plus problématique pour les pays où les conditions préalables à la mise en place d'une capacité d'innovation doivent encore être créées. Mais ces pays doivent eux aussi acquérir une capacité minimale pour comprendre et utiliser les technologies étrangères :

... les maladies transmises par les vecteurs et par l'eau, le SIDA, les carences de la protection prénatale et maternelle/infantile et d'autres problèmes continuent à faire peser une très lourde charge sur les pays en développement. Les pays dépourvus de capacité scientifique et technologique ne seront pas en mesure de recenser correctement les besoins de santé publique et de choisir des prestations de santé d'un bon rapport coût/efficacité (19).

Les grandes options

Pour développer une capacité d'innovation, de nombreuses mesures peuvent être adoptées mais nous mettrons ici l'accent sur quelques-unes des plus importantes.

Enseignement

Le point de départ, qui détermine tous les progrès ultérieurs pour la mise en place d'une capacité, est l'investissement des pouvoirs publics dans l'enseignement, notamment au niveau crucial de l'enseignement supérieur (ou tertiaire). C'est précisément ce qui s'est passé dans les pays d'Asie de l'Est. En République de Corée, le taux d'analphabétisme, de 78% en 1945, était quasiment nul en 1980. Dans le même temps, le nombre d'étudiants inscrits dans les universités est passé de moins de 40 000 en 1953 à 1 150 000 en 1994 (52). Dans d'autres pays, l'enseignement s'est développé rapidement mais sans avoir le même impact sur la capacité d'innovation, en partie parce que l'enseignement supérieur n'a reçu qu'un faible rang de priorité, entre autres parce que les politiques des pays bailleurs de fonds favorisaient surtout l'enseignement primaire. En Inde, où les résultats en matière d'amélioration de l'enseignement (mesurés par exemple par les taux d'analphabétisme) ont été modestes par comparaison avec des pays comme la République de Corée, il existe des centres d'excellence en sciences médicales, en chimie et en biologie ainsi qu'en technologie d'une façon plus générale. Les instituts indiens de technologie sont des établissements de niveau international. La Commission pour l'Afrique a recommandé en 2004 que les bailleurs de fonds investissent massivement dans la création d'un réseau de centres d'excellence en science et en technologie, notamment dans des instituts africains pour la technologie et les sciences du vivant (20).

Les inquiétudes concernant l'exode des cerveaux doivent être remises en perspective. Ce phénomène peut parfois avoir des effets positifs à long terme, puisque les spécialistes reviennent par la suite, comme cela s'est produit en République de Corée et se produit actuellement en Chine et en Inde. Ils rentrent au pays avec les compétences, les technologies et les réseaux internationaux indispensables. Cependant, l'investissement dans la formation de spécialistes qui émigrent n'est pas toujours récompensé de la sorte. La plupart des pays en développement continuent en fait à subventionner les pays développés par le biais de leurs expatriés qualifiés. De nombreux pays développés, en particulier les Etats-Unis, dépendent depuis quelques années de l'immigration, notamment en provenance de nombreux pays en développement, pour faire face au manque de personnels scientifique et technique et assurer le maintien de la croissance économique. Comme la demande de ce personnel s'accroît dans d'autres pays, ils craignent aujourd'hui de ne plus pouvoir maintenir et développer leur propre capacité.

5.1 L'un des préalables à la mise en place d'une capacité d'innovation est d'investir dans les ressources humaines et la base de connaissances, notamment dans le développement de l'enseignement supérieur (tertiaire). Il appartient aux gouvernements de faire ces investissements et aux bailleurs de fonds de les appuyer.

Promotion des réseaux

L'apprentissage technologique se fait de bien des façons. Il s'agit d'assimiler les connaissances venues d'ailleurs pour pouvoir par la suite en faire un usage productif.

Les réseaux nationaux et internationaux sont vitaux pour la mise en commun de l'information et des connaissances nouvelles ainsi que pour la mise en place des capacités dans les pays en développement. Il peut s'agir de partenariats Nord-Sud comme ceux qu'encouragent les conseils de la recherche médicale du monde développé (par exemple l'Institut tropical suisse ou le Wellcome Trust, qui appuient plusieurs réseaux de recherche concertée dans des pays comme la Gambie, l'Ouganda, la République-Unie de Tanzanie et la Thaïlande). Il existe bien d'autres exemples – comme la collaboration entre l'Université de la Havane et l'Université d'Ottawa pour le développement et le brevetage du premier vaccin humain ayant pour base un antigène synthétique (contre *Haemophilus influenzae* type B). La collaboration entre l'Initiative internationale pour un vaccin contre le SIDA, le Conseil indien de la Recherche médicale et une entreprise de biotechnologie des Etats-Unis (Therion Biologics) a permis un important transfert de technologie et de savoir-faire de l'entreprise américaine à l'Inde. Les réseaux informels, par exemple ceux dont font partie des émigrés de retour chez eux, peuvent être également extrêmement importants.

Les réseaux Sud-Sud ont souvent été négligés dans le passé mais ils pourraient devenir très utiles maintenant qu'il existe des compétences de niveau international dans certains pays en développement. Par exemple, le réseau technologique pour le VIH/SIDA, dont la création a été annoncée lors de la réunion tenue à Bangkok en 2004 sur le VIH/SIDA, comprend le Brésil, la Chine, la Fédération de Russie, le Nigéria, la Thaïlande et l'Ukraine (et pourrait inclure dans un proche avenir l'Inde et l'Afrique du Sud). Le réseau se propose d'appuyer des travaux de recherche et un transfert de technologie Sud-Sud pour des antirétroviraux et des formulations pharmaceutiques ainsi que pour le Développement d'un vaccin anti-VIH. L'Association des Fabricants de Vaccins de Pays en Développement a été créée en 2000 dans le but d'assurer un approvisionnement régulier et durable de vaccins de haute qualité à un prix abordable pour les pays en développement. Des partenariats public-privé ont eux aussi contribué à établir des liens entre différents acteurs de pays en développement et de pays développés.

5.2 La création de réseaux efficaces, aux niveaux national et international, entre institutions de pays en développement et de pays développés, sur le plan formel et informel, est un élément important de la mise en place d'une capacité d'innovation. Les pays développés comme les pays en développement devraient s'efforcer d'intensifier les actions de collaboration qui aideront à instaurer cette capacité dans les pays en développement.

Le rôle du secteur public

Les droits de propriété intellectuelle, en particulier les brevets, peuvent avoir différentes répercussions sur le transfert de technologie. Comme nous l'avons vu, des droits de propriété intellectuelle peu affirmés peuvent faciliter l'apprentissage lors des premiers stades de développement et certains pays s'en sont servis, comme l'Inde, pour promouvoir les capacités en R&D pharmaceutique puis en biotechnologie.

Maintenant, tous les pays en développement dotés d'une capacité de R&D notable disposent d'un cadre qui respecte les accords sur les ADPIC. Cela veut dire que la technologie doit être utilisée ou acquise par le biais de licences ou que des brevets doivent être déposés un peu partout. Les participants du secteur public et du secteur privé doivent bien comprendre ce que cela

signifie pour l'acquisition auprès de tiers des technologies nécessaires et pour les technologies qu'ils pourraient produire. Les compétences et les connaissances qui se sont développées avec le temps en matière de propriété intellectuelle dans des organismes tels que les National Institutes of Health aux Etats-Unis n'existent pas dans ces pays.

Les ressources institutionnelles limitées en personnel qualifié capable de prendre en main les questions de propriété intellectuelle sont l'un des principaux obstacles à la gestion du volume croissant de connaissances des pays en développement, notamment dans le secteur public. La gestion de la propriété intellectuelle comporte différentes activités, notamment la négociation d'accords sur le transfert de matériel, la confidentialité et le développement des produits, sans parler des compétences en matière de brevetage. Comme nous l'avons souligné dans les chapitres précédents, les questions qui sont actuellement débattues dans les pays développés (par exemple le brevetage des outils de recherche, l'utilisation du brevetage par le secteur public ou le coût des procès) prendront de plus en plus d'importance dans les pays en développement. C'est pourquoi les recommandations formulées dans les chapitres précédents sont également pertinentes dans ce contexte.

Cependant, le point essentiel à souligner ici est la nécessité de mettre en place le cadre institutionnel requis (par exemple office des brevets, procédures administratives et judiciaires) ainsi que l'ensemble des compétences nécessaires.

... l'équipe d'un organisme de recherche chargée de la gestion de la propriété intellectuelle doit inclure ou utiliser des spécialistes des stratégies commerciales ou du développement commercial, du marketing, du droit, des sciences et de la médecine, de la production et des finances. Le recours à ces diverses compétences est une procédure opérationnelle type dans le secteur privé mais de nombreux organismes du secteur public ne font pas appel à ces ressources, ce qui entrave leurs efforts (21).

Les pays développés pourraient apporter leur aide, par exemple :

... formation à la gestion de la propriété intellectuelle, assistance technique aux organismes de recherche et développement du secteur public de pays en développement, diffusion de l'information pertinente et conduite de recherches correspondant aux grandes orientations (21).

L'assistance technique extérieure doit être neutre dans les avis qu'elle donne sur la façon dont les pays en développement peuvent utiliser le régime de propriété intellectuelle pour développer leur capacité d'innovation. Certains de ces pays constatent que les avis qui leur sont donnés à cet égard par les instances classiques d'assistance technique ne sont pas toujours bien adaptés à leurs besoins spécifiques (22).

5.3 L'OMS, l'OMPI et d'autres organisations concernées devraient collaborer pour renforcer l'enseignement et la formation professionnelle en matière de gestion de la propriété intellectuelle dans le domaine biomédical, en tenant pleinement compte des besoins des pays bénéficiaires et de leurs politiques de santé publique.

Transfert de technologie pour la production

Le manque relatif d'expérience et de compétence des entreprises de pays en développement pour conclure les accords juridiques nécessaires à l'acquisition de la technologie requise est un facteur qui intervient dans le transfert

de technologie pour la production. Parmi les autres problèmes figurent la capacité limitée des entreprises nationales à travailler plus en amont de la chaîne de valeur et la difficulté à adapter la technologie acquise aux besoins locaux. Les entreprises qui détiennent des technologies de production peuvent hésiter à les transférer car elles préfèrent concentrer la production sur quelques sites offrant d'importantes économies d'échelle, ou bien ne voient pas l'intérêt d'aider à faire émerger de futurs concurrents. En fait, le transfert de technologie vers les pays en développement pour la fabrication de médicaments et, en particulier, de produits actifs est rare, voire inexistant.

En ce qui concerne la capacité de production, il faut bien comprendre que la fabrication des produits pharmaceutiques (qui comprennent les principes actifs, les formulations ou les formes galéniques finies et les produits biologiques) fait intervenir de nombreux processus. Il existe des catégories générales dans le domaine de la production telles que : synthèse chimique ; fermentation ; extraction ; formulation et emballage. Certains pays en développement ont mis en place une capacité de fabrication fiable pour la formulation des médicaments mais rares sont ceux qui sont en mesure de produire les principes actifs nécessaires, en partie parce que les économies d'échelle sont plus importantes pour les principes actifs que pour les formulations. Par exemple, le Brésil et la Thaïlande utilisent les principes actifs importés, et même des producteurs comme l'Inde et la Chine doivent importer ceux qu'elles ne produisent pas. La mise en place d'une production locale peut poser des problèmes particuliers, notamment pour les petits pays scientifiquement moins avancés (23) :

- Pour que la production locale soit viable, il faut un environnement salubre, un approvisionnement en eau garanti, une source d'énergie fiable et des techniciens qualifiés.
- De nombreux pays doivent importer les compétences techniques, les matières premières ainsi que le matériel de production et de laboratoire, de sorte qu'il faut comparer les coûts d'ensemble et la sécurité de l'approvisionnement aux prix, à la disponibilité et à la sécurité des importations.

La mise en place d'une capacité locale de fabrication comporte toutefois de nombreux avantages, comme l'embauche de techniciens et de professionnels locaux, les économies de devises, l'aptitude à réagir en cas d'urgence sanitaire et la meilleure connaissance des facteurs locaux en matière d'entreposage et de distribution. De plus, de nombreux pays, en particulier ceux qui sont scientifiquement plus avancés, ont des atouts en tant que fabricants de produits de qualité à faible coût. Par exemple, l'Inde possède plus d'unités de fabrication satisfaisant aux normes de la Food and Drug Administration des États-Unis que tous les autres pays. L'Encadré 5.4 explique pourquoi.

Ces avantages en termes de coût sont une autre raison qui explique que des pays comme l'Inde représentent pour les entreprises étrangères une source attractive de principes actifs et un lieu de fabrication intéressant, directement ou sous licence. La concession de licences volontaires est une possibilité pour rendre plus disponibles et abordables les médicaments particulièrement nécessaires dans les pays en développement.

Pour faciliter le transfert de technologie – pour autant que les détenteurs de la technologie soient prêts à s'en défaire –, l'une des méthodes consiste à accroître la capacité des pays en développement à absorber et utiliser des technologies complexes. Plusieurs initiatives ont été envisagées à cette fin. Par exemple, le modèle de transfert de technologie pour le projet de vaccin contre la méningite et le Programme de technologie appropriée en santé avaient pour cible un vaccin antiméningococcique conjugué pour l'Afrique

ENCADRÉ 5.4

AVANTAGES DES ENTREPRISES INDIENNES EN TERMES DE COÛTS

Les entreprises indiennes ont des coûts moins élevés – qui représenteraient entre un huitième (pour la R&D) et un cinquième (pour la fabrication) des coûts des entreprises de pays développés.

Cet avantage s'explique par les facteurs suivants :

- **Coût des immobilisations.** Construire une nouvelle unité de fabrication correspondant aux normes réglementaires internationales coûte environ quatre fois moins cher qu'en Europe ou aux Etats-Unis. Les travaux de génie civil coûtent entre US \$90 et 130 au mètre carré contre US \$800 aux Etats-Unis. Les coûts du matériel (par exemple réacteurs, chaudières et autres appareils) peuvent également être inférieurs.
- **Main-d'œuvre meilleur marché.** Le salaire d'un analyste ou d'un chimiste de laboratoire en Inde est cinq à huit fois moins élevé qu'aux Etats-Unis. Les chercheurs indiens de haut niveau sont très qualifiés mais gagnent environ un tiers de ce que gagnent leurs homologues dans le monde développé. Enfin, les employés d'une usine sont payés entre US \$120 et 150 par mois.
- **Compétences en chimie ou en procédés de fabrication et coûts de développement.** Après plus de 30 ans d'ingénierie inverse sur les médicaments brevetés (ingénierie de procédés), les entreprises indiennes savent très bien accélérer la mise au point de médicaments génériques et sont donc plus productives par unité de coût. En raison de coûts de développement inférieurs, l'approbation des demandes soumises aux services de réglementation coûte moins cher, ce qui, conjugué à l'admissibilité croissante des études indiennes de bioéquivalence auprès de la Food and Drug Administration des Etats-Unis, met l'Inde dans une position très favorable. En ce qui concerne la fabrication, l'amélioration continue des procédés a débouché par ailleurs sur une structure de coûts extrêmement rentable pour la production indienne de principes actifs en gros.
- **Coût des études cliniques.** Le fait de disposer de très nombreux patients qui ne suivent pas d'autres traitements facilite un recrutement rapide pour de vastes études cliniques. Le coût par patient recruté est environ un dixième de ce qu'il est aux Etats-Unis. Cependant, ni les entreprises indiennes ni les entreprises internationales n'ont exploité concrètement cet avantage – les entreprises indiennes pour protéger la recherche naissante consacrée à la découverte de médicaments et les multinationales du médicament à cause de préoccupations concernant la confidentialité de la propriété intellectuelle.

Source : référence (25).

(24). L'approche suivie reposait sur un transfert de technologie depuis un fabricant bien implanté d'un pays industrialisé vers un fabricant d'un pays développé. Nous avons évoqué plus haut des exemples de ce type au Kenya et en Afrique du Sud.

L'Accord sur les ADPIC stipule que les pays développés offriront des incitations aux entreprises et institutions sur leur territoire afin de promouvoir et d'encourager le transfert de technologie vers les pays les moins avancés (article 66.2). Cette disposition a été réaffirmée dans la Déclaration de Doha. Bien que les pays développés soumettent régulièrement des rapports à l'OMC sur ces mesures, l'impact pratique de cet aspect de l'Accord sur les ADPIC est négligeable.

5.4 Les pays développés et les laboratoires pharmaceutiques (y compris les fabricants de génériques) devraient prendre des mesures pour promouvoir le transfert de technologie et la production locale de médicaments dans les pays en développement, chaque fois que cela est économiquement rationnel et permet de promouvoir la disponibilité, l'accessibilité – y compris financière – et la sécurité des approvisionnements en produits nécessaires.

5.5 Les pays développés devraient s'acquitter des obligations qui leur incombent en vertu de l'article 66.2 de l'Accord sur les ADPIC et du paragraphe 7 de la Déclaration de Doha.

Réglementation et essais cliniques

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 3, la réglementation de la sécurité, de l'efficacité et de la qualité des nouveaux produits médicaux dans les pays développés est aujourd'hui indissociablement liée à l'innovation, en grande partie parce que ce sont les organismes de réglementation qui déterminent l'ampleur des essais cliniques nécessaires pour que les produits reçoivent l'autorisation de mise sur le marché, essais dont le coût représente un élément important du développement des produits. La durée du processus de réglementation est aussi un facteur qui détermine le rythme auquel de nouveaux produits (y compris des versions génériques de produits d'origine) parviennent à ceux qui en ont besoin.

Réglementation

Il reste beaucoup à faire pour améliorer la capacité de réglementation des pays en développement. Selon des éléments en provenance de l'OMS, un tiers seulement des Etats Membres de l'Organisation disposerait d'un système de réglementation satisfaisant, les autres systèmes laissant plus ou moins à désirer (26). Plus de deux tiers de la population mondiale vit dans des pays qui ne possèdent que des structures insuffisantes ou à peine suffisantes pour garantir la qualité, l'innocuité et l'efficacité des médicaments. Une enquête récente faite par l'OMS sur la qualité des antipaludiques dans sept pays africains a montré qu'entre 20% et 90% des produits ne répondaient pas aux normes de qualité. Il s'agissait dans cette enquête d'un mélange de produits locaux et de produits importés (27). L'utilisation de matières premières de mauvaise qualité provenant de sources peu fiables est un problème récurrent dans de nombreux pays (28). La présence sur le marché de médicaments de mauvaise qualité ou même nuisibles représente un gaspillage de ressources qui pèse sur des systèmes de soins déjà surchargés, met en péril la sécurité de la population et accroît le risque de pharmacorésistance.

D'après des enquêtes faites par le Centre de Recherche sur les Médicaments, les retards au niveau de la réglementation et le manque de communication entre l'industrie et les évaluateurs des services de réglementation sont un grave sujet de préoccupation dans les pays en développement. Les problèmes courants associés aux retards d'homologation peuvent être imputables soit à l'industrie soit à l'autorité de réglementation – quoi qu'il en soit, ces problèmes doivent être évalués conjointement (29).

L'aptitude à bien réglementer les produits pharmaceutiques dépend d'un certain nombre de facteurs, dont le niveau de développement économique, l'existence des infrastructures nécessaires et la qualité du système de soins du pays. A la base, le problème réside dans le manque de moyens humains et financiers pour l'activité de réglementation – ce qui découle souvent de l'absence de volonté politique, problème exacerbé par l'existence de groupes d'intérêt qui bénéficient des failles de la réglementation. C'est pourquoi, même si les grandes options permettant de remédier à cette situation sont relativement simples en principe, leur application peut s'avérer beaucoup plus difficile. Les pays ont besoin de ressources tant humaines que financières mais l'impulsion politique est elle aussi très importante. L'Inde a pris cette année l'initiative de créer une nouvelle structure de réglementation, compte tenu de son importance pour la population et aussi pour améliorer son attractivité

en tant que base de recherche clinique et d'innovation. Même si des moyens financiers plus importants sont consacrés au développement des services de réglementation dans une région, l'existence et le niveau de compétence des ressources humaines resteront un problème à moyen terme.

L'OMS s'emploie depuis longtemps à rassembler les acteurs dans ce domaine par l'intermédiaire de la Conférence internationale des autorités de réglementation pharmaceutique, qui constitue une tribune de choix pour forger un consensus international et aider l'OMS et les autorités de réglementation pharmaceutique à harmoniser la réglementation et améliorer la sécurité, l'efficacité et la qualité des médicaments. Pour garantir la qualité des produits pharmaceutiques, l'OMS fixe des normes et critères, élabore des lignes directrices et donne des avis aux Etats Membres concernant l'assurance de qualité des médicaments mis sur le marché aux niveaux national et international. Elle aide d'autre part les pays à développer leur capacité de réglementation par la création de réseaux, la formation et la mise en commun de l'information.

D'autres initiatives ont été lancées par l'OMS, comme le réseau de réglementation des vaccins des pays en développement, qui regroupe neuf autorités nationales de réglementation de cinq continents. Le réseau a pour but de promouvoir et d'appuyer le renforcement de la capacité des services nationaux de réglementation des pays participants et d'autres pays en développement pour l'évaluation des propositions d'essais cliniques (y compris les données précliniques et les processus de développement des produits) ainsi que des données des essais cliniques en fournissant des compétences et en assurant l'échange de l'information pertinente.

