

Ebola: une société se soustrait à l'obligation de partage des avantages en utilisant des séquences

par **Edward Hammond**

Le nouveau médicament Ebola d'une société américaine a été mis au point à l'aide de séquences d'informations numériques (SIN) d'un virus Ebola de l'épidémie de 2014 en Afrique de l'Ouest. Cette affaire attirera certainement une attention particulière lors des discussions intergouvernementales à venir dans le cadre de la Convention sur la diversité biologique ainsi que dans les débats de l'Organisation mondiale de la Santé sur l'accès et le partage des avantages pour les agents pathogènes et les autres types de biodiversité.

La séquence Ebola a été mise en ligne par un institut de recherche européen qui, tout en appliquant les obligations du partage obligatoire des avantages aux transferts d'échantillons physiques de virus, a permis l'accès aux séquences du même virus sans aucune conditions.

Le médicament breveté n'a pas encore été approuvé par la US Food and Drug Administration mais a néanmoins déjà attiré plus de US\$ 400 millions en engagements de développement et d'achat de la part du gouvernement américain. Le cas démontre concrètement comment SIN

peut être utilisé pour éviter les obligations de partage des avantages de la Convention sur la diversité biologique (CDB) et son Protocole de Nagoya sur l'accès et le partage des avantages.

Regeneron Pharmaceuticals, basée à New York (États-Unis), a mis au point REGN-EB3 en utilisant la séquence d'information numérique (SIN) d'une souche Ebola d'Afrique de l'Ouest de 2014. La souche, nommée C15, a été isolée dans l'échantillon clinique d'une femme guinéenne âgée de 28 ans par des chercheurs de l'Institut Pasteur de Lyon, en France, en coopération avec l'Institut Nocht de Hambourg, en Allemagne. L'institut Nocht a séquencé le virus C15 et a publié le résultat dans Genbank, une base de données publique «sans aucune conditions» parrainée par le gouvernement des États-Unis.

Bien que l'accès à la SIN C15 Ebola dans Genbank soit disponible sans aucune obligation pour quiconque possède un navigateur Web, lorsque Nocht Institute transfère un échantillon physique de virus à d'autres laboratoires, y compris des laboratoires aux États-Unis, il utilise un accord contraignant de transfert de matériel

TWN THIRD WORLD NETWORK (LE RESEAU TIERS-MONDE) est un réseau de groupes et d'individus impliqués dans la réalisation d'une articulation plus importante des besoins, des aspirations et des droits des personnes dans le tiers monde, et dans la promotion d'une répartition équitable des ressources mondiales et des formes de développement qui soient humaines et en harmonie avec la nature.

Adresse: 131 Jalan Macalister, 10400 Penang, MALAISIE
Courriel: twn@twnetwork.org

Tél: 60-4-2266728/2266159
Site Web: www.twn.my

Fax: 60-4-2264505

biologique (ATM) en référence à la Convention sur la diversité biologique (CDB) et au Protocole de Nagoya. L'ATM exige que les destinataires du virus C15 Ebola négocient un accord de partage des avantages avec la Guinée, son pays d'origine, s'ils l'utilisent à des fins commerciales ou pour générer de la propriété intellectuelle.

Mais l'exigence de partage des avantages ne s'applique pas si on accède au virus sous la forme de séquence d'information numérique (SIN), et c'est ce que Regeneron a fait. La société a téléchargé la séquence du virus C15 Ebola depuis Genbank. Il a ensuite synthétisé des portions du virus et les a utilisées pour créer le médicament. Etant donné que Regeneron a eu accès au SIN par Genbank plutôt que d'obtenir un échantillon de virus de Nocht, les obligations du ATM de Nocht ne sont pas applicables. C'est une situation que Nocht et ses partenaires auraient pu éviter et dont ils étaient indiscutablement conscient de la probabilité qu'elle émerge lorsqu'ils ont fait le choix de publier les données en ligne sans accord sur l'accès et l'utilisation des données.

Les avantages financiers pour Regeneron sont énormes. À ce jour, le gouvernement américain a versé à la société plus de US\$ 190 millions pour développer et commencer la production du médicament à des fins de biodéfense aux États-Unis. Et les États-Unis se sont engagés par ailleurs à verser US\$ 215,8 millions additionnels à Regeneron pour l'achat de doses supplémentaires destinées au stock national de produits pharmaceutiques de biodéfenses. D'autres gouvernements ou entités privées pourraient également acheter REGN-EB3, générant encore davantage de bénéfices pour la société américaine. (En effet, encouragé par son expérience avec REGN-EB3, Regeneron a passé un contrat avec le gouvernement américain afin de créer davantage de médicaments pour traiter d'autres maladies infectieuses liées à la défense biologique.)