Il existe diverses autres initiatives régionales et internationales auxquelles participent les services de réglementation de pays en développement. La Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH),¹⁷ dont les principaux membres sont les laboratoires industriels qui font de la recherche et les services de réglementation de pays développés, a progressé dans l'harmonisation des informations dont ont besoin les services de réglementation dans le monde développé, atténuant ainsi certains des problèmes liés aux différences entre normes de pays développés. Cependant, l'ICH n'a jusqu'ici pas vraiment réussi à faire participer les pays en développement, notamment parce que l'harmonisation suppose une parité raisonnable des capacités de réglementation. Si les patients des pays en développement sont en droit de recevoir des médicaments et des vaccins dont la qualité, l'innocuité et l'efficacité sont les mêmes que dans les pays développés, un examen plus approfondi s'impose de l'applicabilité et de la pertinence des diverses exigences de l'ICH aux besoins des pays en développement.

Les actions concertées au niveau régional se sont avérées dans certains cas plus efficaces pour renforcer la capacité de réglementation au niveau national. Il existe ainsi plusieurs associations régionales des autorités de réglementation au sein de l'Association des Nations de l'Asie du Sud-Est (ANASE), de la Communauté andine, du Conseil de Coopération du Golfe, du Mercosur et de la Communauté de Développement de l'Afrique australe. C'est là un moyen de mettre en commun l'information sur les médicaments en circulation, de partager des installations (par exemple des laboratoires d'essai), de comparer les expériences concernant les effets secondaires de certains médicaments au stade postcommercialisation, de repérer les médicaments ne correspondant

¹⁷ Nom officiel complet : International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

pas aux normes et les médicaments contrefaits, etc. Des mesures concrètes et pragmatiques permettant de partager ainsi information et installations sont sans doute le meilleur moyen d'améliorer la qualité des produits commercialisés dans les pays en développement.

Certains succès ont été enregistrés à cet égard. Par exemple, plusieurs initiatives ont été lancées par la Communauté de Développement de l'Afrique australe, où 13 organismes de réglementation ont harmonisé certaines normes techniques. Des changements apportés aux pratiques et procédures suivies par les Etats Membres de l'ANASE vont également dans le sens de la standardisation de certaines normes en matière de réglementation (30), ce qui pourrait aider à la fois les organismes de réglementation et l'industrie en simplifiant les tâches administratives.

Du fait que leur propre capacité de réglementation est insuffisante, de nombreux pays en développement s'en remettent aux décisions (d'approbation ou de rejet) des autorités de réglementation de pays développés. Comme on l'a vu plus haut, cela peut présenter des inconvénients parce que l'équilibre entre risques et avantages dans les pays en développement n'est pas forcément le même que dans les pays développés et aussi parce qu'en raison de facteurs spécifiques aux pays en développement, l'évaluation de l'innocuité ou de l'efficacité devrait être différente. Néanmoins, les évaluations faites par les pays développés sont préférables à rien du tout.

L'Agence européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMA) et les autorités de réglementation des pays de l'Union européenne ont été invitées à appuyer – en collaboration avec l'OMS – la mise en place de capacités nationales de réglementation dans les pays en développement par le biais de partenariats, d'une assistance scientifique ou technique ou de financements. Le but explicite est de privilégier la création de centres régionaux ayant des compétences en matière de réglementation. Lorsque la Commission européenne a annoncé ces changements de politique, elle a fait observer que les procédures de réglementation ne devraient pas se transformer en obstacles commerciaux qui risqueraient de faire augmenter le prix des médicaments, car l'idée est de faciliter l'accès rapide à des médicaments répondant aux besoins de santé publique des pays en développement (31).

Dans cette optique, l'EMA se propose de donner un avis scientifique pour l'évaluation de médicaments qui seront commercialisés exclusivement en dehors de la Communauté (32). Cela pourrait constituer une base utile pour les décisions que prendront les autorités des pays en développement, mais l'on aura encore besoin de compétences locales pour déterminer si l'avis de EMA est rationnel compte tenu du contexte local. L'évaluation risques-avantages doit se faire au niveau national.

Un projet OMS de présélection a été mis sur pied en 2001 pour proposer aux organismes d'achat des Nations Unies, comme l'UNICEF, tout un choix de produits de qualité correspondant aux normes énoncées par le projet. Il ne s'agit pas de remplacer les autorités nationales de réglementation ni les systèmes nationaux d'autorisation de l'importation de médicaments, mais bien plutôt de faire appel aux compétences de certaines des autorités de réglementation les plus qualifiées pour établir une liste de produits présélectionnés correspondant à des normes internationales harmonisées. Avec le temps, la liste de plus en plus longue des produits qui se sont avérés correspondre à ces normes a été utile pour l'achat de médicaments en gros, notamment par les pays eux-mêmes et par d'autres organisations. Par exemple, le Fonds mondial de lutte contre le SIDA, la tuberculose et le paludisme finance l'achat de médicaments qui ont été présélectionnés par l'OMS ainsi que de médicaments

correspondant à d'autres normes réglementaires. Là encore, la démarche s'est avérée utile pour les pays en développement qui n'ont pas les moyens de faire ce genre d'évaluation. Toutefois, c'est aux pays qu'il appartient de prendre les décisions dans un cadre strictement national.

5.6 Les pays en développement devraient accorder un rang de priorité plus élevé à l'amélioration de la réglementation des produits médicaux. Les pays développés et leurs organismes de réglementation devraient apporter une aide financière et technique plus importante pour aider les pays en développement à atteindre les normes réglementaires minimales nécessaires pour garantir la qualité des produits mis sur le marché. Il faudrait aussi aider à mettre en place des infrastructures dans les pays pour garantir l'application durable des normes en matière de bonnes pratiques de fabrication et de gestion de la chaîne d'approvisionnement.

5.7 Pour l'instant, l'activité de la Conférence internationale sur l'harmonisation ne présente pas d'intérêt immédiat pour la plupart des pays en développement, mais ceux-ci devraient toutefois continuer à y participer. En attendant, les gouvernements et les autorités de réglementation des pays en développement devraient appuyer des initiatives régionales conçues en fonction des capacités actuelles des pays membres qui offrent des possibilités plus intéressantes de relever les normes dans le temps en exploitant les avantages comparatifs, en évitant les doubles emplois, en partageant information et installations et en encourageant la normalisation sans ériger d'obstacles à la concurrence.

Essais cliniques

Les essais cliniques constituent la dernière étape avant que le produit médical soit mis à la disposition des consommateurs. Avec l'augmentation du nombre de produits mis au point pour répondre aux besoins spécifiques des pays en développement, il est extrêmement important que ces pays soient capables d'organiser des essais cliniques d'un niveau élevé, car les produits médicaux doivent être mis à l'essai dans l'environnement où ils seront utilisés. De nombreux facteurs exogènes peuvent être différents selon qu'il s'agit de pays en développement ou de pays développés – notamment la constitution génétique, l'état nutritionnel, la prévalence d'autres maladies (par exemple VIH/SIDA ou paludisme), les interactions avec des remèdes traditionnels et d'autres facteurs sociaux, culturels et économiques. Tous ces facteurs peuvent d'ailleurs différer aussi d'un pays en développement à l'autre. C'est pourquoi l'innovation axée sur les pays en développement exige des moyens de tenir compte de ces différences.

On note une augmentation tout à fait spectaculaire de la recherche clinique dans les pays en développement. D'après la Food and Drug Administration des Etats-Unis, le nombre de spécialistes de la recherche clinique étrangers qui font des recherches sur des médicaments en dehors des Etats-Unis dans le cadre de demandes d'approbation de nouveaux médicaments soumises à la FDA a été multiplié par 16 depuis dix ans, passant de 271 en 1990 à 4458 en 1999. Les inspections faites par la FDA sur ces chercheurs étrangers ont presque triplé, passant de tout juste 22 en 1990 à 64 en 1999. Le nombre de pays où des recherches pharmaceutiques sont menées est passé de 28 en 1990 à 79 en 1999. Il y a à ce phénomène plusieurs raisons : facilité d'accès à des sujets humains ; facilité de recrutement ; population n'ayant pas eu auparavant

accès à un traitement ; faible coût ; enfin, facilité d'approbation des études (29). Il est possible que beaucoup de ces recherches cliniques soient faites en raison des avantages en termes de coûts, mais elles sont aussi liées en partie à la nécessité de mettre les produits à l'essai dans l'environnement où ils seront très probablement utilisés. Cette expansion résulte notamment du recours croissant à des organismes de recherche travaillant sous contrat pour des laboratoires pharmaceutiques qui veulent trouver les moyens les plus rentables de répondre aux impératifs des essais cliniques. Mais elle démontre également que de nombreux pays en développement ont déjà la capacité d'organiser des essais cliniques correspondant aux normes internationales.

C'est avant tout en Asie et en Amérique latine que cette capacité existe. Notre étude a montré ce qui suit :

La capacité actuelle d'organisation d'essais cliniques est toutefois insuffisante, voire inexistante dans presque tous les pays d'Afrique subsaharienne. Le renforcement de la capacité de R&D dans les pays en développement moyennant des investissements dans des centres africains de recherche en santé capables de faire des essais cliniques est donc apparu comme une priorité internationale si l'on veut améliorer la santé publique et, indirectement, l'action de développement. Les efforts devraient privilégier la création et le renforcement de centres de recherche contrôlés et gérés localement qui puissent appliquer leurs propres priorités et programmes de travail en matière de R&D. L'existence d'organismes internationalement reconnus confortera la place des priorités africaines de R&D dans les initiatives internationales et accroîtra l'aptitude à influencer les flux de trésorerie. En dernière analyse, une position solide sur un pied d'égalité dans les partenariats internationaux offrira les meilleures chances de faire valoir les besoins et les intérêts locaux.

Dans ce cas, viser un partenariat sur un pied d'égalité exige que l'on soit en mesure de contribuer de façon équilibrée à tous les aspects de l'action concertée, notamment apporter une contribution scientifique de niveau international et pouvoir mobiliser des cofinancements. A l'heure actuelle, très peu de centres de recherche en Afrique sont dans cette position, ce qui exclut un véritable partenariat fondé sur l'égalité (29).

Des chercheurs de pays en développement devraient être associés à l'élaboration du protocole de recherche dès le début pour que les besoins des pays en développement en matière de santé soient bien pris en compte, sans quoi les médecins et chercheurs des pays en développement qui participent à des essais cliniques seront en fait affectés à la collecte de données en vue d'essais conçus pour répondre uniquement aux besoins de personnes vivant dans des pays développés. Les mesures et les politiques devraient être appliquées de façon que ces médecins et chercheurs puissent mettre au point et effectuer des essais cliniques en rapport avec les problèmes de santé qui se posent chez eux plutôt que correspondant à des protocoles de recherche conçus ailleurs. Cette façon de procéder représenterait un véritable moyen de mesurer les capacités dans ce domaine.

Même s'il est facile de trouver des patients atteints de telle ou telle maladie, il reste difficile dans certaines régions de les recruter. Le consentement éclairé est obtenu de façons assez différentes dans les zones rurales où peu de gens sont alphabétisés. Mais il se pose également d'autres problèmes de recrutement : insuffisance des moyens de transport ; différences culturelles et interdits ; crainte de réactions indésirables ; enfin, incertitude quant à la confidentialité et absence de réseau de services médicaux.

Pour les laboratoires inclus dans notre étude, les lacunes actuelles sont la résultante de problèmes de réglementation dans les pays en développement. La majorité des participants ont estimé que, même si ces pays comportent de nombreux avantages, car ils se prêtent bien à la recherche clinique, le processus d'approbation de ces travaux est compliqué, coûteux et prend du temps. Dans un cas, il a fallu si longtemps pour recruter des patients qu'au moment où l'essai a débuté, les essais avaient pris fin dans le reste du monde. Beaucoup des problèmes mentionnés avaient trait à l'absence de compétences et de capacité de réglementation (29).

En raison de l'urgente nécessité de renforcer la capacité à faire des essais cliniques, une nouvelle initiative a vu le jour en 2001, le Partenariat pays européens-pays en développement pour les essais cliniques. Il s'agit d'accélérer le développement de nouvelles interventions cliniques pour lutter contre le VIH/SIDA, le paludisme et la tuberculose dans les pays en développement, en particulier en Afrique subsaharienne, et d'améliorer d'une façon générale la qualité de la recherche sur ces maladies. Le programme privilégie les essais de phases II et III menés dans des pays en développement où ces maladies sont endémiques et prélèvent le plus lourd tribut. Les activités du Partenariat consistent à :

- intensifier la coopération et la mise en réseau des programmes nationaux européens afin d'accélérer les essais cliniques de produits nouveaux ou améliorés, en particulier médicaments et vaccins dans les pays en développement ;
- veiller à ce que la recherche soit axée sur les besoins et les priorités des pays en développement ;
- aider à mettre en place et renforcer les capacités des pays en développement, y compris par la promotion du transfert de technologie ;
- encourager la participation du secteur privé ;
- mobiliser des fonds supplémentaires pour lutter contre les maladies qui touchent particulièrement les pays en développement (51).

Une question particulièrement délicate est de veiller au respect des normes éthiques pour les essais cliniques qui sont faits dans des pays en développement. On s'est inquiété du risque que des populations vulnérables de pays en développement soient exploitées dans l'intérêt de tierces personnes.

Les principaux problèmes éthiques concernent :

- le consentement ;
- les normes de soins ;
- l'examen éthique de la recherche ;
- le suivi une fois les essais achevés.

Ces problèmes ne se posent pas seulement dans les pays en développement, mais ils sont exacerbés par la situation socio-économique et par le niveau des soins de santé. Le consentement doit reposer sur le principe de l'information et de la protection, s'articuler sur le contexte local, utiliser des formules simples et mettre les participants en confiance. Dans bien des cas, les participants à des essais bénéficient d'un niveau de soins qui, normalement, n'est pas disponible sur place ni dans les zones avoisinantes. Le traitement avec un placebo peut soulever certains problèmes (par exemple, là où une maladie est endémique). Les comités d'examen éthique, qui sont la norme dans les pays développés, peuvent être difficiles à mettre sur pied dans les pays en développement, faute de personnel compétent ou expérimenté dans ce domaine. Si ce sont des étrangers qui encadrent le contrôle éthique, ils risquent sans s'en rendre compte d'autoriser des transgressions des coutumes locales. Une

fois un essai terminé, il se pose d'autres problèmes, car il s'agit de savoir si les participants doivent se voir refuser un traitement qui s'est avéré efficace parce qu'il ne peut être dispensé par le système de santé local (33).

5.8 L'OMS a un rôle important à jouer, en collaboration avec les parties intéressées, pour aider à renforcer les essais cliniques et l'infrastructure de réglementation dans les pays en développement, notamment en Afrique subsaharienne, en particulier pour améliorer les normes d'examen éthique.

5.9 En plus du Partenariat pays européens-pays en développement pour les essais cliniques, les bailleurs de fonds ainsi que les conseils de la recherche médicale, les fondations et les organisations non gouvernementales devraient proposer une aide plus importante aux pays en développement pour renforcer les essais cliniques et les moyens de réglementation.

Médecine traditionnelle

L'expression médecine traditionnelle est utilisée ici pour désigner trois ou même quatre composantes différentes auxquelles cette dénomination s'applique habituellement de façon assez vague. Premièrement, la médecine traditionnelle est un système de traitement, parfois avec des méthodes très élaborées d'évaluation de l'état de santé et de diagnostic de la maladie. Ces systèmes s'inscrivent normalement dans une approche globale :

... qui envisage l'être humain dans sa totalité dans un contexte écologique très large et souligne qu'un état de mauvaise santé ou la maladie est imputable à un déséquilibre entre l'homme et le système écologique global dans lequel il s'insère et non pas seulement à un agent étiologique et à une évolution pathogène (34).

Des systèmes comme l'*Ayurveda* indien ou la médecine chinoise traditionnelle ont une base théorique cohérente, y compris des cadres de classification des maladies et des plantes médicinales utilisées pour les soigner ainsi que des systèmes de classification des mauvais états de santé. La médecine moderne, elle, est plus réductrice et plus directe. Alors que de nombreux remèdes traditionnels reposent sur des mélanges d'ingrédients naturels à la composition complexe qui permettent de soigner certaines maladies, la médecine moderne recherche généralement un principe actif contre une maladie (encore que, comme nous l'avons vu, les associations médicamenteuses soient aujourd'hui de plus en plus fréquentes, par exemple, contre le paludisme, le VIH/SIDA et la tuberculose).

Deuxièmement, et c'est un aspect qui est lié au premier, la médecine traditionnelle est une source de savoirs sur les remèdes naturels efficaces et une source de remèdes fondés sur des produits naturels. Par exemple, toutes les mères indiennes savent que le curcuma a des propriétés cicatrisantes, ce qui était déjà rapporté dans un texte sanscrit très ancien. Troisièmement, comme nous l'avons vu à plusieurs reprises dans ce rapport, les produits naturels sont une véritable mine pour la découverte et l'isolement de nouveaux médicaments modernes. Les savoirs de la médecine traditionnelle peuvent offrir un raccourci en ce sens que le produit a peut-être déjà un effet connu – il s'agit alors de savoir comment isoler et synthétiser les principes actifs ou comment reproduire à une échelle commerciale des associations de principes actifs efficaces (voir Encadré 5.5). Quatrièmement, les tradipraticiens sont un élément important du système de soins de santé dans de nombreux pays en développement.

ENCADRÉ 5.5

LES PRODUITS NATURELS – TIRER PARTI D'UNE CONJONCTURE FAVORABLE

Bon nombre des médicaments utilisés aujourd'hui sont fondés sur des produits naturels. Les possibilités d'amélioration et d'accélération de l'innovation biomédicale faisant intervenir des produits naturels se situent surtout en principe aux stades de l'élucidation des cibles et de la découverte des principales structures. C'est donc à juste titre que les chercheurs ont souligné la nécessité de nouveaux concepts pour créer de vastes collections de composés d'une plus grande diversité structurale.

Les produits naturels resteront par ailleurs très précieux pour les laboratoires pharmaceutiques à cause de leur grande diversité structurale et de leur excellente adaptation à des structures biologiquement actives. La recherche sur les produits naturels continue d'envisager diverses structures essentielles, qui peuvent servir de modèles pour le développement de nouveaux médicaments par l'industrie pharmaceutique. Si les premières applications industrielles de produits naturels ont fait appel à des agents microbiologiques, ces dernières années, la phytochimie a suscité un regain d'intérêt.

La découverte de l'artémisinine est particulièrement intéressante en ce sens que les travaux ont exploité la référence médicale, le *Manuel de prescriptions pour les cas d'urgence*, rédigé par Hong Ge au III^e siècle, selon lequel la plante était utilisée pour traiter des maladies comportant fièvre et frissons. L'évaluation pharmacologique faite en octobre 1971 a donné des résultats positifs et, en 1972, des chercheurs chinois ont isolé et purifié le composé, qu'ils ont appelé artémisinine.

Une autre ressource importante dans le monde en développement est le jardin botanique de Rio de Janeiro, dont la banque d'ADN détient une information génétique correspondant à la flore brésilienne et se concentre sur la conservation de l'ADN des espèces végétales présentes dans les écosystèmes où s'insère la forêt pluviale atlantique. Cette collection constitue une source de matériel génétique pour la recherche sur la phylogénie, la phylogéographie et la structure génétique, et elle facilitera la recherche sur les gènes responsables de la diversité biologique ainsi que l'identification des gènes entrant en jeu dans la biosynthèse des médicaments et la résistance des végétaux aux organismes pathogènes.

On envisage de faire des travaux de recherche multidisciplinaires associant la chimie des produits naturels, la biologie moléculaire et cellulaire, la chimie analytique et synthétique, la biochimie et la pharmacologie afin d'exploiter la grande diversité des structures chimiques et de l'activité biologique des produits naturels. L'étude des bases de données sur les structures chimiques, conjuguées aux bases de données sur les gènes et protéines cibles, facilitera la mise au point de nouvelles entités chimiques par modélisation moléculaire informatisée pour l'évaluation pharmacologique.

Source : références (35–41).

Le premier point à examiner ici est de savoir comment toutes ces composantes de la médecine traditionnelle pourraient contribuer de façon optimale au processus de découverte, de développement et de distribution. Ensuite, il faut examiner quelles politiques, notamment en ce qui concerne les droits de propriété intellectuelle, pourraient encourager l'innovation et l'accès aux produits. Sur le plan éthique, il est important de déterminer comment les avantages commerciaux potentiels de l'utilisation des savoirs traditionnels pourraient être partagés avec les détenteurs de ces savoirs.

Découverte, développement et distribution

D'importantes initiatives nouvelles ont vu le jour pour mettre les savoirs de la médecine traditionnelle au service de l'amélioration de la santé publique. L'une d'elles vise à mettre sur le marché des produits thérapeutiques à base de plantes validés scientifiquement et cliniquement après en avoir contrôlé sérieusement l'innocuité et l'efficacité. Des pays comme la Chine et l'Inde y travaillent très activement. L'idée est de passer de la voie d'innovation traditionnelle « molécule-souris-homme » à une voie « homme-souris-homme ».

Autrement dit, il s'agit de choisir une voie qui tire parti des méthodes thérapeutiques connues de la médecine traditionnelle pour accélérer le processus de découverte. La pharmacologie inverse est une redécouverte qui privilégie la recherche clinique sur les produits naturels. En particulier, elle prend les filières ou les observations de l'expérience clinique d'un médicament ou d'une plante et les élargit à des études exploratoires puis aux expériences scientifiques pertinentes – *in vitro* et *in vivo*.

La pharmacologie inverse comporte trois principaux domaines de connaissances :

- une bonne documentation des effets biodynamiques des médicaments et des plantes ;
- des études exploratoires faisant intervenir la normalisation des plantes et des produits naturels et des études initiales sur les doses, avec des paramètres fins pertinents en matière d'innocuité et d'activité ;
- un domaine expérimental caractérisé par des modèles *in vitro* et *in vivo* ainsi que des travaux de pharmacologie de sécurité pour étudier les cibles, établies hypothétiquement à partir des études antérieures, la détermination des doses pour la sécurité et l'efficacité, et de vastes études cliniques sur le médicament naturel, avec une surveillance postcommercialisation.

Dans le passé, la pharmacologie s'est développée grâce à l'application de la pharmacologie inverse à certains toxiques. Le Tableau 5.3 en donne quelques exemples. Plusieurs autres plantes locales de l'Inde qui ont été isolées dans ce pays, en Europe ou en Amérique du Nord ont également fait l'objet d'études cliniques et expérimentales compte tenu des avantages thérapeutiques qu'elles étaient censées avoir. On trouvera dans le Tableau 5.4 la liste de certaines de ces plantes et une indication des nouveaux domaines de recherche pharmaceutique sur lesquels ont débouché les constatations.

Cette approche suscite un regain d'intérêt. La Chine et l'Inde, en particulier, investissent massivement dans la R&D fondée sur ces voies nouvelles de découverte de médicaments en suivant cette méthodologie. En Inde, par exemple, un réseau de plus d'une trentaine de laboratoires de recherche, de laboratoires industriels, d'universités et d'instituts de médecine traditionnelle travaillent sur 20 maladies. Certaines des percées réalisées (par exemple un traitement contre le psoriasis, pour lequel les essais cliniques de phase II sont en cours) semblent très prometteuses.

Les plantes utilisées en médecine traditionnelle sont une source d'idées et de modèles pour la synthèse de nouveaux médicaments ayant de meilleures propriétés thérapeutiques, chimiques ou physiques que les composés d'origine. Sur le plan commercial, ces médicaments à base de plantes représentent une valeur d'environ US \$14 milliards par an aux Etats-Unis et US \$40 milliards dans le monde. De plus, l'Institut national du Cancer aux Etats-Unis

TABLEAU 5.3 PHARMACOLOGIE INVERSE CONCERNANT LES TOXIQUES

PLANTE MÉDICINALE	VOIE EXPÉRIENTIELLE	PRODUIT NATUREL
<i>Curare tomentosum</i>	Paralyse musculaire	Tubocurarine
<i>Physostigma venenosum</i>	Supplice par empoisonnement	Physostigmine
<i>Claviceps purpurea</i>	Intoxication par l'ergot	Ergotamine
<i>Strychnos nux-vomica</i>	Intoxication avec convulsions	Strychnine
<i>Atropa belladonna</i>	Antispasmodique	Atropine
<i>Papaver somniferum</i>	Intoxication par l'opium	Morphine

Source : référence (42).

TABLEAU 5.4 LA FILIÈRE DES PLANTES MÉDICINALES

PLANTE MÉDICINALE	PRINCIPE ACTIF	MÉCANISMES	NOUVEAUX DOMAINES
<i>Rauwolfia serpentina</i>	Résérpine	Déplétion des amines	Hypertension, maladie de Parkinson, dépression
<i>Psoralea corylifolia</i>	Psoralens	Dimères de thymine	Vitiligo, psoriasis, lèpre
<i>Commiphora mukul</i>	Guggulstérone	Récepteurs BAR & FX	Hyperlipidémie, arthrose, tuberculose
<i>Curcuma longa</i>	Curcumine	Antioxydant	Cancer, hépatite, arthrose, diabète
<i>Acacia catechu</i>	Epicatéchines	Antioxydants	Angine, hépatite, diabète
<i>Piper longum</i>	Pipérine	Bioactivateur	Tuberculose, asthme, paludisme
<i>Berberis aristata</i>	Berbérine	Antimicrobien	Infections oculaires, diarrhée, SIDA
<i>Azadirachta indica</i>	Azadirachtine	Antiappétant	Pesticides, infections de la peau, cancer

Source : référence (42).

consacre régulièrement des sommes importantes au criblage de 50 000 substances naturelles afin de déterminer leur activité potentielle contre des lignées de cellules cancéreuses et le virus du SIDA. En Allemagne, en Chine, en Inde et au Japon, notamment, on procède au criblage d'espèces sauvages pour découvrir de nouveaux médicaments (43).

L'intérêt croissant que suscite depuis quelques années la médecine par les plantes s'explique par plusieurs raisons. Les problèmes de pharmacorésistance des micro-organismes, les effets secondaires des médicaments modernes et l'apparition de nouvelles maladies contre lesquelles il n'existe pas de médicament ont engendré un regain d'intérêt pour les plantes qui pourraient être à l'origine de nouveaux médicaments. Par ailleurs, les spécialistes de la recherche pharmaceutique ont aujourd'hui du mal à trouver des structures, modèles et échafaudages nouveaux dans le monde fini de la diversité chimique.

Un tiers de la population mondiale n'a toujours pas accès régulièrement à des médicaments essentiels de type moderne et ce chiffre passe à plus de la moitié de la population dans certaines zones d'Afrique et d'Asie. Cependant, dans de nombreux pays en développement, notamment en milieu rural, 80% des habitants consultent des tradipraticiens et utilisent des médicaments traditionnels (44). Il est donc de toute évidence nécessaire de voir comment on pourrait utiliser les tradipraticiens de façon plus efficace pour faciliter la mise à disposition des innovations biomédicales de type occidental et des traitements traditionnels.

On sait déjà que leur contribution peut être très positive. Par exemple, d'importants travaux d'expérimentation et d'évaluation du rôle que peuvent jouer les guérisseurs face au VIH/SIDA en Afrique ont été menés depuis 20 ans. Même si les résultats sont loin d'être concluants ou généralisables, on peut en tirer certains enseignements.

- Etant donné la position qu'occupent souvent les guérisseurs dans la communauté, ils peuvent être d'excellents éducateurs.
- Leur connaissance des croyances et coutumes locales leur permet d'expliquer la maladie d'une façon compréhensible pour les gens.
- Les expériences faites en matière d'intégration des médecins occidentaux et des guérisseurs montrent qu'il est possible de faire aiguiller bien des gens vers un médecin dans des situations où, auparavant, la maladie n'aurait pas été soignée (45).

Très rares sont les systèmes de médecine traditionnelle qui reposent sur une documentation abondante. C'est essentiellement de bouche-à-oreille que circulent les savoirs sur les « petites traditions », alors que les « grandes traditions », comme l'*Ayurveda* et la médecine chinoise traditionnelle, sont bien documentées (46). Cependant, la documentation, l'interprétation et l'harmonisation systématiques des principes et des pratiques restent d'importants problèmes dans la plupart des systèmes de médecine traditionnelle.

Politiques

En ce qui concerne les savoirs traditionnels d'une façon générale, et les savoirs médicaux traditionnels en particulier, on se demande si les droits de propriété intellectuelle ne risqueraient pas de priver injustement des communautés du bénéfice de leur savoir (par exemple parce qu'un laboratoire utilise ce savoir pour créer une valeur commerciale dont ne profite nullement la communauté d'où il est tiré). De telles pratiques sont parfois qualifiées de biopiraterie ou d'appropriation frauduleuse. Cependant, on avance aussi que le brevetage est indispensable à la commercialisation des inventions fondées sur des savoirs traditionnels obtenus par des voies légales ou des ressources génétiques qui leur sont associées, et que des mesures de restriction seraient dommageables pour les efforts visant à mettre au point de nouveaux produits utiles à la santé publique.

Le problème de la répartition des avantages entre les dépositaires de savoirs traditionnels (qu'il s'agisse de particuliers ou de communautés) et ceux qui utilisent leur savoir est intimement lié à ce débat. La Convention sur la diversité biologique stipule que les parties qui ont acquis des ressources génétiques visées par la Convention assurent « le partage juste et équitable des résultats de la recherche et de la mise en valeur ainsi que des avantages résultant de l'utilisation commerciale et autre des ressources génétiques ... selon des modalités mutuellement convenues » (47). Elle stipule également que cela doit se faire sur la base du consentement préalable donné en connaissance de cause par les parties concernées.

Ce débat soulève à maints égards des problèmes qui vont très au-delà de notre mandat, et il existe un cadre bien établi de concertation à l'OMC et à l'OMPI pour définir les moyens d'avancer dans ce domaine. Notre perspective est plus limitée – il s'agit de savoir quelles mesures pourraient : a) promouvoir l'innovation et b) favoriser l'accès à de nouveaux produits issus des savoirs médicaux traditionnels.

Quelques pays ont récemment introduit pour les savoirs traditionnels une protection *sui generis* de la propriété intellectuelle qui est sans doute adaptée à leur situation particulière. Le but de la protection de la propriété intellectuelle devrait être d'encourager les inventions et l'innovation. Or, dans la pratique, les systèmes envisagés pour les savoirs traditionnels cherchent principalement à répondre à la question du partage équitable des avantages qui en découlent et non pas à celle de l'encouragement de l'innovation qui en est dérivée. Il y a un risque que l'introduction d'une forme ou d'une autre de protection de la propriété intellectuelle pour les savoirs traditionnels ait pour effet de restreindre l'accès de tiers, ce qui freinerait l'innovation en aval. Cependant, les questions soulevées sont relativement complexes et ont été examinées ailleurs de façon approfondie (48, 49).

Il faut se protéger contre l'appropriation frauduleuse de ressources génétiques et des savoirs qui leur sont associés, pour garantir une répartition équitable des avantages commerciaux tirés de savoirs traditionnels avec les communautés qui ont découvert ces ressources et leurs usages médicaux

éventuels, et promouvoir l'utilisation de ces savoirs dans l'intérêt de la santé publique (voir Encadré 5.6). De nouvelles mesures pourront être nécessaires pour des raisons d'équité, ainsi que pour offrir une incitation à transférer les savoirs traditionnels à ceux qui ont la possibilité de les exploiter.

L'un des moyens de s'assurer que les savoirs traditionnels ne sont pas injustement exploités et qu'ils sont également rendus publics consiste à créer des bases de données sur les savoirs traditionnels qui se trouvent déjà dans le domaine public, mais ne sont pas facilement accessibles (par exemple s'ils figurent dans un ancien texte sanscrit). On évitera ainsi que des savoirs traditionnels soient brevetés indûment parce que les examinateurs ignorent que la demande de brevet se fonde sur un savoir qui en principe est déjà public et non pas sur une nouvelle invention. Là où les savoirs traditionnels ne sont pas consignés par écrit ou sont jalousement protégés par une communauté, il est important de ne pas introduire l'information dans des bases de données sans avoir le consentement éclairé de la communauté concernée.

ENCADRÉ 5.6

ACCORD DE PARTAGE DES AVANTAGES DE LA PROSTRATINE ENTRE LE SAMOA ET L'UNIVERSITÉ DE CALIFORNIE

L'Université de Californie (Berkeley) a signé un accord avec le Gouvernement du Samoa pour isoler à partir d'un arbre autochtone le gène nécessaire à un médicament anti-SIDA prometteur et pour partager avec la population samoane les recettes provenant des ventes d'un médicament fabriqué à partir de ce gène.

L'accord conforte l'affirmation de la souveraineté nationale du Samoa sur la séquence génique de la prostratine, un médicament extrait de l'écorce de l'arbre mamala (*Homalanthus nutans*). Le médicament est actuellement étudié par des chercheurs du monde entier, car il pourrait forcer le virus du SIDA à sortir de son hibernation dans les cellules immunitaires de l'organisme et le mettre dans la ligne de mire des médicaments anti-SIDA.

« La prostratine est le don du Samoa à l'humanité », a expliqué le Ministre samoan du Commerce, M. Joseph Keil. « Nous sommes heureux d'accueillir l'Université de Californie en tant que partenaire à part entière pour isoler les gènes de la prostratine. »

Bien que la prostratine semble prometteuse contre le SIDA, l'offre est limitée par le fait qu'il faut extraire le médicament de l'écorce et du tronc du mamala. Les chercheurs du laboratoire de Jay Keasling, professeur de génie chimique à Berkeley, prévoient de cloner les gènes de l'arbre qui produit naturellement de la prostratine pour les insérer dans des bactéries qui constitueront les usines microbiennes de fabrication du médicament. Une technologie analogue est actuellement envisagée pour la production de l'artémisinine, un antipaludique.

En vertu de l'accord, le Samoa et l'Université de Californie (Berkeley) se partageront à égalité les recettes commerciales provenant des gènes. La part de 50% revenant au Samoa sera allouée aux pouvoirs publics, aux villages et aux familles des guérisseurs qui, les premiers, ont montré au Dr Paul Alan Cox, un ethnobotaniste, comment utiliser la plante. L'accord stipule également que l'Université de Californie (Berkeley) et le Samoa négocieront la distribution du médicament dans les pays en développement pour un bénéfice minimal si les travaux de Keasling portent leurs fruits.

« C'est peut-être la première fois que des populations autochtones ont fait valoir leur souveraineté nationale sur une séquence génique », a déclaré Cox, Directeur de l'Institut d'Ethnobotanique au Jardin botanique tropical de Hawaï. « C'est très bien, car la découverte des propriétés antivirales de la prostratine a été faite à partir d'une plante de la médecine traditionnelle du Samoa. »

L'Institut national du Cancer des Etats-Unis, qui a breveté l'utilisation de la prostratine comme médicament anti-VIH, impose à tout développeur commercial de la prostratine de commencer par négocier un accord de partage équitable des avantages avec le Samoa.

Source : référence (50).

Pour résoudre ce problème, des travaux de documentation et d'harmonisation ont été menés ces dernières années. Il n'y a pas jusqu'ici de système de classification des savoirs traditionnels qui soit compatible avec le système utilisé pour les brevets. Le Conseil indien de la Recherche scientifique et industrielle s'est efforcé de résoudre le problème en créant une bibliothèque numérique des savoirs traditionnels. Une classification moderne fondée sur la structure de la classification internationale des brevets a été mise au point. On a essayé d'établir pour les systèmes traditionnels indiens de médecine *Ayurveda*, *Unani* et *Siddha* une classification qui organise systématiquement les connaissances et facilite la diffusion et la recherche des données.

La base de données, qui comprend la bibliothèque numérique, comporte suffisamment de détails sur les définitions, les principes et les concepts pour réduire à un minimum le risque que des brevets « triviaux » soient octroyés à partir de savoirs traditionnels. La base de données sera utile en ce sens qu'elle livrera des filières pour le développement de nouveaux produits thérapeutiques à base de plantes. Actuellement, la base de données de la bibliothèque numérique comprend 9 millions de pages, chiffre qui devrait passer à 31 millions d'ici la fin de 2006. Les données seront disponibles en cinq langues : allemand, anglais, espagnol, français et japonais. Un groupe spécial de l'OMPI a souligné la nécessité d'une classification plus détaillée.

Le fait de mettre les savoirs traditionnels dans le domaine public sous une forme accessible aux examinateurs de brevet devrait empêcher le brevetage direct de ces savoirs. Cependant, beaucoup s'en serviront comme base d'autres inventions qui seront, elles, brevetables. Nous souscrivons aux principes contenus dans la Convention sur la diversité biologique, afin que les avantages soient équitablement répartis avec ceux qui sont à l'origine de ce savoir. Une proposition, actuellement à l'étude à l'OMC et à l'OMPI, prévoit que les déposants d'une demande de brevet seront obligés de révéler l'origine géographique du savoir sur lequel se fonde l'invention qu'ils revendiquent. Cette proposition se heurte à l'opposition de l'industrie de la biotechnologie et de l'industrie pharmaceutique selon lesquelles elle entraverait la recherche de ressources génétiques et de savoirs utiles à la médecine, pour plusieurs raisons pratiques. Les industries préféreraient le recours à des régimes d'accès nationaux, sans lien avec le système des brevets, qui comprendraient des protocoles appropriés pour la bioprospection et prévoiraient des conditions contractuelles pour régir le consentement éclairé préalable et la répartition des avantages.

L'analyse et le partage des expériences dans ce domaine complexe serait utile.

5.10 Les bibliothèques numériques des savoirs médicaux traditionnels devraient être intégrées dans les listes minimales de recherche documentaire des offices des brevets pour que les données qu'elles contiennent soient prises en considération lors de l'examen des demandes. Les détenteurs d'un savoir traditionnel devraient jouer un rôle déterminant pour décider si ce savoir doit être inclus dans une base de données et ils devraient eux aussi bénéficier de l'exploitation commerciale de l'information.

5.11 Tous les pays devraient étudier les meilleures manières d'atteindre les objectifs de la Convention sur la diversité biologique, par exemple par l'établissement de régimes nationaux appropriés pour la prospection des ressources génétiques et leur utilisation et leur commercialisation ultérieures : par des arrangements contractuels, par une obligation de divulguer, dans la demande de brevet, des

informations sur l'origine géographique des ressources génétiques sur laquelle se fonde l'invention ou par d'autres moyens.

Références

1. A new era of hope for the world's most neglected diseases. *PLoS Medicine*, 2005, 2(9):e323.
2. Thorsteinsdóttir H et al. Health biotechnology innovation in developing countries. *Nature Biotechnology*, 2004; 22, Supplément décembre 2004.
3. Morel C et al. Health innovation networks to help developing countries address neglected diseases. *Science*, 2005, 309(5733):401–403.
4. Louët S. Can China bring its own pipeline to the market? *Nature Biotechnology*, 2004, 22(12):1497–1499.
5. Dantas E. *The 'system of innovation' approach, and its relevance to developing countries*. SciDev.Net, Avril 2005 (<http://www.scidev.net/dossiers/index.cfm?fuseaction=policybrief&policy=61§ion=358&dossier=13>, consulté le 10 novembre 2005).
6. *Fiocruz Vaccine Manufacturing Centre, Manguinhos, Brazil*. Pharmaceutical-technology.com (<http://www.pharmaceutical-technology.com/projects/fiocruz/>, consulté le 10 novembre 2005).
7. Pefile S et al. *Innovation in developing countries to meet health needs– experiences of China, Brazil, South Africa and India*. Genève, CIPIH study paper, 2005 (<http://www.who.int/intellectualproperty/studies/MIHR-INNOVATION%20EXPERIENCES%20OF%20South%20Africa,%20CHINA,%20BRAZIL%20AND%20INDIA%20MIHR-CIPIH%20REPORTS%2014-04-05.pdf>, consulté le 10 novembre 2005).
8. Morel C et al., Health innovation in developing countries to address diseases of the poor. *Innovation Strategy Today*, 2005, 1:1–15 (<http://www.biodevelopments.org/innovation/ist1.pdf>, consulté le 24 janvier 2006).
9. Thorsteinsdóttir H et al. Cuba – innovation through synergy, *Nature Biotechnology*, 2004, 22, Supplément décembre 2004 (<http://www.utoronto.ca/jcb/home/documents/Cuba.pdf>, consulté le 22 novembre 2005).
10. Giles J. Cuban science: Vive la revolución? *Nature*, 2005, 436:322-324 (<http://www.nature.com/nature/journal/v436/n7049/full/436322a.html>, consulté le 22 novembre 2005).
11. Fawthrop T. Cuba ailing? Not its biomedical industry, *The Straits Times*, 26 janvier 2004 (<http://yaleglobal.yale.edu/display.article?id=3193>, consulté le 22 novembre 2005).
12. Bezanson K, Oldham G. *Rethinking science aid*. SciDev.Net, 10 janvier 2005 (<http://www.scidev.net/Editorials/index.cfm?fuseaction=readeditorials&itemid=142&language=1>, consulté le 10 novembre 2005).
13. Ferrer M et al. The scientific muscle of Brazil's health biotechnology. *Nature Biotechnology*, 2004, 22, Supplément décembre 2004.
14. *Focus: leishmaniasis*. Genève, Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (TDR), 2005 (<http://www.who.int/tdr/dw/leish2004.htm>, consulté le 10 novembre 2005).
15. *Leishmaniasis*. Genève, Médecins Sans Frontières, Fact Sheet, 2004 (<http://www.accessmed-msf.org/documents/kalaazarfactsheet.pdf>, consulté le 10 novembre 2005).

16. *TDR summary report 2004*. Genève, Programme spécial UNICEF/PNUD/ Banque mondiale/OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales, 2004 (http://www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/summary_report_2004.pdf, consulté le 10 novembre 2005).
17. Ridley RG. Product R&D for neglected diseases. *European Molecular Biology Organization Reports*, 2003, 4(Suppl.):S43–S46.
18. Engel J. Miltefosine, the story of a successful partnership: disease endemic country – TDR – pharmaceutical industry (Zentaris). *TDR News*, 2002 (<http://www.who.int/tdr/publications/tdrnews/news68/miltefosine-zentaris.htm>, consulté le 10 novembre 2005).
19. Watson R, Crawford M, Farley S. *Strategic approaches to science and technology in development*. Washington, D. C., Banque mondiale, 2003, policy research working paper 3026 (http://wdsbeta.worldbank.org/external/default/WDSContentServer/IW3P/IB/2003/05/23/000094946_03051404103334/Rendered/PDF/multi0page.pdf, consulté le 10 novembre 2005).
20. *Our common interest: report of the Commission for Africa*. Glasgow (Royaume-Uni), La Commission pour l'Afrique, 2005 (http://www.commissionforafrica.org/english/report/thereport/english/11-03-05_cr_report.pdf, consulté le 10 novembre 2005).
21. Mahoney R. *Handbook of best practices for management of intellectual property in health research and development*. Oxford (Royaume-Uni), Centre for Management of Intellectual Property in Health Research and Development, 2003 (http://www.mihp.org/?q=taxonomy_menu/1/12, consulté le 10 novembre 2005).
22. *Proposal by Argentina and Brazil for the establishment of a development agenda for WIPO*. Assemblée générale de l'OMPI, Trente et unième session (15^e session extraordinaire), Genève, 27 septembre au 5 octobre, 2004 (http://www.wipo.int/documents/en/document/govbody/wo_gb_ga/pdf/wo_ga_31_11.pdf, consulté le 23 novembre 2005).
23. Kaplan WA, Laing R. *Is local production of pharmaceuticals a way to improve pharmaceutical access in developing and transitional countries? Setting a research agenda*. Boston, Massachusetts (Etats-Unis d'Amérique), Boston University School of Public Health et Organisation mondiale de la Santé, 2004.
24. Meningitis Vaccine Project's Program for Appropriate Technology in Health (PATH) (<http://www.meningvax.org/partners.htm>, consulté le 10 novembre 2005).
25. Grace C. *The effect of changing intellectual property on pharmaceutical industry prospects in India and China: considerations for access to medicine*. Londres, Département du développement international, 2004 (<http://www.dfid.gov.uk/pubs/files/indiachinadomproduce.pdf>, consulté le 15 novembre 2005).
26. *Pour une réglementation efficace des médicaments : que peut faire un pays? : document de fond*, Genève 16–19 mars 1999. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999 (WHO/HTP/EDM/MAC(11)/99.6) ([http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_HTP_EDM_MAC\(11\)_99.6_fre.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_HTP_EDM_MAC(11)_99.6_fre.pdf), consulté le 24 janvier 2006).
27. *L'OMS renforce l'action contre les médicaments de qualité inférieure et contrefaits. Les pays d'Asie et d'Afrique s'efforcent d'améliorer la qualité de leurs médicaments*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (communiqué de presse N° 85, 11 novembre 2003).
28. Rågo L. Global disequilibrium of quality. In: Prince R. *Pharmaceutical quality*. Davis Horwood International Publishing, 2005.

29. Matsoso P, Auton M, Banoo S. *How does the regulatory framework affect incentives for research and development?* Genève, CIPIH study paper, 2005 (<http://www.who.int/intellectualproperty/studies/Study5.pdf>, consulté le 10 novembre 2005).
30. Ratanawijitrasin S. *Drug regulation and incentives for innovation: the case of ASEAN.* Genève, CIPIH study paper, 2005 (www.who.int/intellectualproperty/studies/Drugregulationincentives.pdf, consulté le 10 novembre 2005).
31. Communication de la Commission au Conseil et au Parlement européen. *Programme for action: accelerated action on HIV/AIDS, malaria and tuberculosis in the context of poverty reduction.* Bruxelles, Commission des Communautés européennes, COM(2001) 96 final du 21.2.2001.
32. Règlement (CE) N° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. *Journal officiel L 136/1, 30/4/2004, 1–33.*
33. Thomas S. *The ethics of clinical research in developing countries: is there a roadmap?* Genève, CIPIH lunchtime seminar, 13 juin 2005 (<http://www.who.int/intellectualproperty/HRRDCII%20%20WHO%20%2013%20June%202005.pdf>, consulté le 8 novembre 2005).
34. *Promotion et développement de la médecine traditionnelle. Rapport d'une réunion de l'OMS.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1978 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 622). (http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_622_fre.pdf, consulté le 15 novembre 2005).
35. Patwardhan B. *Traditional medicine: modern approach for affordable global health.* Genève, CIPIH study paper, 2005 (<http://www.who.int/intellectualproperty/studies/B.Patwardhan2.pdf>, consulté le 14 novembre 2005).
36. Onaga L. Cashing in on nature's pharmacy. *European Molecular Biology Organization Reports*, 2001, 4[2]:263–265.
37. Turner DM. Natural product source material use in the pharmaceutical industry: the Glaxo experience. *Journal of Ethnopharmacology*, 1996, 51(1-3):39–44.
38. Franco L et al. *2004 world technology awards winners and finalists.* The World Technology Network, 2004 (<http://www.wtn.net/2004/bio287.html>, consulté le 8 novembre 2005).
39. Clark AM. Natural products as a resource for new drugs. *Pharmaceutical Research*, 1996, 13[8]:1133–1141.
40. Nisbet L, Moore M. Will natural products remain an important source of drug research for the future? *Current Opinion in Biotechnology*, 1997, 8[6]:708–712.
41. Soeharto J. Biodiversity prospecting and benefit-sharing: perspectives from the field. *Journal of Ethnopharmacology*, 1996, 51[1-3]:1–15.
42. Inde, Centre for Scientific and Industrial Research, 2005, communication privée.
43. Baerheim S, Scheffer J. Natural products in therapy. Prospects, goals and means in modern research. *Pharmaceutisch weekblad*, 1982, 4[4]:93–103.
44. *WHO Medicines strategy, countries at the core 2004–2007.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004 (WHO/EDM/2004.5).
45. Floyd V, Gbodossou E, Katy C. *AIDS in Africa: scenarios for the future, the role of traditional medicine in Africa's fight against HIV/AIDS.* Sénégal, Organisation

- pour la Promotion de Médecines traditionnelles, 2005 (<http://www.prometra.org/Documents/AIDSinAfrica-ScenariofortheFuture.pdf>, consulté le 8 novembre 2005).
46. Patwardhan B. *Traditional medicine: modern approach for affordable global health*. Genève, CIPIH study paper, 25 mars 2005 (<http://www.who.int/intellectualproperty/studies/B.Patwardhan2.pdf>, consulté le 8 novembre 2005).
 47. Convention on Biological Diversity, Article 15. Access to genetic resources. 1992 (<http://www.biodiv.org/convention/articles.asp?lg=0&a=cbd-15>, consulté le 8 novembre 2005).
 48. *Integrating intellectual property rights and development policy*. Londres, Commission britannique des droits de propriété intellectuelle, 2002 (http://www.iprcommission.org/graphic/documents/final_report.htm, consulté le 8 novembre 2005).
 49. Correa C. *Protection and promotion of traditional medicine. Implications for public health in developing countries*. Genève, South Centre, 2002.
 50. *University of California Press Release*. Berkeley, Californie (Etats-Unis d'Amérique), Université de Californie, 29 septembre 2004 (http://www.berkeley.edu/news/media/releases/2004/09/29_samoa.html, consulté le 8 novembre 2005).
 51. European & Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDTCP) (<http://www.edctp.org/default.asp?cid=1>, consulté le 27 janvier 2006).
 52. *Management of technology in Korea and other newly industrialised countries: lessons for Africa*. Addis-Abeba, Commission économique des Nations Unies pour l'Afrique, 2000 (http://www.uneca.org/eca_resources/Major_ECA_Websites/africanGreenrevolution/AGR6.doc, consulté le 19 février 2006).

6

Un cadre durable pour promouvoir l'innovation et l'accès

Un défi mondial

La charge de morbidité imputable aux maladies infectieuses qui touchent de manière disproportionnée les pays en développement continue à s'accroître. La réduction de la très forte incidence des maladies transmissibles dans les pays en développement est une priorité absolue, mais il est aussi important d'étudier comment il faudrait répondre à la charge croissante des maladies non transmissibles dans ces pays. Les besoins en matière de santé des plus pauvres et des plus vulnérables, en particulier les femmes et les enfants, doivent recevoir la plus haute priorité de la communauté mondiale.

Notre tâche est de déterminer comment soulager cet énorme fardeau qui est un affront à notre sens de l'humanité et de la solidarité. Avec le pouvoir croissant de la science et la prise de conscience grandissante de l'inégalité fondamentale qui résulte de la charge disproportionnée pesant sur les pays en développement, le monde doit trouver les moyens de s'attaquer plus efficacement aux besoins des plus pauvres en matière de santé. Cela suppose de prendre en compte à la fois la nécessité d'améliorer l'accès à l'ensemble des produits nouveaux et existants et l'urgence de mettre au point des produits nouveaux appropriés, y compris des vaccins, des outils de diagnostic et des traitements. Entre autres facteurs, sans parler de l'organisation et du financement des systèmes de prestation de soins de santé, une des conditions fondamentales de l'accès est que des traitements appropriés soient proposés pour les maladies et pathologies qui touchent de manière disproportionnée les pays en développement.

La Commission a conclu que, dans les pays industrialisés, le cycle de l'innovation dans la R&D biomédicale était dans une large mesure auto-entretenu. L'incitation à la R&D dans le secteur privé est fournie par l'existence d'un marché étendu pour les médicaments et produits de soins soutenu par une demande tant publique que privée et sous-tendu par la protection de la propriété intellectuelle qui permet aux firmes pharmaceutiques d'obtenir une récompense financière pour leurs innovations. Le processus de R&D s'appuyant sur le marché dans le secteur privé (aussi bien pour les firmes pharmaceutiques que pour les firmes de biotechnologie) est soutenu par un effort de recherche important en amont, financé principalement par le secteur public, dans les universités et les organismes de recherche du secteur public.

Cette conjonction de conditions favorables n'existe généralement pas dans les pays à faible revenu. Là, le cycle de l'innovation n'est pas auto-entretenu. La capacité de recherche en amont est généralement faible ou inexistante, excepté dans quelques grands pays technologiquement avancés. Beaucoup de pays en développement n'ont pas les ressources suffisantes pour investir dans une recherche du secteur public, ou n'ont pas de secteur privé doté

d'une capacité innovante. Le marché des produits est généralement restreint et les services de santé insuffisamment financés. Dans ces conditions, l'effet d'incitation fourni par les droits de propriété intellectuelle peut ne pas être très efficace. Il s'ensuit que les pays en développement sont largement dépendants des produits de l'innovation conçus principalement pour répondre aux besoins en matière de soins de santé des pays développés. Ces produits répondent parfois à leurs propres besoins s'il existe un financement (par exemple dans le cas des vaccins contre des maladies universelles de l'enfance ou dans le cas des antibiotiques) mais, dans d'autres cas, il n'existe aucun traitement disponible pour les maladies prévalentes ou bien ces traitements ne sont pas adaptés aux conditions spéciales d'administration et d'observance dans les pays en développement. Par ailleurs, les médicaments existants, brevetés ou non, sont souvent trop coûteux pour des patients qui doivent les payer sur leurs deniers, ou pour des gouvernements qui les achètent pour leurs programmes de santé publique. En conséquence, les politiques gouvernementales et les stratégies des firmes pharmaceutiques, y compris les incitations et mécanisme de financement, aussi bien dans les pays développés que dans les pays en développement, n'ont pas permis de générer des innovations biomédicales suffisantes pour répondre aux besoins des pays en développement. Les nouveaux traitements, et même les traitements existants, restent inaccessibles et d'un coût trop élevé pour ceux qui en auraient besoin.

Comme Bill Gates l'a déclaré devant l'Assemblée mondiale de la Santé en 2005 :

Dans les pays riches, les systèmes politiques sont efficaces pour encourager la recherche et financer la prestation des soins de santé, mais seulement au bénéfice de leur propre population. Les forces du marché incitent efficacement le secteur privé à mener des recherches et assurer des interventions, mais seulement au bénéfice de ceux qui peuvent payer.

Malheureusement, les facteurs politiques et commerciaux qui permettent des soins de qualité dans le monde développé sont quasi inexistant dans le reste du monde. Nous devons faire en sorte que ces forces se mettent davantage au service des déshérités de la planète (1).

Trop peu de ressources de R&D sont directement consacrées à des travaux visant à répondre aux besoins en matière de santé des pays en développement. Dans le secteur privé, les firmes n'ont pas d'incitations suffisantes pour consacrer des ressources adéquates à la mise au point de produits spécialement adaptés aux besoins des pays en développement, car c'est sur les marchés des pays riches que les profits sont les plus substantiels. En outre, la plupart des travaux de recherche en santé, financés par le secteur public, ont lieu dans les pays développés et les priorités correspondent surtout à la charge de morbidité de ces pays, à leur niveau de ressources et à leur situation socio-économique.

Cela se traduit par un coût énorme en termes de développement humain et économique. Il est ressorti du rapport de la Commission Macroéconomie et Santé que les dépenses supplémentaires en interventions sanitaires de tous types (y compris la R&D), dans les pays en développement à faible revenu, se traduiraient (sur la base d'une hypothèse prudente) par des bénéfices nets en termes de santé humaine (par exemple prolongation de la durée de vie) ou de croissance économique (laquelle influe sur la prospérité et sur une meilleure santé) représentant plus de cinq fois le montant des dépenses additionnelles consenties. Par exemple, on estime que la mise en œuvre de ses recommandations réduirait le nombre de décès dans les pays en développe-

ment de 8 millions par an d'ici 2015. Sur cette base, les auteurs ont appelé à une augmentation massive du financement des services de santé et des investissements dans la R&D. Le coût de l'inaction, en termes de vies perdues, d'incapacités et de croissance économique plus faible, serait très largement supérieur au coût relativement modeste des actions proposées (2).

Une tentative globale pour estimer les besoins de ressources additionnelles pour une maladie déterminée a été faite dans le cadre du « plan mondial Halte à la tuberculose 2006-2015 », récemment publié sous l'égide du partenariat Halte à la tuberculose (3). En liaison avec la réalisation des objectifs du Millénaire pour le développement et de l'objectif spécifique visant à diminuer de moitié la prévalence de la tuberculose et les décès dus à cette maladie par rapport au niveau de 1990, ce plan évalue les ressources nécessaires pour les mesures à prendre, sur la base d'une analyse épidémiologique et des estimations budgétaires solides. Il représente un consensus sur ce qui pourrait être réalisé d'ici 2015, si l'on arrivait à mettre à disposition les ressources nécessaires à la fois pour apporter un traitement à ceux qui en ont besoin et pour investir dans de nouveaux outils de diagnostic, de nouveaux médicaments et de nouveaux vaccins.

Sur la base de cette analyse, les besoins totaux de financement ont été estimés à US \$56 milliards pour la période couverte par le plan, sur lesquels US \$31 milliards ont peu de chances d'être réunis d'après les projections concernant les niveaux de financement actuels. S'agissant des nouveaux outils de diagnostic, des vaccins et des médicaments, les besoins de financement totaux pour la période sont estimés à près de US \$9 milliards, sur lesquels US \$2,8 milliards seulement seraient susceptibles d'être fournis par les bailleurs de fonds existants, ce qui laisse un déficit de US \$6,2 milliards (69% du total). Il a donc été estimé que des dépenses additionnelles atteignant en moyenne US \$3 milliards par an seraient nécessaires au cours de la prochaine décennie, dont US \$0,6 milliard pour la mise au point de nouveaux produits antituberculeux.

Bien que l'on ne possède pas d'estimations globales pour d'autres maladies importantes, il ressort d'une récente évaluation des dépenses actuelles consacrées à la R&D sur le paludisme que les investissements totaux en 2004 avaient été de US \$323 millions, dont 56% avaient été fournis par le secteur public, 32% par des organismes à but non lucratif, et 12% par le secteur commercial. Les principaux investisseurs étaient le Gouvernement des Etats-Unis et la Fondation Bill et Melinda Gates. Sans faire de calculs détaillés sur les besoins effectifs, le rapport note que le paludisme représente actuellement 3,1% de la charge mondiale de morbidité, mais seulement 0,3% des investissements dans la recherche-développement en santé. Si la R&D concernant le paludisme était financée en moyenne à un niveau proportionné à son poids dans la charge mondiale de morbidité, elle devrait recevoir plus de US \$3,3 milliards par an (4).

Nous estimons aussi qu'une augmentation notable de la R&D sur de nouveaux produits est essentielle, en même temps qu'un accroissement des ressources pour l'administration de ces produits. Et cet effort doit être durable. Les gouvernements tant des pays développés que des pays en développement devraient accorder une priorité plus élevée à la mise à disposition du flux continu d'innovation dont dépend l'amélioration des soins de santé dans les pays en développement et de leur administration.

Une responsabilité mondiale

Cette incapacité tragique de tous les gouvernements de s'attaquer aux problèmes de la pauvreté et de la maladie dans les pays en développement est devenue un grave sujet de préoccupation à l'échelle mondiale. Depuis le début de ce siècle, il y a eu une prise de conscience accrue du problème. Ce n'est pas

seulement parce que cela est contraire aux valeurs humaines fondamentales universellement reconnues, mais aussi parce que cela traduit notre interdépendance, et les sérieuses conséquences que cette inaction risque d'avoir pour tous les membres de la communauté mondiale.

L'adoption des objectifs du Millénaire pour le développement en 2000 a souligné l'importance qu'il y a à investir dans la santé pour promouvoir le développement économique et à améliorer la santé des plus pauvres. En 2001, la Déclaration de Doha sur l'Accord sur les ADPIC et la santé publique a insisté sur le fait que l'Accord sur les ADPIC devrait être interprété d'une manière qui appuierait le droit de protéger la santé publique. Au cours de l'année 2005, il y a eu beaucoup d'autres exemples de cette prise de conscience accrue. Ainsi, les dirigeants du G8 et d'autres pays développés se sont engagés en 2005 à accroître l'aide au développement de US \$25 milliards par an d'ici 2010 rien que pour l'Afrique, et de US \$50 milliards par an dans l'ensemble des pays en développement. Il existe aussi de nombreux autres exemples dénotant l'engagement accru des gouvernements et des fondations dans la lutte contre les maladies qui touchent de manière disproportionnée les pays en développement. De nouveaux bailleurs de fonds se sont manifestés, en particulier la Fondation Bill et Melinda Gates, et de nouveaux acteurs, y compris des partenariats public-privé ont fait leur apparition dans ce contexte. En ce qui concerne les firmes pharmaceutiques, cette prise de conscience accrue a conduit notamment à la création d'unités de R&D consacrées aux maladies qui touchent particulièrement les pays en développement. Il s'est développé, sur la base des nouvelles possibilités offertes par l'évolution rapide de la science (par exemple la génomique) une dynamique qu'il sera capital de maintenir pour promouvoir l'innovation et l'accès.

Toutes ces initiatives reflètent une nouvelle prise de conscience, à savoir que l'on ne peut s'appuyer seulement sur des mécanismes économiques pour résoudre le problème. Une mobilisation des ressources, tant publiques que privées à l'échelle mondiale, et un engagement politique à tous les niveaux sont nécessaires pour répondre à ce problème.

Les droits de propriété intellectuelle ont un rôle important à jouer en stimulant l'innovation dans le domaine de la santé dans les pays où il existe des capacités financières et technologiques, et pour les produits pour lesquels il existe des marchés rentables. Toutefois, le fait qu'un brevet puisse être obtenu peut ne pas contribuer ou ne guère contribuer à l'innovation si le marché est trop restreint ou la capacité scientifique et technologique insuffisante. Lorsque la plupart des consommateurs de produits médicaux sont pauvres, comme c'est le cas de la grande majorité des habitants des pays en développement, les coûts résultant du monopole conféré par les brevets peuvent limiter l'accessibilité des produits brevetés dont les plus démunis ont besoin en l'absence d'autres mesures pour réduire les prix ou accroître le financement. Du fait que le rapport coûts/avantages des brevets est variable d'un pays à l'autre en fonction de leur niveau de développement et de leur infrastructure scientifique et technique, l'Accord sur les ADPIC laisse aux pays une certaine souplesse pour trouver l'équilibre le mieux adapté à leur situation.

Nos propositions

Notre Commission a analysé les différents effets des droits de propriété intellectuelle sur la recherche en amont, puis sur la mise au point des produits médicaux dans les pays développés et dans les pays en développement, et la possibilité d'assurer l'accès à ces produits dans les pays en développement, notamment l'impact sur les prix. Nous avons aussi étudié l'impact d'autres

systèmes de financement et mécanismes d'incitation et la promotion de la capacité d'innovation dans les pays en développement.

Nous présentons ci-après nos recommandations sous la forme d'un calendrier dont nous pensons qu'il devrait être étudié à la fois par les pays en développement et les pays développés ainsi que par les acteurs tant gouvernementaux que non gouvernementaux.

Chapitre 2 – découverte

La base de toutes les innovations qui débouchent sur la découverte de nouveaux médicaments et produits de soins est la recherche fondamentale dans les sciences du vivant et dans d'autres domaines connexes tels que la chimie et l'informatique. Ces dernières années, la révolution de la biologie moléculaire et l'apparition de champs entièrement nouveaux d'investigation scientifique ont fait entrevoir la perspective d'une plus grande efficacité et d'une accélération du processus d'innovation biomédicale. Le processus de découverte et de développement des médicaments ne relève pas seulement de la science. Il suppose une interaction complexe entre de nombreux acteurs économiques, sociaux et politiques. Les pouvoirs publics jouent un rôle essentiel dans la mesure où ils fournissent le cadre politique, lequel englobe les droits de propriété intellectuelle, le financement et les incitations fiscales ou autres, mais d'autres acteurs des secteurs public et privé et du secteur à but non lucratif sont des éléments essentiels de ce système complexe.

Dans ce chapitre, nous avons examiné les faits relatifs aux aspects scientifiques et aux choix économique et politique auxquels les pays sont confrontés. En particulier, nous avons mis l'accent sur les questions scientifiques, institutionnelles et financières qui surgissent entre le stade de la recherche fondamentale et celui de l'identification des principaux composés ayant d'éventuels effets thérapeutiques.

- Quelles sont les lacunes de ce processus pour les maladies qui touchent surtout les pays en développement ?
- Quelles mesures de politique générale pourraient permettre d'y remédier ?

La Commission conclut qu'il est dans l'intérêt de tous les pays de promouvoir la recherche en santé axée sur les besoins des pays en développement et de fixer des objectifs spécifiques et mesurables à cet égard. A cette fin, nous avons formulé les recommandations suivantes.

2.1 Les gouvernements des pays développés devraient inscrire cet objectif dans leurs politiques de recherche et, en particulier, ils devraient s'efforcer de définir des stratégies explicites de R&D et de consacrer une proportion croissante des financements qu'ils accordent à la R&D en santé aux besoins sanitaires des pays en développement, en insistant sur la recherche en amont et la recherche appliquée.

2.2 Les pays en développement devraient mettre sur pied, appliquer ou renforcer un programme national de recherche en santé, y compris les meilleures pratiques pour la conduite et la gestion de la recherche, en prévoyant un appui politique adéquat et un financement à long terme.

2.3 Les gouvernements et les donateurs devraient s'intéresser particulièrement à la recherche en amont qui permet d'acquérir des connaissances et technologies nouvelles susceptibles de faciliter le développement de nouveaux produits, notamment des médicaments, des vaccins et des épreuves diagnostiques adaptés aux problèmes de santé des pays en développement. Une attention devrait aussi

être accordée au fait que les outils de recherche disponibles dans ces domaines sont actuellement insuffisants, qu'il s'agisse des techniques permettant d'appréhender les voies nouvelles de découverte, les meilleurs moyens d'utiliser la bio-informatique, la mise au point de modèles animaux mieux adaptés pour les essais, et bien d'autres technologies correspondant à des maladies déterminées.

2.4 Face aux besoins sanitaires des pays en développement, il est important de trouver des moyens novateurs de lutter contre les maladies du type I, ainsi que les maladies des types II et III. Les gouvernements et les donateurs devraient accorder un rang de priorité plus élevé à la lutte contre les maladies du type I, dont l'impact ne cesse de croître dans les pays en développement et, par le biais de l'innovation, trouver des moyens plus abordables et technologiquement appropriés de diagnostic, de prévention et de traitement de ces maladies.¹⁸

2.5 L'OMS devrait prendre des mesures afin de rendre les chimiothèques des firmes plus accessibles de manière à repérer des composés qui permettraient de lutter contre les maladies touchant les pays en développement.

2.6 L'OMS devrait rassembler des universitaires, des firmes pharmaceutiques et des entreprises de biotechnologie, petites et grandes, des gouvernements donateurs ou des conseils de la recherche médicale, des fondations, des partenariats public-privé, ainsi que des groupes de patients et des groupes de la société civile pour un forum permanent offrant un cadre plus structuré de diffusion de l'information et de coordination entre les divers acteurs.

2.7 Les pays devraient s'efforcer par leurs politiques en matière de brevetage et de concession de licences d'accroître le plus possible la disponibilité des innovations, notamment des outils de recherche et des technologies de base pour le développement de produits intéressant la santé publique, notamment dans le contexte des pays en développement. Les organismes publics de financement devraient adopter des mesures pour encourager des pratiques raisonnables en matière de brevets et d'octroi de licences s'agissant des technologies mises au point grâce à leur financement, afin de promouvoir en aval l'innovation dans le domaine des médicaments et autres produits de soins.

2.8 Des communautés de brevets sur des technologies en amont pourraient être utiles dans certains cas pour promouvoir des innovations intéressantes pour les pays en développement. L'OMS et l'OMPI devraient envisager de jouer un rôle plus actif pour encourager de tels arrangements, notamment en vue de s'attaquer aux maladies qui touchent surtout les pays en développement.

2.9 Les pays en développement devraient étudier quelle forme d'exemption pour la recherche pourrait être inscrite dans leur propre législation compte tenu de leur situation, de manière à encourager la recherche et l'innovation en santé.

2.10 Les pays devraient prévoir dans leur législation le pouvoir de recourir aux licences obligatoires, conformément à l'Accord sur les ADPIC, lorsque ce serait l'un des moyens de promouvoir notamment la recherche axée directement sur les problèmes de santé spécifiques des pays en développement.

¹⁸ La typologie de ces maladies est expliquée au chapitre 1.

2.11 Les pays en développement devraient veiller à ce que leurs universités et leurs instituts publics de recherche fixent des priorités de recherche conformes à leurs besoins en santé publique, et à leurs objectifs publics, en particulier à la nécessité de mener une recherche innovante visant à répondre aux problèmes de santé de leurs populations. Cela ne devrait pas exclure l'appui à des recherches en santé qui correspondraient à leurs objectifs industriels ou d'exportation et contribueraient à l'amélioration de la santé publique dans d'autres pays.

2.12 Les établissements publics de recherche et les universités des pays développés devraient étudier sérieusement des initiatives visant à assurer que l'accès aux résultats de la R&D présentant un intérêt pour les problèmes de santé des pays en développement et aux produits issus de ces travaux soit facilité par des politiques et pratiques appropriées de concession de licences.

Chapitre 3 – développement

Même si l'un des aspects les plus complexes de la découverte des médicaments est d'identifier les composés candidats, l'étape la plus coûteuse est le processus qui consiste à faire passer le candidat par toutes les étapes nécessaires de la recherche préclinique et clinique ainsi que par le processus de réglementation.

La question de l'amélioration de l'efficacité du développement des médicaments et des procédures de réglementation reçoit une attention au plus haut niveau de la communauté scientifique et des organismes de réglementation tels que les National Institutes of Health et la Food and Drug Administration des Etats-Unis d'Amérique et les autorités de réglementation de l'Union européenne. Pour promouvoir la mise au point de nouveaux produits pour les pays en développement, il est aussi urgent de renforcer, dans ces pays, les essais cliniques et l'infrastructure de réglementation.

Cette question est importante car, dans les pays développés, la flambée des coûts de la santé, y compris des médicaments, est un sujet de vive préoccupation. Dans les pays en développement, et même dans certains pays développés, le coût des médicaments – qui ne sont pas toujours disponibles dans le système de santé publique – peut faire la différence entre la vie et la mort.

De nouveaux acteurs tels que des partenariats public-privé et des pays en développement dotés d'une capacité d'innovation ont un rôle important à jouer dans la mise au point de nouveaux produits qui pourraient être proposés à des prix abordables dans les pays en développement. Un accroissement de la collaboration est aussi important, en particulier entre les chercheurs des pays en développement et des pays développés, dans le secteur public comme dans le secteur privé.

Mais cela ne sera pas possible sans un financement accru et durable, en particulier des pouvoirs publics, pour soutenir la R&D axée sur les besoins des pays en développement.

Les considérations scientifiques et techniques, d'une part, et les questions économiques, politiques et institutionnelles, d'autre part, jouent un rôle important à cet égard. Eu égard à la diversité des activités qui doivent être mises en œuvre depuis l'optimisation d'un composé intéressant jusqu'à l'examen par les autorités de réglementation de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité d'un nouveau produit, il se pose dans ce domaine toute une série de questions clés qui demandent à être étudiées attentivement, et au sujet desquelles nous formulons les recommandations suivantes.

3.1 Les gouvernements, les autorités nationales compétentes et les bailleurs de fonds devraient accorder un rang de priorité plus élevé à la recherche sur le développement de nouveaux modèles animaux, de nouveaux biomarqueurs, de nouveaux paramètres fins de substitution et de nouveaux modèles pour évaluer l'innocuité et l'efficacité, ce qui accélérerait le développement des produits. Ils devraient aussi collaborer avec leurs homologues de pays en développement pour mettre au point un mécanisme permettant de dégager les priorités de la recherche dans ce domaine pour les maladies des types II et III qui intéressent particulièrement les pays en développement, et pour apporter un financement à ces travaux de R&D.

3.2 Pour mieux pérenniser les partenariats public-privé :

- Les bailleurs de fonds actuels devraient maintenir et accroître leurs financements à la R&D dans l'optique des problèmes de santé des pays en développement.
- Un nombre plus important de bailleurs de fonds, notamment des gouvernements, devrait aussi accroître les financements et aider à protéger les partenariats public-privé et d'autres organismes qui parrainent la R&D contre les changements de politique d'un grand bailleur de fonds.
- Les donateurs devraient engager des fonds à plus long terme.
- Les partenariats public-privé doivent continuer à faire la preuve qu'ils utilisent leur argent de façon rationnelle, qu'ils disposent de mécanismes transparents et efficaces pour rendre compte de leurs activités, qu'ils font appel à la coordination et la collaboration et qu'ils continuent régulièrement à suivre et évaluer leurs activités.
- L'industrie pharmaceutique devrait continuer à coopérer avec les partenariats public-privé et accroître sa contribution à leurs activités.
- Les instituts de recherche de pays en développement devraient être plus étroitement associés aux travaux de recherche et aux essais.

3.3 L'OMS devrait commencer à élaborer des mécanismes garantissant la pérennité et l'efficacité des partenariats public-privé en attirant de nouveaux bailleurs de fonds, à la fois parmi les gouvernements et dans le secteur privé, et également promouvoir la participation plus active des instituts de recherche de pays en développement. Les gouvernements ne peuvent toutefois compter passivement sur ce que ces partenariats seront en fin de compte en mesure de fournir ; il faut un engagement accru de leur part à fournir un effort ciblé et durable pour combler les lacunes en matière de recherche que le présent rapport a mis en lumière.

3.4 Il faut intensifier les efforts pour renforcer les essais cliniques et l'infrastructure de réglementation dans les pays en développement, en particulier en Afrique subsaharienne, et notamment améliorer les normes d'examen éthique. L'OMS a un rôle à jouer, en collaboration avec les parties intéressées, pour envisager de nouvelles initiatives qui pourraient être lancées dans ce but.

3.5 Les gouvernements devraient continuer à multiplier les formules d'achats anticipés pouvant contribuer à accélérer la mise au point et la distribution de vaccins, médicaments et produits diagnostiques parvenus aux tout derniers stades de leur développement.

3.6 Conscients de la nécessité de mettre en place un mécanisme international pour renforcer la coordination et le financement de la

R&D médicale au niveau mondial, les partisans du projet de traité sur la R&D médicale devraient poursuivre leurs travaux pour approfondir cette idée de manière que les gouvernements et les décideurs puissent se prononcer en connaissance de cause.

3.7 Des initiatives concrètes incitant davantage de chercheurs à travailler dans ce domaine par des approches en « source ouverte » devraient être appuyées.

Chapitre 4 – distribution

Quelle que soit l'issue des efforts déployés pour mettre au point de nouveaux produits pour résoudre les problèmes de santé publique des pays en développement, ils ne seront d'aucune utilité si ces produits ne peuvent être mis à la disposition de ceux qui en ont besoin ou s'ils ne leur sont pas accessibles. La disponibilité des antirétroviraux pour le traitement du VIH/SIDA a été au centre des discussions publiques, mais le problème de l'accès aux médicaments n'est assurément pas limité aux antirétroviraux et concerne tous les médicaments, brevetés ou non, destinés tant à la prévention qu'au traitement ainsi que les outils diagnostiques, même lorsqu'ils sont proposés aux prix les plus bas dans des environnements pauvres.

Par exemple, dans le cas du paludisme, les problèmes d'accès sont énormes, du fait que l'offre des traitements les plus efficaces (associations thérapeutiques à base d'artémisinine) est limitée, et que les moyens financiers disponibles pour les acheter sont faibles par rapport aux besoins.

Dans ce chapitre, nous avons examiné les facteurs qui influent sur la mise à disposition de produits nouveaux et existants dans les pays en développement, y compris les systèmes de prestation de soins de santé, de réglementation, de fixation des prix, de protection de la propriété intellectuelle et les politiques de promotion de la concurrence. Les recommandations ci-après ont été formulées :

4.1 Les pouvoirs publics doivent faire les investissements appropriés dans l'infrastructure de prestation des soins de santé et financer l'achat des médicaments et des vaccins par des systèmes d'assurance-maladie ou d'autres moyens, si l'on veut que les produits existants et nouveaux puissent être mis à la disposition de ceux qui en ont besoin. La volonté politique est un préalable à l'amélioration durable de l'infrastructure de prestation et des résultats en matière de santé. La recherche sur les systèmes de santé est également importante pour informer les décideurs et améliorer la prestation des soins. Il faudrait encourager l'intégration des réseaux de médecine traditionnelle dans les services de santé structurés.

4.2 Les pays en développement devraient mettre en place des mesures d'incitation pour encourager la formation des agents de santé et les retenir dans leur emploi.

4.3 Les pays développés devraient aider les pays en développement dans leurs efforts pour améliorer les systèmes de prestation de soins de santé, notamment en accroissant leurs propres effectifs d'agents de santé qualifiés.

4.4 Les pouvoirs publics ont une responsabilité importante puisqu'ils doivent mettre en place des mécanismes de réglementation de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments et d'autres produits. Pour commencer, le respect des bonnes pratiques de fabrication et une bonne gestion de la chaîne d'approvisionnement

peuvent garantir la qualité des produits et freiner également la mise en circulation de produits contrefaits.

4.5 Les politiques en matière d'innovation biomédicale doivent tenir compte du fait que les systèmes de santé de nombreux pays en développement se heurtent encore à des problèmes de ressources. Elles doivent privilégier les innovations abordables adaptées au contexte dans lequel les soins sont dispensés dans les pays en développement et s'appuyant sur des technologies appropriées pour le diagnostic, la prévention et le traitement des maladies tant transmissibles que non transmissibles. Il faut améliorer les mécanismes propres à promouvoir systématiquement cette recherche adaptative.

4.6 Toutes les firmes pharmaceutiques devraient adopter des politiques de prix transparentes et cohérentes et s'efforcer de réduire les prix de manière plus systématique pour les pays en développement à revenu faible ou revenu intermédiaire inférieur. Le prix des produits, qu'ils soient d'origine ou génériques, devrait être fixé de manière équitable, pas seulement pour les pays d'Afrique subsaharienne et les pays les moins avancés, mais aussi pour les pays à revenu faible et revenu intermédiaire inférieur où il y a un grand nombre de patients pauvres.

4.7 En ce qui concerne les maladies non transmissibles, les pouvoirs publics et les firmes pharmaceutiques devraient étudier comment les traitements, qui sont largement disponibles dans les pays développés, pourraient être rendus plus accessibles aux patients des pays en développement.

4.8 Il faudrait continuer à se pencher sur le prix des traitements pour les maladies transmissibles, en particulier les médicaments de deuxième intention pour le traitement du VIH/SIDA.

4.9 Les gouvernements des pays à revenu faible ou à revenu intermédiaire où l'on trouve à la fois des patients riches et des patients pauvres devraient établir leurs modalités de financement et leur réglementation des prix de façon à assurer l'accès aux médicaments pour les personnes les plus pauvres.

4.10 Les gouvernements devraient donner la priorité aux soins de santé dans leurs programmes nationaux et, compte tenu de la possibilité d'action sur les prix conférée par les brevets, devraient adopter des mesures pour promouvoir la concurrence et faire en sorte que le prix des médicaments soit fixé d'une manière conforme à leur politique de santé publique. L'accès aux médicaments ne peut dépendre des seules décisions des firmes privées mais est aussi de la responsabilité des pouvoirs publics.

4.11 Les programmes de dons de médicaments des firmes pharmaceutiques, associés à l'action des gouvernements et des organisations non gouvernementales, peuvent être très utiles dans un certain nombre de domaines. Toutefois, pour répondre aux besoins de soins de santé dans les pays en développement, une action plus structurée et plus durable des pouvoirs publics et des autres parties intéressées est nécessaire afin de promouvoir l'accessibilité des produits, tout en encourageant la mise au point de nouveaux traitements et de nouveaux produits adaptés aux besoins des pays en développement.

4.12 Les pouvoirs publics devraient supprimer, en tant que de besoin, tous les droits de douane et taxes sur les médicaments et autres produits de soins dans le contexte de politiques visant à promouvoir

l'accès aux médicaments. Ils devraient aussi surveiller attentivement les chaînes de l'offre et de la distribution afin de réduire les coûts susceptibles d'influer négativement sur les prix des médicaments.

4.13 La Déclaration de Doha clarifie le droit qu'ont les gouvernements d'utiliser les licences obligatoires comme moyen de résoudre les conflits qui peuvent exister entre santé publique et propriété intellectuelle, et de déterminer les motifs justifiant cette utilisation. Les pays en développement devraient prévoir, dans leur législation, l'utilisation des dispositions relatives aux licences obligatoires, conformément à l'Accord sur les ADPIC, en tant que moyen de faciliter l'accès à des médicaments meilleur marché par l'importation ou la production locale.

4.14 Les pays développés et d'autres pays dotés de capacités de fabrication et d'exportation devraient prendre les mesures législatives nécessaires pour autoriser le recours aux licences obligatoires pour l'exportation, conformément à l'Accord sur les ADPIC.

4.15 La décision de l'OMC prise le 30 août 2003 au bénéfice des pays ayant une capacité de fabrication insuffisante n'a encore été utilisée par aucun pays importateur. Son efficacité doit être périodiquement examinée et des changements appropriés doivent être envisagés pour parvenir à une solution pratique, si nécessaire.

4.16 Les firmes pharmaceutiques devraient adopter et faire appliquer des politiques en matière de brevets facilitant l'accès aux médicaments nécessaires dans les pays en développement. Dans les pays à faible revenu, elles devraient éviter de déposer des brevets ou de les faire appliquer d'une manière susceptible d'entraver l'accès. Les firmes sont également encouragées à accorder des licences volontaires dans les pays en développement lorsque cela peut faciliter l'accès aux médicaments et à accompagner ces licences d'un transfert de technologie.

4.17 Les gouvernements des pays en développement devraient publier des informations complètes et fiables sur les brevets déjà accordés. L'OMS, en coopération avec l'OMPI et d'autres organisations, devrait continuer à travailler à l'établissement d'une base de données sur les brevets afin d'éliminer les obstacles potentiels à la mise à disposition et à l'accès résultant d'une incertitude sur la protection ou l'absence de protection par brevet d'un produit donné dans un pays.

4.18 Les pays développés et l'OMC devraient prendre des mesures pour assurer la mise en œuvre des dispositions de l'article 66.2 de l'Accord sur les ADPIC et pour rendre effectif le transfert de technologie pour la production de produits pharmaceutiques conformément au paragraphe 7 de la Déclaration de Doha sur l'Accord sur les ADPIC et la santé publique.

4.19 La restriction des importations parallèles par les pays développés peut être avantageuse pour les pays en développement en maintenant les prix à un niveau abordable dans ces pays. Les pays en développement devraient conserver la possibilité de bénéficier de systèmes de prix différenciés, et pouvoir recourir à des importations parallèles de médicaments à des prix plus bas.

4.20 Les pays en développement doivent décider, en fonction de leur propre situation, quelles sont les dispositions, conformes à l'Accord sur les ADPIC, les plus profitables pour leur santé publique, en mettant en balance les effets positifs et les effets négatifs. L'adoption de règles de protection des données allant au-delà de ce qui est exigé par l'Accord sur les ADPIC devrait être justifiée au regard de

la santé publique. Une telle justification a peu de chances d'exister sur les marchés où le pouvoir d'achat des consommateurs est limité et la capacité d'innovation faible. Par conséquent, les pays en développement ne devraient pas imposer de restrictions à l'utilisation de ces données ou à la possibilité de s'appuyer sur elles d'une manière faisant obstacle à une concurrence loyale ou empêchant de recourir aux flexibilités ménagées par l'Accord sur les ADPIC.

4.21 Dans les négociations commerciales bilatérales, il est important que les gouvernements fassent en sorte que les ministères de la santé soient représentés de manière adéquate, et que les dispositions des textes adoptés respectent les principes de la Déclaration de Doha. Les partenaires devraient étudier attentivement toutes les concessions qu'ils pourraient être amenés à faire au cours de la négociation.

4.22 Les gouvernements et les organisations internationales intéressées devraient promouvoir de nouveaux mécanismes d'achat visant à stimuler l'offre de produits nouveaux à des prix abordables, et à accroître le nombre de fournisseurs afin de créer un environnement plus concurrentiel.

4.23 Les pays en développement devraient adopter et mettre en œuvre efficacement des politiques de concurrence et appliquer les mesures autorisées par l'Accord sur les ADPIC en la matière afin de prévenir ou de corriger les pratiques anticoncurrentielles concernant l'utilisation des brevets sur les médicaments.

4.24 Les pays devraient prévoir, dans leur législation nationale, des mesures visant à encourager l'entrée sur le marché de produits génériques à l'expiration des brevets telles qu'une exception « d'exploitation rapide » ou, plus généralement, adopter des politiques encourageant une plus grande concurrence entre les génériques, qu'ils soient vendus ou non sous la marque du fabricant, en tant que moyen efficace d'améliorer l'accès en rendant les médicaments plus abordables. Aucune restriction ne devrait être introduite à l'utilisation de noms génériques.

4.25 Les pays en développement devraient adopter ou appliquer de manière efficace des politiques de promotion de la concurrence afin de prévenir les pratiques anticoncurrentielles ou d'y remédier pour ce qui est de l'utilisation des brevets sur les médicaments, y compris en recourant aux mesures propices à la concurrence existant dans le cadre du droit de la propriété intellectuelle.

4.26 Les accords commerciaux bilatéraux ne devraient pas chercher à instituer une protection ADPIC-plus d'une manière susceptible de réduire l'accès aux médicaments dans les pays en développement.

4.27 Les gouvernements devraient prendre des mesures pour éviter que ne soient élevés des obstacles à la concurrence légitime en étudiant la possibilité d'élaborer des principes directeurs à l'intention des examinateurs de brevet sur la manière d'appliquer correctement les critères de la brevetabilité et, le cas échéant, en envisageant de modifier leur législation nationale en matière de brevets.

Chapitre 5 – encourager l'innovation dans les pays en développement

A plus long terme, la mise en place d'une capacité d'innovation pour la recherche en santé dans les pays en développement sera l'élément essentiel qui les mettra à même de répondre à leurs besoins en technologies de soins appropriées. Cette capacité dépend dans les pays en développement de nombreux facteurs. Chaque pays est doté d'institutions politiques, économiques et sociales

qui lui sont propres, ce qui veut dire qu'il n'existe pas de formule unique pour aller de l'avant. Il se peut toutefois que des enseignements puissent être tirés de l'expérience des pays qui ont réalisé d'importants progrès dans ce domaine.

Les pays en développement les plus avancés sur les plans scientifique et technique (on les appelle parfois pays en développement innovants) contribuent de plus en plus à la R&D biomédicale, tant dans le secteur privé que dans le secteur public. Ces pays s'intègrent de mieux en mieux dans les réseaux mondiaux de recherche biomédicale, surtout parce que l'on prend conscience de leurs avantages : ils peuvent en effet mener des recherches de haute qualité à un coût très compétitif.

Parallèlement à leurs compétences croissantes sur les plans scientifique et technique, les pays en développement possèdent d'immenses ressources autochtones avec la médecine traditionnelle – c'est-à-dire à la fois des savoirs accumulés depuis des siècles sur les propriétés médicales de certains produits naturels et des systèmes tout à fait spéciaux de diagnostic et de traitement, sur un modèle différent de celui de la médecine « moderne » telle qu'elle s'est développée dans le monde occidental. Ces ressources sont plus largement utilisées que les médicaments modernes dans la plupart des pays en développement.

Il est possible de mieux utiliser la médecine traditionnelle en diffusant plus largement les remèdes traditionnels et en appliquant ces savoirs pour accélérer le développement de nouveaux traitements.

Dans ce chapitre, nous avons traité du renforcement de la capacité des pays en développement dans les domaines de la science et de la technologie, de la réglementation, des essais cliniques, du transfert de technologie et de la médecine traditionnelle, ainsi que de la propriété intellectuelle.

5.1 L'un des préalables à la mise en place d'une capacité d'innovation est d'investir dans les ressources humaines et la base de connaissances, notamment dans le développement de l'enseignement supérieur (tertiaire). Il appartient aux gouvernements de faire ces investissements et aux bailleurs de fonds de les appuyer.

5.2 La création de réseaux efficaces, aux niveaux national et international, entre institutions de pays en développement et de pays développés, sur le plan formel et informel, est un élément important de la mise en place d'une capacité d'innovation. Les pays développés comme les pays en développement devraient s'efforcer d'intensifier les actions de collaboration qui aideront à instaurer cette capacité dans les pays en développement.

5.3 L'OMS, l'OMPI et d'autres organisations concernées devraient collaborer pour renforcer l'enseignement et la formation professionnelle en matière de gestion de la propriété intellectuelle dans le domaine biomédical, en tenant pleinement compte des besoins des pays bénéficiaires et de leurs politiques de santé publique.

5.4 Les pays développés et les laboratoires pharmaceutiques (y compris les fabricants de génériques) devraient prendre des mesures pour promouvoir le transfert de technologie et la production locale de médicaments dans les pays en développement, chaque fois que cela est économiquement rationnel et permet de promouvoir la disponibilité, l'accessibilité – y compris financière – et la sécurité des approvisionnements en produits nécessaires.

5.5 Les pays développés devraient s'acquitter des obligations qui leur incombent en vertu de l'article 66.2 de l'Accord sur les ADPIC et du paragraphe 7 de la Déclaration de Doha.

5.6 Les pays en développement devraient accorder un rang de priorité plus élevé à l'amélioration de la réglementation des produits médicaux. Les pays développés et leurs organismes de réglementation devraient apporter une aide financière et technique plus importante pour aider les pays en développement à atteindre les normes réglementaires minimales nécessaires pour garantir la qualité des produits mis sur le marché. Il faudrait aussi aider à mettre en place des infrastructures dans les pays pour garantir l'application durable des normes en matière de bonnes pratiques de fabrication et de gestion de la chaîne d'approvisionnement.

5.7 Pour l'instant, l'activité de la Conférence internationale sur l'harmonisation ne présente pas d'intérêt immédiat pour la plupart des pays en développement, mais ceux-ci devraient toutefois continuer à y participer. En attendant, les gouvernements et les autorités de réglementation des pays en développement devraient appuyer des initiatives régionales conçues en fonction des capacités actuelles des pays membres qui offrent des possibilités plus intéressantes de relever les normes dans le temps en exploitant les avantages comparatifs, en évitant les doubles emplois, en partageant information et installations et en encourageant la normalisation sans ériger d'obstacles à la concurrence.

5.8 L'OMS a un rôle important à jouer, en collaboration avec les parties intéressées, pour aider à renforcer les essais cliniques et l'infrastructure de réglementation dans les pays en développement, notamment en Afrique subsaharienne, en particulier pour améliorer les normes d'examen éthique.

5.9 En plus du Partenariat pays européens-pays en développement pour les essais cliniques, les bailleurs de fonds ainsi que les conseils de la recherche médicale, les fondations et les organisations non gouvernementales devraient proposer une aide plus importante aux pays en développement pour renforcer les essais cliniques et les moyens de réglementation.

5.10 Les bibliothèques numériques des savoirs médicaux traditionnels devraient être intégrées dans les listes minimales de recherche documentaire des offices des brevets pour que les données qu'elles contiennent soient prises en considération lors de l'examen des demandes. Les détenteurs d'un savoir traditionnel devraient jouer un rôle déterminant pour décider si ce savoir doit être inclus dans une base de données et ils devraient eux aussi bénéficier de l'exploitation commerciale de l'information.

5.11 Tous les pays devraient étudier les meilleures manières d'atteindre les objectifs de la Convention sur la diversité biologique, par exemple par l'établissement de régimes nationaux appropriés pour la prospection des ressources génétiques et leur utilisation et leur commercialisation ultérieures : par des arrangements contractuels, par une obligation de divulguer, dans la demande de brevet, des informations sur l'origine géographique des ressources génétiques sur laquelle se fonde l'invention ou par d'autres moyens.

Comment appuyer un effort durable à l'échelle mondiale

Comme on le voit, c'est là un programme très ambitieux. Les problèmes sont complexes et les vues divergentes. Le nombre de partenaires impliqués est très important. Pourtant, de nouveaux progrès ne pourront être réalisés sans un effort collectif. Une consultation plus large est nécessaire pour déterminer les

moyens les plus appropriés de faire progresser le secteur de la santé. Il est important que les contributions de tous les acteurs soient prises en compte afin que leurs énergies respectives puissent être mobilisées vers la réalisation d'un objectif commun : créer des bases plus solides et durables pour la R&D destinée à répondre aux besoins des pays en développement en matière de santé. A cette fin, il faudrait mettre au point une stratégie ou un plan d'action mondial permettant de fournir un cadre d'action à moyen terme à tous ces partenaires, y compris en définissant des objectifs et des priorités claires et en établissant une estimation réaliste du financement nécessaire pour y parvenir.

Les bailleurs de fonds, qu'ils soient privés ou publics, ont bien entendu le droit de décider de leurs propres priorités, comme le font les organismes de recherches, y compris les partenariats public-privé. L'objet d'un plan d'action sera de faciliter la planification préalable et l'action en collaboration. Comme cela se passe pour le plan mondial Halte à la tuberculose mentionné ci-dessus, il est intéressant que tous les partenaires fixent des buts et objectifs stratégiques à moyen terme et qu'ils examinent rigoureusement les activités, les ressources et les mécanismes institutionnels qui sont nécessaires pour leur réalisation. Si l'on regarde la situation générale, il n'existe actuellement pas ou peu de mécanismes capables de donner des conseils sur l'opportunité de canaliser en priorité les ressources vers les activités de R&D axées sur telle ou telle maladie, sur l'équilibre entre les ressources nécessaires pour la R&D et la mise à disposition de produits pour chacune de ces maladies, ou sur les moyens de surveiller et d'évaluer l'impact des ressources consacrées au traitement et à la distribution. Un tel plan constituerait aussi une base importante pour mesurer les progrès accomplis vers la réalisation de ces objectifs.

Le problème essentiel reste que les appels antérieurs invitant les gouvernements à investir davantage dans la recherche en santé n'ont rencontré jusqu'ici que très peu d'écho. Pourtant, nul ne conteste qu'il faudrait accroître les financements et que ceux-ci devraient être assurés durablement pour appuyer ce qui sera nécessairement un effort de R&D à long terme.

Ainsi, par exemple, les partenariats public-privé dépendent actuellement en grande partie d'œuvres philanthropiques. Nous pensons que les gouvernements devraient soutenir davantage les initiatives des fondations, ce qui permettrait d'accroître les ressources disponibles et la durabilité. Nous reconnaissons la nécessité impérieuse d'accroître le montant des ressources pour que les activités de recherche se maintiennent et la nécessité de mettre en place de nouveaux dispositifs susceptibles de faciliter la mobilisation de nouveaux flux financiers et d'en accroître l'impact. Nous pensons qu'il faut adopter une nouvelle approche associant durablement les gouvernements au financement de la recherche en santé répondant aux besoins des pays en développement.

Les éléments de cette approche sont contenus dans nos recommandations, mais nous dressons ici un catalogue des questions centrales qui mériteraient d'être examinées :

- Identification des lacunes dans la couverture actuelle des travaux de recherche portant sur des maladies qui touchent de manière disproportionnée les pays en développement.
- Mesures susceptibles de contribuer à un renforcement de l'effort global de R&D portant sur des maladies qui touchent principalement les pays en développement, et meilleure fixation des priorités, par exemple, en reconnaissant la nécessité éventuelle d'accroître les efforts concernant des maladies qui reçoivent actuellement moins d'attention que le VIH/SIDA, la tuberculose et le paludisme.

ENCADRÉ 6.1

EXEMPLES DANS LE SECTEUR DE LA SANTÉ : LE PLAN MONDIAL HALTE À LA TUBERCULOSE ET LE PROGRAMME SPÉCIAL OMS DE RECHERCHE ET DE FORMATION CONCERNANT LES MALADIES TROPICALES

Plan mondial Halte à la tuberculose

Le partenariat Halte à la tuberculose est responsable du plan mondial Halte à la tuberculose. On y trouve de bons mécanismes pour assurer la coordination entre les parties intéressées, pour calculer de manière réaliste les ressources nécessaires, pour tâcher de définir les priorités et pour évaluer l'impact.

Ainsi, par exemple, la mise en œuvre du plan est appuyée par un secrétariat travaillant au sein de l'OMS. Les fonctions de ce secrétariat sont les suivantes :

- promouvoir la responsabilité, la flexibilité et la coordination dans la gestion des ressources ;
- mobiliser des ressources ;
- construire de nouveaux partenariats ;
- renforcer les compétences et capacités au niveau national ;
- être un catalyseur de changement ;
- surveiller et évaluer les progrès du plan, et recommander des changements de stratégies en tant que de besoin pour réaliser les objectifs.

L'un de nous a décrit comme suit cette initiative :

Je pense que le plan mondial est un bon modèle – les objectifs sont ambitieux mais réalistes, la facture est élevée, mais elle se défend et elle est appropriée, et l'engagement de la communauté de la lutte antituberculeuse est très fort. Ce plan permettra de tester les aspects médicaux et techniques, l'influence de l'OMS et du G8 et, ce qui est plus important encore, la volonté internationale et nationale et l'engagement politique de toutes les parties pour faire face à cette épidémie. Si nous échouons, ce ne sera pas seulement la communauté de la lutte antituberculeuse qui échouera, cela signifiera qu'en tant que société, nous n'avons pas su faire de cette maladie une priorité et il nous faudra vivre avec les conséquences de cette décision (5).

Programme spécial OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales

Un autre exemple est le Programme spécial OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (TDR), établi de longue date et appuyé par l'UNICEF, le PNUD et la Banque mondiale. Depuis sa création en 1975, il a été au centre du développement de produits visant à s'attaquer aux maladies qui touchent les pays en développement. Le TDR met l'accent sur des maladies infectieuses négligées qui touchent de manière disproportionnée les populations pauvres et marginalisées. L'éventail des maladies couvertes par le Programme comprend : la trypanosomiase africaine, la dengue, la leishmaniose, le paludisme, la schistosomiase, la tuberculose, la maladie de Chagas, la lèpre, la filariose lymphatique et l'onchocercose. Avec un budget de quelque US \$50 millions par an, couvrant des activités en rapport avec dix maladies ou plus, ce Programme dispose actuellement de relativement peu de moyens par rapport aux grands partenariats public-privé qui bénéficient maintenant de flux financiers beaucoup plus importants. Toutefois, eu égard à sa position centrale dans ce domaine et à ses réseaux et contacts solides, il a la possibilité, à côté de son rôle opérationnel dans la recherche et la formation, de jouer un rôle plus stratégique.

- Mobilisation de sources de financement durables pour les partenariats public-privé et d'autres institutions de R&D dans ce domaine.
- Recherche de moyens par lesquels il serait possible d'accroître le financement des organismes de recherche dans les pays en développement, dans le secteur public comme dans le secteur privé.

ENCADRÉ 6.2

EXEMPLE DANS LE SECTEUR AGRICOLE : GROUPE CONSULTATIF POUR LA RECHERCHE AGRICOLE INTERNATIONALE

Dans le domaine apparemment comparable de la recherche agricole axée sur les besoins des pays en développement, le mécanisme central de financement est le Groupe consultatif pour la recherche agricole internationale (GCRAI), dont le secrétariat est installé à la Banque mondiale. Ce Groupe existe depuis plus de 30 ans. Il verse actuellement plus de US \$400 millions par an, dont les gouvernements des pays de l'OCDE fournissent plus des deux tiers, et auxquels la Banque mondiale elle-même contribue à hauteur de US \$50 millions, à un réseau de 15 instituts de recherche agricole. Le reste vient des pays en développement ou même d'institutions internationales (y compris l'Union européenne) et de diverses fondations. Les membres comprennent à la fois des pays développés et des pays en développement ainsi que des organisations internationales et fondations.

Outre qu'il fournit un canal unique aux donateurs pour financer une multiplicité d'instituts de recherche dans le domaine de la recherche agricole axée sur les pays en développement, le GCRAI apporte aussi des contributions très importantes dans le domaine de la fixation des priorités, de la surveillance et de l'évaluation, de la coordination et de l'action de plaidoyer, et de l'évaluation des résultats.

L'idée qu'un arrangement de même nature pourrait être adapté à la recherche en santé n'est pas nouvelle, et a été évoquée dans plusieurs rapports et par plusieurs commentateurs au cours des dix dernières années. Par exemple, la Commission sur la Recherche en Santé au Service du Développement a déclaré en 1990 :

... les mécanismes du GCRAI seraient particulièrement adaptés aux besoins dans le domaine de la santé. On manque cruellement d'une instance capable d'avoir une vue d'ensemble sur de multiples problèmes de santé spécifiques en s'appuyant sur des évaluations techniques indépendantes et de mobiliser des ressources à l'appui d'efforts de recherche plus étendus. Pour autant que les pays en développement y soient correctement représentés dans le processus de prise de décision, des mécanismes comparables au GCRAI pourraient être extrêmement constructifs dans le secteur de la santé (6).

Dans le *Rapport sur le développement dans le monde 1993 : investir dans la santé* de la Banque mondiale, on trouve une suggestion analogue, reprise par la Commission Macroéconomie et Santé en 2001.

On peut trouver dans cet exemple des caractéristiques susceptibles d'être adaptées spécifiquement au secteur de la santé, mais aussi un certain nombre de caractéristiques institutionnelles et autres, spécifiques du secteur agricole, qui ne sont pas transposables. Ces aspects doivent être pris en considération.

- Examen de la question de savoir s'il serait possible de mieux servir collectivement les intérêts communs des créateurs et producteurs de produits dans différents domaines tels que la facilitation des essais cliniques et la diffusion des produits.
- Aide à l'introduction des produits dans les pays en développement par une valorisation de la réglementation aux niveaux national, régional et international.
- Evaluation de l'impact de l'Accord sur les ADPIC et de la Déclaration de Doha sur l'innovation et l'accès aux médicaments et autres produits destinés aux soins de santé.
- Evaluation des résultats et des progrès accomplis vers la réalisation des objectifs, et surveillance et évaluation des programmes.

Lors de l'examen des perspectives d'avenir, nous avons examiné un certain nombre d'exemples contemporains qui pourraient servir à attirer des financements supplémentaires pour la R&D consacrés aux besoins sanitaires des pays en développement, et à en améliorer l'efficacité.

Il ne nous appartient pas de dire à ce stade lesquelles des différentes idées que nous avons avancées ou des autres voies possibles pourraient représenter une façon appropriée de progresser. Mais nous sommes tous d'accord sur la nécessité urgente d'agir pour mobiliser plus durablement davantage de ressources pour la R&D afin de répondre aux besoins sanitaires des pays en développement, et d'exhorter les gouvernements à participer davantage à cette entreprise qu'ils ne l'ont fait jusqu'ici.

Dans ce contexte, il nous semble que l'OMS qu'en tant qu'organisme international dans le domaine de la santé publique a un rôle important à jouer dans la poursuite de cet objectif.

6.1 L'OMS devrait élaborer un plan d'action mondial pour mobiliser un financement accru et durable en faveur de l'innovation et de l'accès aux produits pour traiter les maladies qui touchent de façon disproportionnée les pays en développement.

6.2 L'OMS devrait continuer à étudier, dans la perspective de la santé publique, l'impact des droits de propriété intellectuelle et autres facteurs sur la mise au point de nouveaux produits ainsi que sur l'accès aux médicaments et autres produits de soins dans les pays en développement.

6.3 L'OMS, y compris ses bureaux régionaux, devrait examiner les recommandations contenues dans notre rapport en consultation avec d'autres instances, et formuler des recommandations sur la manière dont celles-ci devraient être mises en œuvre dans chaque Région et chaque pays.

Références

1. *Allocution de M. Bill Gates, Cofondateur de la Fondation Bill et Melinda Gates à la Cinquante-huitième Assemblée mondiale de la Santé. Lundi 16 mai 2005.* Genève, Cinquante-huitième Assemblée mondiale de la Santé, mai 2005 (A58/DIV/8) (http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58/A58_DIV8-fr.pdf, consulté le 8 novembre 2005).
2. *Macroéconomie et santé : Investir dans la santé pour le développement économique. Rapport de la Commission Macroéconomie et Santé.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002.
3. *Partenariat Halte à la tuberculose. Actions for Life: The Global Plan to Stop TB 2006-2015.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, Partenariat Halte à la tuberculose, 2006 (version française en préparation).
4. *Malaria R&D Alliance. Malaria Research and Development: An Assessment of Global Investment 2006,* (http://www.malariaalliance.org/PDFs/RD_Report_complete.pdf, consulté le 15 février 2006).
5. Communication personnelle, Dr Maria Freire, CEO de la Global TB Alliance.
6. *Commission de la recherche en santé pour le développement. Health research: essential link to equity in development.* Genève, New York, N. Y., Oxford University Press, 1990.



Sigles et abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
ADPIC (Accord sur les)	Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce
ANASE	Association des Nations de l'Asie du Sud-Est
CGRAI	Groupe consultatif pour la recherche agricole internationale
CNUCED	Conférence des Nations Unies sur le Commerce et le Développement
DALY	Années de vie ajustées sur l'incapacité
DNDi	Initiative Médicaments pour les maladies négligées
DTC	Diphtérie-tétanos-coqueluche
EMA	Agence européenne pour l'Évaluation des Médicaments
FDA	Food and Drug Administration (Etats-Unis)
FIOCRUZ	Fondation Oswaldo Cruz (Brésil)
FNUAP	Fonds des Nations Unies pour la Population
FTC	Federal Trade Commission (Etats-Unis)
GAVI	Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination
HRP	Programme spécial OMS/Banque mondiale de recherche, de développement et de formation à la recherche en reproduction humaine
IAVI	Initiative internationale pour les vaccins contre le SIDA
IPM	Partenariat international pour des microbicides
MSF	Médecins sans Frontières
MVI	Initiative pour les vaccins antipaludiques
NCI	National Cancer Institute (Etats-Unis)
NIH	National Institutes of Health (Etats-Unis)
NITD	Institut Novartis pour les Maladies tropicales
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement économiques
OMC	Organisation mondiale du Commerce
OMD	Objectifs du Millénaire pour le développement
OMPI	Organisation mondiale de la Propriété intellectuelle
OMS	Organisation mondiale de la Santé
ONUSIDA	Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA
OPS	Organisation panaméricaine de la Santé

PATH	Programme for Appropriate Technology in Health
PMA	Pays les moins avancés
PNB	Produit national brut
PNUD	Programme des Nations Unies pour le Développement
R&D	Recherche et développement
ROR	Rougeole-oreillons-rubéole
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
SRAS	Syndrome respiratoire aigu sévère
TDR	Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales
UE	Union européenne
UNICEF	Fonds des Nations Unies pour l'Enfance
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine



Glossaire

ADN Chaîne moléculaire hélicoïdale à double brin présente dans le noyau de toute cellule. L'ADN contient les informations génétiques nécessaires au codage des protéines et à la reproduction et au fonctionnement des cellules.

ADN recombiné Molécule d'ADN composée d'ADN provenant d'au moins deux sources.

Antériorité Situation créée par une publication ou autre divulgation publique effectuée avant la date de soumission d'une demande de brevet et en fonction de laquelle on juge de la nouveauté et du caractère inventif de l'objet de la demande.

Anticorps monoclonaux Anticorps identiques produits à partir d'un type de cellule immunitaire, qui sont des clones d'une seule cellule mère. On peut créer des anticorps monoclonaux qui se lient spécifiquement à une substance et peuvent ensuite servir à déceler ou purifier cette substance. Ils constituent donc un outil important en biochimie, en biologie moléculaire et en médecine.

Artémisinine Médicament utilisé contre les souches multichimiorésistantes du parasite responsable du paludisme à falciparum. Le composé (lactone sesquiterpénique) est isolé à partir de l'arbuste *Artemisia annua*.

Bioéquivalence Il y a bioéquivalence entre deux produits pharmaceutiques lorsqu'ils sont pharmaceutiquement équivalents et que la vitesse et la quantité de disponibilité sont semblables au point que leurs effets devraient en principe être essentiellement les mêmes.

Biologie des systèmes Etude des mécanismes qui sous-tendent des processus biologiques complexes en tant que systèmes intégrés aux nombreuses composantes diverses et interdépendantes.

Biomarqueurs Éléments de mesure quantitative des effets biologiques qui établissent des liaisons informatives entre le mécanisme d'action et l'efficacité clinique, par exemple la numération des lymphocytes CD4 et, par la suite, la mesure de la charge virale, adoptés comme biomarqueurs par de nombreuses autorités nationales de réglementation pour les procédures d'examen des médicaments anti-VIH.

Brevet Droit exclusif concédé à un inventeur pour empêcher des tiers de fabriquer, vendre, distribuer, importer ou utiliser son invention sans licence ni autorisation, pendant une période déterminée. En contrepartie, le titulaire du brevet divulgue l'invention dans le grand public. La brevet-

abilité est généralement fonction de trois critères : nouveauté (nouvelles caractéristiques pour lesquelles il n'y a pas d'antériorité), caractère inventif ou non évident (connaissance non évidente pour une personne spécialisée dans le domaine), et applicabilité ou utilité industrielle.

Chimie combinatoire La chimie combinatoire sert à synthétiser de nombreux composés chimiques en combinant des séries d'éléments constitutifs. Dans chaque cas, la composition du produit nouvellement synthétisé est légèrement différente de celle du composé précédent. Ce type de recherche utilise souvent des systèmes robotisés pour produire de nombreux composés qui peuvent être mis à l'essai en tant que produits de santé candidats.

Chimiothèque Collection de différentes molécules chimiques.

Communauté de brevets Une « communauté de brevets » résulte d'un accord passé entre deux ou plusieurs titulaires de brevets pour se concéder mutuellement des licences sur un ou plusieurs de leurs brevets ou bien les concéder à des tiers.

Concession réciproque de licences Echange mutuel de licences entre titulaires de brevets.

Criblage à haut rendement Méthode appliquée pour trouver de nouveaux médicaments qui consiste à examiner des substances chimiques agissant sur une enzyme ou une molécule particulière. Par exemple, si un produit chimique inactive une enzyme, il pourrait s'avérer efficace pour prévenir un processus cellulaire à l'origine d'une maladie. Le criblage à haut rendement permet aux chercheurs d'expérimenter pour chaque cible des milliers de substances chimiques différentes très rapidement à l'aide de systèmes de manutention robotisés et de l'analyse automatisée des résultats.

DALY Les années de vie ajustées sur l'incapacité, ou DALY, constituent une mesure du décalage sanitaire qui étend la notion d'années de vie potentielles perdues en raison d'un décès prématuré aux années équivalentes de vie en bonne santé perdues en raison d'un mauvais état de santé ou d'une incapacité. Les DALY associent en une seule mesure la durée de vie avec une incapacité et les années de vie perdues en raison d'un décès prématuré. On peut considérer une DALY comme une année de vie « en bonne santé » perdue et la charge de morbidité comme une mesure du décalage entre la situation sanitaire actuelle et une situation idéale où tout le monde vivrait très longtemps sans maladie ni incapacité.

Déclaration de Doha Déclaration sur l'Accord sur les ADPIC et la santé publique adoptée lors de la réunion ministérielle de l'OMC tenue à Doha en 2001.

Divulgarion de l'origine Obligation pour le déposant d'une demande de brevet de divulguer dans sa demande l'origine géographique du matériel biologique sur lequel se fonde l'invention.

Droits de propriété intellectuelle Droits concédés par la société à des particuliers ou à des organisations sur des inventions, des œuvres littéraires ou artistiques, des symboles, des noms, des images et des modèles utilisés dans le commerce. Ils donnent au titulaire le droit d'empêcher des tiers d'utiliser sans autorisation sa propriété pendant une période limitée.

Engagement (ou contrat) d'achat préalable Accord préalable à la mise au point d'un produit en vue d'acheter des quantités garanties de ce produit répondant à des critères prédéterminés, à un prix spécifique.

Epuisement des droits Principe en vertu duquel les droits de propriété intellectuelle sur un produit sont considérés comme épuisés (c'est-à-dire que le titulaire ne peut plus les exercer) quand ce produit a été mis sur le marché par le titulaire de la propriété intellectuelle ou par une partie autorisée.

Essais/étude cliniques Investigation sur des sujets humains visant à découvrir ou à vérifier les effets cliniques, pharmacologiques et/ou d'autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs produits, ainsi qu'à définir des réactions indésirables à un ou plusieurs produits et/ou à étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'excrétion d'un ou plusieurs produits afin d'en déterminer l'innocuité et/ou l'efficacité. Les expressions « essais cliniques » et « étude clinique » sont interchangeables.

Essais de phase I Etudes initiales destinées à déterminer chez l'être humain le métabolisme et l'action pharmacologique d'un produit, les effets secondaires associés à des doses croissantes et à donner une première idée de l'efficacité ; ces essais peuvent également porter sur des participants sains et/ou des patients.

Essais de phase II Etudes cliniques contrôlées visant à évaluer l'efficacité d'un produit pour une ou des indications particulières chez des patients présentant la maladie ou le problème à l'étude, et à déterminer les effets secondaires fréquents et les risques à court terme.

Essais de phase III Essais plus larges, contrôlés ou non, qui interviennent après qu'on a obtenu des éléments préliminaires probants sur l'efficacité et destinés à rassembler un complément d'information pour évaluer les avantages et risques d'ensemble du produit de santé et fournir les indications destinées au médecin.

Essais de phase IV Etudes postcommercialisation visant à obtenir des données supplémentaires, notamment sur les risques liés au produit, ses avantages et l'usage optimal.

Etablissement de prix différenciés Pratique consistant à fixer des prix différents pour différents marchés, généralement des prix plus élevés pour les marchés des pays riches et des prix plus bas pour les marchés des pays pauvres.

Evaluation risques-avantages Analyse des risques et des avantages d'un produit donné.

Examen Il s'agit ici de l'examen complet de la demande de brevet, effectué par un examinateur en vue de déterminer si la demande satisfait à toutes les règles juridiques de brevetabilité énoncées dans la législation.

Exception Bolar Exception aux droits de brevet autorisant une tierce partie à entreprendre, sans l'autorisation du titulaire du brevet, des activités portant sur un produit breveté nécessaire en vue d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'un produit.

Exclusivité des données L'exclusivité des données prévoit que les données recueillies (par exemple les résultats d'essais cliniques) pour obtenir

l'autorisation de mise sur le marché ne peuvent être utilisées pendant une période déterminée par les autorités de réglementation pour approuver un équivalent générique.

Génomique La génomique est l'étude générale des interactions et de la dynamique fonctionnelle de séries complètes de gènes et de leurs produits.

Importation parallèle Achat d'un médicament breveté auprès d'une source légale dans un pays exportateur, et importation de ce médicament sans avoir à obtenir le consentement du titulaire du brevet « parallèle » dans le pays importateur.

Innovation incrémentale Innovation qui s'appuie progressivement, de manière incrémentale, sur des innovations antérieures, par opposition à l'innovation radicale, c'est-à-dire un moyen entièrement nouveau de prévenir, soigner ou guérir une maladie donnée.

Interchangeabilité Caractéristique d'un produit pharmaceutique qui est thérapeutiquement équivalent à un produit de référence.

Licence obligatoire Licence d'exploitation d'une invention brevetée qui est concédée par les pouvoirs publics à la demande d'une tierce partie.

Maladies du type I Les maladies du type I sévissent à la fois dans les pays riches et pauvres, et ces deux catégories de pays ont une nombreuse population vulnérable. Parmi les maladies transmissibles de ce type, on peut citer la rougeole, l'hépatite B et *Haemophilus influenzae* type B (Hib) ; quant aux maladies non transmissibles, elles abondent (diabète, maladies cardiovasculaires et maladies liées au tabac).

Maladies du type II Les maladies du type II sévissent à la fois dans les pays riches et pauvres, mais avec une majorité de cas dans les pays pauvres. Les maladies du type II sont souvent appelées *maladies négligées*.

Maladies du type III Les maladies du type III sont celles qui sévissent essentiellement ou exclusivement dans des pays en développement, comme la maladie du sommeil africaine (trypanosomiase) et la cécité des rivières africaine (onchocercose). Les maladies du type III sont souvent appelées *maladies très négligées*.

Maladies négligées On parle de maladies négligées lorsque les moyens de prévention, de traitement, de diagnostic ou de guérison sont insuffisants, inefficaces ou inexistantes (voir maladies du **type II** et du **type III**).

Médicaments contrefaits Il s'agit de médicaments dont l'étiquetage comporte des indications délibérément frauduleuses concernant l'identité et/ou la source. Il peut y avoir contrefaçon de produits de marque ou de produits génériques, et les produits contrefaits peuvent comprendre des produits contenant les ingrédients corrects ou des produits contenant les mauvais ingrédients, ou encore des produits sans principe actif ou avec une quantité insuffisante de principe actif ou des produits présentés dans un emballage falsifié.

Microbicides Il s'agit de composés destinés à être appliqués dans le vagin ou le rectum pour protéger contre une infection sexuellement transmissible, y compris l'infection à VIH. Ils peuvent se présenter sous forme de gel, de crème, de fine pellicule ou de suppositoire.

Nouvelle molécule Médicament contenant une substance active dont la mise sur le marché n'a jamais été autorisée auparavant sous une forme quelconque (terme utilisé entre autres par la Food and Drug Administration des Etats-Unis).

Optimisation des composés pilotes Procédé consistant à affiner les composés pilotes et à repérer un nombre moins important de produits pilotes potentiels. Par des essais sur ces produits pilotes optimisés, on vérifie des caractéristiques comme l'absorption, la durée d'action et la diffusion jusqu'à la cible. Les résultats de ces essais permettent de déterminer si les produits comportent le potentiel nécessaire pour arriver à la mise au point.

Perpétuation des brevets Stratégie visant à prolonger la durée d'un brevet sur un même composé. L'anglais utilise le terme « evergreening ».

Produits biologiques Une catégorie de traitements généraux contenant des protéines dérivées de cellules vivantes, par opposition aux médicaments classiques, constitués de produits chimiques inertes. Cela comprend les vaccins, le sang et les produits sanguins ainsi que les thérapies géniques.

Projet de présélection de l'OMS Le projet de présélection avait initialement pour but de donner aux organismes d'achat des Nations Unies comme l'UNICEF le choix d'une gamme de produits dont l'OMS certifie qu'ils satisfont à divers critères. Avec le temps, d'autres organismes et des gouvernements ont jugé ce service utile.

Protection des données Obligation imposée à des tiers de protéger les données relatives à des essais (c'est-à-dire les résultats d'essais cliniques) – généralement rassemblées pour respecter la réglementation publique concernant l'innocuité, l'efficacité et la qualité de toute une série de produits (par exemple médicaments, pesticides, appareils médicaux). Par exemple, l'Accord sur les ADPIC prévoit la protection de ces données contre l'usage inéquitable à des fins commerciales.

Protéines recombinées Protéines produites par différents organismes génétiquement modifiés après insertion d'un nouvel ADN dans leur génome.

Recherche appliquée Recherche axée sur des objectifs précis comme la mise au point d'un nouveau médicament, d'un nouveau traitement ou d'une nouvelle méthode chirurgicale.

Recherche en aval Recherche appliquée généralement axée sur la mise au point d'un produit ou procédé ayant une application commerciale potentielle.

Recherche fondamentale Etudes dans le domaine biomédical qui ont normalement pour but d'approfondir les connaissances scientifiques sur la biologie humaine, les mécanismes et processus pathologiques ainsi que les mécanismes d'action des médicaments.

Réglementation La réglementation se réfère au processus par lequel une autorité publique examine des interventions médicales avant d'autoriser leur mise sur le marché. Même si les méthodes varient, il s'agit normalement de déterminer l'innocuité, la qualité et l'efficacité des produits. La réglementation fait également intervenir la surveillance et l'évaluation continues de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité des produits qui ont déjà reçu une autorisation de mise sur le marché.

Savoirs traditionnels Bien qu'il n'existe pas de définition généralement acceptable, les savoirs traditionnels se rapportent, sans s'y limiter, aux créations, innovations, œuvres littéraires, artistiques ou scientifiques, réalisations et modèles fondés sur la tradition. Ces savoirs sont souvent transmis d'une génération à l'autre et associés à un peuple ou un territoire particulier.

Secret commercial Information commercialement utile sur les méthodes de production, les plans d'entreprise, la clientèle, etc. Cette information est protégée tant qu'elle reste secrète par une législation qui en interdit l'acquisition par des moyens commercialement irréguliers ou une divulgation non autorisée.

Source ouverte L'expression « en source ouverte » se rapporte à un programme où le code source est à la disposition du grand public en vue d'une utilisation et/ou d'une modification du modèle initial. Un code source ouvert est généralement créé dans le cadre d'une action concertée où les programmeurs améliorent le code et font connaître les changements à tous.

Sui generis Expression latine signifiant « propre à une chose ». L'exclusivité des données est une forme *sui generis* de protection de la propriété intellectuelle.

Technologies de base Il s'agit de n'importe quelle base technologique sur laquelle se fondent d'autres techniques ou procédés. Dans le cas de la recherche biomédicale, une technologie de base fournit les outils utilisés par les entreprises de biotechnologie et les laboratoires pharmaceutiques pour découvrir et développer des produits de santé.



Remerciements

Les membres de la Commission tiennent à remercier tous ceux qui ont contribué à ses travaux.

Auteurs des études : Reiko Aoki, Martin Auton, Shabir Banoo, Hiro Bhojwani, Claudia Chamas, Sudip Chaudhuri, Robert Cook-Deegan, Henry Fomundam, Junying Fu, Peter Hall, Qian Jia, Warren Kaplan, Jean Lanjouw,¹⁹ Richard Laing, Henry Leng, Zezhong Li, Frank Lichtenberg, Margaret MacLeod, Precious Matsoso, Stephen Maurer, Jon Merz, John Mugabe, Sisule Musungu, Sassan Noazin, Cecilia Oh, Müge Olcay, Avinash Patwardhan, Bhushan Patwardhan, Sibongile Pefile, Arti Rai, Sauwakon Ratanawijitrasin, Padmashree Gehl Sampath, Alyna Smith, Anthony So, Adrian Towse, and Elizabeth Ziemba.

Nous remercions également Colin Mathers, de l'OMS, qui a établi les nouvelles projections de la charge de morbidité sur lesquelles nous nous sommes fondés.

Le texte des études peut être consulté sur le site :

<http://www.who.int/intellectualproperty/studies/en/>

Participants au forum de discussion électronique : Geri Augusto, Jaya Banerji, Owen Barder, John Barton, Harvey Bale, Ernst Berndt, James Boyle, Jennifer Chesworth, Robert Clarke, Sunil Deepak, Eric Dierker, Joe DiMasi, Rochelle Dreyfuss, John Erickson, Graham Dukes, Graham Dutfield, Avinash Ganbote, Chad Gardner, Rachel Glennerster, Stevan Gressitt, Peter Hall, Timothy Hendricks, Ellen 't Hoen, Aidan Hollis, Stephen Hurst, John Hurvitz, Trevor Jones, B K Keayla, Hannah Kettler, Eva Lewis-Fuller, Buddhima Lokuge, Ruth Levine, James Love, Richard Mahoney, Marnie McCall, Mary Moran, Melinda Moree, Carlos Morel, Richard Nelson, Johan Oberg, Kevin Outterson, Davinia Ovet, Jon Pender, Michel Pletschette, Tarcisio Hardman Reis, Felix Rozanski, Takeshi Sano, Joshua Sarnoff, Michael Scherer, Philip Stevens, Alec Van Gelder, Anna Wang, Georg Weizsacker and Jeff Williams.

Auteurs des communications : Fred Abbott, André Luis de Almeida dos Reis, Dean Baker, Owen Barder, Roger Bate, John Calfee, Gabriela Costa Chaves, Robert Clarke, Carlos Maria Correa, Bradley Condon, Andrew Farlow, Andrew Gilman, Kevin Hassett, Robert Hawkes, Aidan Hollis, Tim Hubbard, Ken Kaitin, Mickey Kantor, Michael Kremer, Jean Lanjouw, Ruth Levine, Donald Light, Richard Mahoney, Mary Moran, Julian Morris, Itaru Nitta, Egléubia Andrade de Oliveira, Kevin Outterson, Luigi Orsenigo, Fabio Pammolli, Alessandra Rossi, Robert Sauer, Ted Schrecker, Brian Schwartz, Tapen Sinha, Philip Stevens, Wendy Taylor, Adrian Towse, Alec Van Gelder, Germán Velásquez, Albert Wertheimer, Roy Widdus y Heidi Williams.

Plusieurs entreprises et institutions ont également soumis des communications : Groupe consultatif de l'industrie biomédicale, Consumer Project on Technology, Essential

¹⁹ Malheureusement, Jenny Lanjouw est décédée prématurément en novembre 2005.

Inventions, Chambre de Commerce internationale, International Policy Network, Institut fédéral de la Propriété intellectuelle (Suisse), Pharmacopeia International Health Expert Committee des Etats-Unis, et Organisation mondiale de la Propriété intellectuelle.

Le texte des communications peut être consulté sur le site :
<http://www.who.int/intellectualproperty/submissions/>

Intervenants lors des séminaires de la Commission : Prabuddha Ganguli, Jim Keon, Stephen Merrill, Ralph Nader, Dilip Shah, James Simon, Sandy Thomas, and P.V. Venugopal.

Le texte des exposés peut être consulté sur le site :
<http://www.who.int/intellectualproperty/seminars/>

Participants aux ateliers et au forum ouvert (30 mai–1^{er} juin 2005) : Labeeb Abboud, Félix Addor, Eyrup Akarsu, Jana Armstrong, Tenu Avafia, Reiko Aoki, Harvey Bale, Rashmi Barbhaya, Owen Barder, Anne Leonore Boffi, Jorge Bermudez, Peter Beyer, Carmine Bozzi, Tony Bunn, Michel Celi Vegas, Samantha Chaifetz, Sudip Chaudhuri, Jacob Cornides, Peter Corr, Susan Crowley, Jody Dalmacion, Françoise Dassy, Carolyn Deere, Caroline Dommen, Boris Engelson, Magali Fabre, Andrew Farlow, Nehal A. Farooque, Lila Feisee, Julian Fleet, F. Freiburghaus, Junying Fu, Lydia Garcete, Alec van Gelder, Ira Glazer, Spring Gombe, Cheri Grace, Katherine Hagen, Peter Hall, Rachelle Harris, Wolfgang Hein, Margaret Helling-Borda, Paul Herrling, David Hohman, Ton Hoek, Tim Hubbard, Kees de Joncheere, Warren Kaplan, Dominic Keating, Martin Khor, Richard Kjeldgaard, Ismail Kola, Daniel Kraus, Jean Lanjouw, Phuoc Le, Lee Li, Frank Lichtenberg, Buddhima Lokuge, James Love, Murray Lumpkin, Stephen Maurer, Jon Merz, Allison Meyer, Zafir Mirza, Mary Moran, Carlos Morel, Julian Morris, Cailin Morrison, John Mugabe, Viviana Munoz, Sisule Musungu, Mandi Mzimba, Jain Naresh, Bechir N'Daw, William New, Eric Noehrenberg, Matti Ojanen, Geoffrey Oldham, Colleen Ottoson, I. Ovando Lacroux, Davinia Ovet, Mats Parup, Carlos Passarelli, Avinash Patwardhan, Bhushan Patwardhan, Bernard Pecoul, Jon Pender, Govin Permanand, Simonetta Pirazzini, Ben Prickril, John Purves, Julian Reinhard, Arti Rai, Meenakshi Raman, Sauwakon Ratanawijitrasin, Michael Rawlins, Julian Reinhard, Ted Roumel, Joan Rovira, Padmashree Gehl Sampath, Gill Samuels, K. Sanjoynaya, Krishna Sarma, Bernard Schwartlander, Sangeeta Shashikant, Priya Shetty, Daphne Shih, Gaudenz Silberschmidt, Anthony So, Christoph Spennemann, K. Ravi Srinivas, Phillip Stevens, Géraldine Suire, Sangeeta Shashikant, K. Ravi Srinivas, Susan Isiko Strba, Antony Taubman, Ellen t'Hœn, Halla Thorsteinsdottir, Nikolaus Thumm, Karen Timmermans, Françoise Torchiana, Adrian Towse, Walter Vandersmissen, Johanna von Braun, Saul Walker, Stuart Walker, John Walsh, Jake Werksman, Heidi Williams, Roger Williams, and Elizabeth Ziemba.

Des membres du personnel du Siège de l'OMS, trop nombreux pour être mentionnés ici, ont également participé et contribué à ces manifestations. Le Dr Jean Larivière (Canada) a animé avec un grand savoir-faire les ateliers de la deuxième journée et le forum ouvert. Roger Kampf, Stephen Matlin, Roy Widdus et David Winters ont présidé les ateliers thématiques.

Le texte des communications faites lors des ateliers peut être consulté sur le site :
<http://www.who.int/intellectualproperty/events/workshop/>

Le texte des communications faites lors du forum ouvert peut être consulté sur le site :
<http://www.who.int/intellectualproperty/events/openforumpresentations/en/index.html>

Secrétariat de l'OMS : Charles Clift, Ross Duncan, Diana French, Neslihan Grasser, Lauri Jalanti, Gisèle Laliberté, Müge Olcay, Alyna Smith and Tomris Türmen.

Stagiaires : Can Balcioglu, Ibadat Dhillon, Tobias Kiene, Stephanie Philips, Sarah Scheening, Christopher Shelton, Erin Smith and Claudia Trezza.

De plus, de nombreuses réunions et consultations avec des parties prenantes du monde entier ont permis d'approfondir les débats de la Commission.

Visites

Afrique du Sud, Pretoria, Johannesburg :

La Commission a rencontré des représentants d'associations de l'industrie pharmaceutique sud-africaine (Association des Laboratoires pharmaceutiques et Innovative Medicines South Africa) ainsi que des représentants de diverses entreprises, de l'Association des Fabricants de Génériques, d'Aspen Pharmacare, d'Adcock Ingram, du Comité national sud-africain de lutte contre le SIDA (SANAC), du Centre de Droit commercial pour l'Afrique australe (TRALAC) et de la Campagne d'action pour le traitement (TAC), du Ministre de la Santé et du Ministre du Commerce et de l'Industrie ainsi que certains de leurs collaborateurs, des représentants du Conseil sud-africain de la Recherche médicale (SAMRC), de l'Initiative sud-africaine pour un vaccin contre le SIDA (SAAVI), du Conseil de Surveillance des Médicaments (MCC) et du Conseil de la Recherche scientifique et industrielle (CSIR).

Belgique, Bruxelles :

Les membres de la Commission ont rencontré des responsables de la Fédération européenne des Industries et des Associations pharmaceutiques (EFPIA), de GSK Biologicals, de la Chambre de Commerce internationale ainsi que des responsables des directions suivantes à la Commission européenne : Direction générale (DG) du Développement ; DG Commerce ; DG Entreprises ; DG Marché ; DG Santé et Protection des Consommateurs ; DG Transports et Energie ; DG Concurrence ; et enfin des représentants de l'EMA.

(<http://www.who.int/intellectualproperty/events/meeting4/en/index.html>)

Brésil, Brasília/Rio de Janeiro :

Des réunions ont eu lieu avec des représentants d'entreprises affiliées à ABIFINA, ABIQUIF, INTERFARMA, ALANAC, ainsi que des responsables de diverses entreprises. Parmi les organisations non gouvernementales représentées figuraient SOBRAVIME, IDCID – USP, ABIA & GTPI-REPRIP, GIV –Forum ONG/AIDS – SP, et MSF. Des réunions ont eu lieu au Ministère de la Santé (Programme national de lutte contre les IST/SIDA, le Ministre Humberto Costa, Conseil national de la Santé, et ANVISA), au Ministère du Développement, de l'Industrie et du Commerce extérieur (Institut national de la Propriété industrielle, et autres groupes de départements), au Ministère des Relations extérieures (hauts fonctionnaires et le Ministre Celso Amorim), au Ministère de la Défense (ALFOB/Laboratoire officiel de l'Armée) et à la Fondation Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

(<http://www.who.int/intellectualproperty/events/meeting3/en/index.html>)

Canada, Ottawa :

Les membres de la Commission ont rencontré des responsables des compagnies de recherche pharmaceutique (RX&D), de Biotech Canada ainsi que des représentants de différentes entreprises, de l'Association canadienne de l'Industrie des Médicaments génériques (CGMA) et divers représentants de laboratoires qui fabriquent des génériques. Ils ont également rencontré des personnes qui travaillent pour le Réseau juridique canadien VIH/SIDA, MSF Canada, CARE Canada, la Société canadienne pour la Santé internationale et la Coalition interagences SIDA et Développement (CISD). Des réunions ont été organisées avec de hauts fonctionnaires d'Industrie Canada, de Santé Canada, de l'Agence canadienne de Développement international, d'Affaires étrangères Canada et de Commerce international Canada.

(http://www.who.int/intellectualproperty/events/2nd_meeting/en/index.html)

Etats-Unis d'Amérique, Washington DC :

La Commission a rencontré des représentants de la Pharmaceutical Manufacturers Association of America, de l'International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations ainsi que de diverses entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques. Elle a également rencontré des représentants de l'American Association for the Advancement of Science, de Consumer Project on Technology, du Ministère de la Santé et des Services humains, de la Food and Drug Administration, de l'Office des Brevets et des Marques, de la Commission fédérale pour le Commerce, de l'Institut national du Cancer, du Centre national de Médecine complémentaire et alternative, de l'Institut national pour les Allergies et les Maladies infectieuses, du Bureau du transfert de technologie des National Institutes of Health ainsi que des membres du Congrès des Etats-Unis.

(http://www.who.int/intellectualproperty/events/2nd_meeting/en/index.html)

Inde, Delhi :

Les membres de la Commission ont rencontré des représentants de l'Association indienne des Fabricants de Médicaments, de l'Organisation des Producteurs pharmaceutiques indiens, et de l'Alliance pharmaceutique indienne ainsi que divers représentants d'entreprises de biotechnologie. Ont participé à d'autres réunions : l'Université de Pune, le Centre pour l'Etude du Système commercial mondial, la Campagne pour des traitements et des médicaments abordables, le Conseil indien de la Recherche médicale et le Conseil de la Recherche scientifique industrielle (CSIR). Les membres de la Commission ont, d'autre part, assisté le 5 novembre 2004 à une conférence organisée par la Confédération de l'Industrie indienne sur le thème « La mise en place d'une industrie pharmaceutique innovante en Inde ».

(http://www.who.int/intellectualproperty/events/india_visit/en/index.html)

Mexique, Mexico :

Lors du Sommet ministériel sur la recherche en Santé, réuni à Mexico, la Commission a organisé le 17 novembre 2004 une séance ouverte à tous sur le thème « La Commission sur les Droits de propriété intellectuelle, l'Innovation et la Santé publique : quelles priorités ? ».

(http://www.who.int/intellectualproperty/events/mexico_session/en/index.html)

Suisse, Bâle

La Présidente a rencontré des représentants de l'Association des Entreprises pharmaceutiques suisses (Interfarma), de Novartis et de Roche ainsi que de la Fondation Novartis pour un Développement durable. Elle a également rencontré M. Daniel Vasella, Directeur général de Novartis.

Suisse, Berne

La Présidente a rencontré divers responsables de l'Institut fédéral de la Propriété intellectuelle ainsi que des Ministères de la Santé et de l'Industrie.

(<http://www.who.int/intellectualproperty/events/bern/en/index.html>)

Suisse, Genève

Première réunion de la Commission, 5–6 avril 2004

La Commission a pris connaissance des communications de responsables de l'OMS, de représentants d'institutions internationales (ONUSIDA, CNUCED, OMPI, OMC) ainsi que de représentants de l'industrie pharmaceutique pratiquant la recherche et de la société civile.

(<http://www.who.int/intellectualproperty/events/meeting1/en/index.html>)



Observations

Carlos Correa et Pakdee Pothisiri

Comme le reconnaît le rapport, les brevets n'ont pas d'incidence sur la mise au point des produits nécessaires pour combattre les maladies qui touchent les pays en développement. Ce sont les firmes pharmaceutiques qui marquent de leur empreinte le programme mondial de R&D dans ce domaine, l'effort d'investissement n'étant consenti que s'il existe des marchés susceptibles de générer des profits. L'extension aux pays en développement de l'obligation de protéger par brevet les produits pharmaceutiques prévue par l'Accord sur les ADPIC ne contribue guère à la mise au point de tels produits, mais au contraire génère des coûts en réduisant l'accès aux résultats de l'innovation. Lorsque des brevets existent et qu'on peut les faire appliquer, il arrive que les médicaments ne soient pas abordables pour les gouvernements et les patients des pays en développement. C'est pour cela qu'il faut absolument promouvoir la concurrence des produits génériques, qui est indispensable pour aboutir à une réduction des prix et à une amélioration de l'accès aux médicaments pour tous ainsi que pour assurer une application de l'Accord sur les ADPIC dans un sens favorable à la concurrence, notamment par le recours aux licences obligatoires et à des dispositions sur l'utilisation publique, le cas échéant. Il faudra également une analyse plus approfondie des conséquences néfastes pour la santé publique des dispositions ADPIC-plus (comme l'exclusivité des données) contenues dans les accords de libre-échange. L'OMS devrait continuer à évaluer la situation et à alerter les pays en développement de leur incidence possible sur la santé publique.

Il faut également analyser davantage le déclin très marqué de la capacité d'innovation de l'industrie pharmaceutique malgré l'existence de nouveaux outils scientifiques et technologiques performants. Les changements de structure dans l'industrie, l'accent mis sur les produits très rentables et l'assouplissement des critères de brevetabilité contribuent à expliquer que l'industrie cherche à privilégier l'imitation ou la modification des produits existants plutôt qu'à mettre au point des composés vraiment nouveaux. Le rapport aborde, sans cependant les approfondir suffisamment, les profondes distorsions qu'on observe actuellement dans le fonctionnement du système des brevets, permettant la prolifération de brevets pharmaceutiques sur de petites améliorations de détail qui servent à entraver la concurrence des produits génériques.

Le rapport a choisi d'examiner un large éventail de questions allant de la découverte à la diffusion des produits, une solution à laquelle nous n'avons pas souscrit et qui a conduit à aborder des questions qui n'étaient pas au cœur du mandat de la Commission et pour lesquelles les données fiables étaient limitées. On peut mentionner à cet égard le cas des programmes de dons des firmes pharmaceutiques. Les données sur les quantités, la durée et les autres conditions d'approvisionnement ainsi que les conséquences pour l'accès durable aux médicaments doivent être mieux examinées dans le contexte qui convient.

Nous regrettons que la Commission n'ait pas été en mesure de développer davantage les propositions visant à mobiliser les ressources financières et les capacités scientifiques, notamment celles qui sont disponibles dans les pays en développement, nécessaires pour lutter contre les maladies qui touchent avant tout les pauvres. Le rapport atteindra néanmoins l'objectif fixé s'il aide les pays Membres de l'OMS et les autres parties intéressées à fixer des priorités de R&D et à mettre en place un cadre mondial durable pour y répondre.

Carlos Correa et Pakdee Pothisiri

Trevor Jones

Le rapport contient beaucoup de réflexions et de données utiles qui ne manqueront pas d'influencer l'élaboration de la politique future et d'aider un large éventail de parties prenantes. Si je souscris à une grande partie du rapport, celui-ci contient néanmoins un certain nombre de propositions auxquelles je ne puis me rallier pour les raisons mentionnées ci-dessous.

Le rapport fait ressortir un lien direct entre l'existence de brevets, le prix des produits et l'accès dans les pays en développement. Les brevets confèrent rarement un monopole dans le domaine thérapeutique et ne constituent pas la base pour la fixation des prix. Les firmes établissent les prix en fonction de ce que l'acheteur est capable/désireux de payer, et en tenant compte aussi du pays, de la maladie et de la réglementation applicable. Elles fixent des prix différenciés selon le pays et le marché, offrent des rabais fondés sur le volume d'achats (en respectant les lois sur la concurrence), pratiquent des prix modulés à l'intérieur des pays et entre eux selon l'état du marché public ou privé, ont des programmes en faveur des plus démunis ainsi que des programmes de dons administrés par la société elle-même ou le consortium.

En ce qui concerne l'accès, le problème n'est pas celui des brevets mais de la pauvreté insigne des gens, de l'absence de financement des soins de santé par l'Etat, de l'insuffisance des effectifs de personnel médical, des carences au niveau des transports et de la distribution, ainsi que des frais liés à la chaîne de distribution qui peuvent rendre inabordable des produits de marque ou des produits génériques qui étaient abordables au départ. Dans bien des pays, les médicaments ne sont pas abordables, indépendamment de la source, du prix ou de l'existence d'un brevet : par exemple, des médicaments figurant sur la liste OMS des médicaments essentiels, dont pratiquement aucun n'est plus protégé par un brevet, et des produits génériques bon marché ne sont pas accessibles à la majorité des pauvres. Le mot « prix » est utilisé dans le rapport sans que l'on précise s'il s'agit du prix catalogue du fabricant du produit d'origine ou du produit générique ou du prix pour le patient ou l'acheteur comprenant les taxes, droits, marges bénéficiaires de la chaîne de distribution, etc.

Le rapport préconise une réforme plus poussée du « système des brevets ». Il faut améliorer la compétence des offices de brevets ainsi que les procédures permettant de faire appliquer les brevets dans les pays en développement, mais il n'y a pas lieu de modifier les bases d'octroi d'un brevet ni l'Accord sur les ADPIC, surtout après la résolution du Conseil général de l'OMC du 6 décembre 2005.

Le rapport préconise d'autres mesures sur le brevetage des technologies en amont. En réalité, il n'y a pas là de problème comme le démontre le récent rapport NAS sur cette question.

Il y a confusion dans le rapport entre ce qu'on appelle la perpétuation (« evergreening ») et l'innovation incrémentale qui est à la base même des progrès médicaux et qui requiert une bonne protection des droits de propriété intellectuelle pour stimuler davantage l'innovation. Le postulat selon lequel les partenariats public-privé cherchent à mettre au point des produits vraiment novateurs plutôt que de se contenter d'innovations incrémentales comme le fait l'industrie est tout simplement faux et méconnaît aussi bien la réalité de leur portefeuille de produits que le processus de découverte et de mise au point des médicaments.

Le rapport propose que les firmes évitent de déposer ou de faire appliquer des brevets dans les pays en développement. Les firmes ne déposent pas de brevets dans les pays où le marché est insuffisant et l'application impossible. Cela ne veut pas dire qu'elles ne fourniront pas les produits concernés dans ces pays à des prix convenables.

Le rapport part de l'hypothèse que les licences obligatoires se traduiraient par une amélioration de l'accès. Les sociétés peuvent conserver leurs droits de priorité intellectuelle (et le font) tout en prenant d'autres dispositions concernant l'accès à leur savoir-faire et à leurs produits. Les pays doivent avoir le droit d'adopter des systèmes d'octroi de licences obligatoires respectueux de l'Accord sur les ADPIC mais ne devraient y recourir que si toutes les mesures raisonnables ont déjà été prises.

Trevor Jones

Fabio Pammolli

I. Pays en développement et politique de santé : il faut une taxonomie

L'expression « pays en développement » est utilisée pour désigner des pays très différents quant à leur niveau de développement économique et quant à la charge de morbidité.

Pour mettre au point des solutions pertinentes correspondant à différentes situations nationales et locales, il faut tenir compte des caractéristiques macro-économiques et institutionnelles qui s'imposent.

Le travail analytique qui doit être accompli pour évaluer les politiques à appliquer dans un type de pays en développement déterminé n'est pas pleinement articulé dans le rapport. On constate dans le rapport des efforts visant à introduire une telle taxonomie, mais elle n'est pas utilisée de manière adéquate comme base d'une recommandation politique. En ce qui concerne les droits de propriété intellectuelle, une recommandation non différenciée, telle que celle que le lecteur pourrait déduire du rapport, selon laquelle tous les pays en développement devraient abaisser leurs normes en matière de propriété intellectuelle n'est pas confirmée par l'analyse.

II. Brevets, accès et concurrence

En ce qui concerne le lien entre les brevets et l'accès, il aurait fallu approfondir les points suivants :

- i. La protection par brevet ne crée pas en elle-même des positions de monopole sur le marché final. La définition en termes juridiques d'un marché favorable à la concurrence dans le domaine des produits pharmaceutiques requiert une analyse difficile et très spécifique.
- ii. Le fait que des produits pharmaceutiques soient protégés par un brevet n'empêche pas ces produits d'être soumis à d'autres systèmes d'achats (formulaires, appels d'offre, achats groupés, etc.) ou à des contrôles directs des prix (prix administrés, prix de référence). De telles politiques prévalentes dans la grande majorité des pays conditionnent le lien entre protection par brevets et niveaux de prix.
- iii. Les niveaux d'accès ne sont pas nécessairement meilleurs dans les pays qui ne protègent pas les brevets pharmaceutiques même si des produits génériques sont fabriqués localement.

D'une manière générale, une référence plus systématique à la nature et à l'ampleur de la couverture et des systèmes d'achats concernant les produits pharmaceutiques et les soins de santé aurait été plus utile pour l'élaboration des politiques ; il aurait fallu mettre davantage l'accent sur la responsabilité des gouvernements et des organisations internationales en matière de recherche de solutions susceptibles de promouvoir l'accès, la diffusion et la santé publique.

Fabio Pammolli

Hiroko Yamane

La Commission a apporté une contribution significative au dialogue international entre des groupes qui jusqu'ici étaient assez disséminés ou divisés et elle a été à l'origine d'une solidarité en vue de la recherche de solutions pour ceux qui souffrent de nombreuses maladies dans les pays en développement. Je souscris à cette solidarité qui constitue le consensus fondamental du rapport.

Une foule d'informations importantes ont été réunies par la Commission. Pour jeter davantage de lumière sur les controverses actuelles concernant le rôle des brevets dans les politiques de santé, le rapport aurait toutefois dû contenir davantage d'analyses fondées sur des bases factuelles concernant les différentes options de politique des brevets pour les pays en développement, compte tenu de leurs conséquences à court et à long terme.

Le rapport n'analyse pas le rôle des brevets dans différents types de pays en développement (niveaux de développement, charge de morbidité, capacités de recherche ou de fabrication, etc.) dans le contexte des marchés et des politiques industrielles. Les recommandations couvrent la découverte, la mise au point et l'accès, pour les maladies de types I, II et III sans distinction. On n'arrive jamais à se faire une idée claire du type de médicament (ancien ou nouveau) dont on a en fait besoin, ni des outils politiques et des stimulants qui sont requis dans les cas précis. Il aurait fallu se préoccuper davantage des maladies de type III (vraiment négligées) qui n'offrent aucune incitation commerciale.

Le niveau des brevets, le champ de protection et les effets de ces facteurs sur les prix et la concurrence n'ont pas été bien examinés. Au lieu de réunir des données empiriques, le rapport envisage l'hypothèse non vérifiée selon laquelle l'assouplissement des règles sur les droits de propriété intellectuelle comportera généralement des avantages pour les pays en développement. Or, l'octroi de droits de propriété intellectuelle peut conduire à une utilisation plus efficace des ressources (informations, etc.) et les licences peuvent promouvoir le transfert de technologie à l'économie locale. En outre, des brevets restreints autour d'une technologie de base peuvent constituer un obstacle à une monopolisation et aider des entreprises locales ou la recherche appliquée locale à entrer sur le marché.

Le rapport préconise une « politique favorable à la concurrence » aussi bien avant qu'après l'établissement d'un brevet. Il omet toutefois le fait important que le contrôle en amont est problématique, car il est impossible de bien relier la brevetabilité (ou le champ du brevet) à la concurrence dans les marchés futurs de la technologie et des produits.

Les brevets ne confèrent pas nécessairement des pouvoirs importants dans les pays développés et le prix d'un médicament dépend souvent d'autres facteurs (substituts thérapeutiques ou réglementation des prix). Dans les pays en développement, la vraie question peut être l'absence de produits de substitution raisonnables liée à d'autres facteurs (marché restreint, couverture de santé insuffisante, types de qualité ou contrôle des prix, existence des brevets dans des pays développés, etc.). Le rapport n'analyse pas les effets des brevets sur la concurrence dans des marchés de produits pharmaceutiques de pays développés, ce qui est laissé à des études ultérieures.

En l'absence d'une définition internationale de ce qui constitue un « comportement contraire à la concurrence », le droit de la concurrence peut être appliqué de façon non transparente et arbitraire. Le rapport aurait dû indiquer les conséquences possibles de l'adoption des outils politiques recommandés sur l'entrée des produits pharmaceutiques, des investissements et, en fin de compte, l'accès et l'innovation.

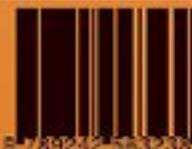
J'espère que ces questions seront approfondies et davantage étudiées à l'avenir afin qu'on puisse mieux les comprendre.

Hiroko Yamane

Santé publique

innovation et
droits de propriété intellectuelle

ISBN 92 4 256 323 4



9 789242 563238