REGN-EB3 est actuellement utilisé en petites quantités expérimentales lors de l'épidémie d'Ebola qui sévit en ce moment en République démocratique du Congo, mais la production commerciale est jusqu'à présent limitée au

programme américain de biodéfense. Le coût précis d'un traitement par ce médicament, une combinaison d'anticorps monoclonaux, n'a pas été révélé publiquement, mais, à l'instar d'autres médicaments similaires, il devrait dépasser largement 10 000 USD par dose, voire un multiple de ce chiffre, un prix loin au-bien supérieur à ce que la grande majorité des victimes africaines d'Ebola et des gouvernements africains sont en mesure de payer.

Il n'y a aucune indication publique que Regeneron ait conclu un accord avec le gouvernement guinéen concernant le REGN-EB3, et encore moins un accord conforme à Nagoya sur l'accès et le partage des avantages avec consentement préalable donné en connaissance de cause (CPCC) et conditions convenues d'un commun accord (CCCA). En effet, dans le cas improbable où Regeneron l'aurait fait en secret, un tel accord serait volontaire, de la part de la société aux yeux du droit américain, car la base de données Genbank n'impose aucune condition de partage des avantages.

Le Nocht Institute aurait pu empêcher cela en utilisant un accord d'accès et d'utilisation des données pour la SIN qui soit équivalent aux exigences de son CCCA. Mais étant donné que Nocht a placé la SIN dans une base de données «en libre accès», au mépris des intérêts de la Guinée, Regeneron a pu obtenir des brevets aux États-Unis, au Nigeria et en Afrique du Sud et des demandes en instance dans plus de 100 pays – le tout, sans aucun accord apparent avec la Guinée sur le partage des avantages découlant de l'utilisation de C15.

En bref, le traitement de la SIN par Nocht - qui n'est en aucun cas unique parmi les instituts de recherche sur les maladies infectieuses - a empêché la Guinée de faire valoir ses droits au titre de la CDB et du Protocole de Nagoya. Ces droits pourraient par exemple être utilisés pour rechercher un accès abordable au médicament pour eux et d'autres pays africains, ou pour exiger que les brevets soient délivrés à d'autres fabricants de médicaments afin d'encourager une production plus abordable pour les pays en développement.

Pour souligner le manque de communication avec la Guinée dans ce cas, la publication initiale décrivant C15, qui est parue dans le *New England Journal of Medicine* en 2014, indique explicitement que «le consentement éclairé n'a pas été obtenu» pour l'utilisation des échantillons cliniques. Bien qu'il s'agisse d'une référence au consentement médical éclairé plutôt qu'au consentement national préalable donné en connaissance de cause au titre du Protocole de Nagoya, si Nocht et ses partenaires n'étaient pas en mesure d'obtenir le consentement des patients, il est extrêmement improbable qu'ils aient obtenu le consentement préalable en connaissance de cause du gouvernement guinéen pour des sociétés américaines (ou à d'autres sociétés) d'utiliser le virus pour créer des médicaments exclusifs.

Il convient de souligner que l'Institut Nocht et son partenaire, l'Institut Pasteur, s'efforçaient de répondre rapidement à l'épidémie d'Ebola. En isolant et en séquençant le virus et en fournissant rapidement des informations épidémiologiques et de souches, les activités de Nocht constituaient un élément important de la riposte de santé publique internationale à l'épidémie et Nocht ne doit pas être critiqué pour cela en soi.

De même que l'affirmation des droits des pays fournisseurs au titre de la CDB et du Protocole de Nagoya au cours de la riposte à une épidémie ne doit pas non plus créer d'obstacle inhérent à l'accès aux agents pathogènes à des fins de santé publique. Au contraire, les droits souverains des fournisseurs de ressources génétiques peuvent être utilisés pour améliorer l'accès aux diagnostics et aux traitements dans les pays et les régions où des épidémies se produisent.

Le problème réside plutôt dans le mépris démontré par Nocht pour les intérêts de partage des avantages en Afrique dans son traitement des données de la séquence C15. Nocht et ses

partenaires étaient forcément conscients de la possibilité d'utiliser le SIN de C15 Ebola à des fins commerciales, notamment pour la production de virus synthétiques et de brevets. Mais plutôt que d'appliquer aux séquences les mêmes conditions de partage des avantages que celles appliquées aux les échantillons de virus, Nocht a distribué la SIN sans aucune condition, permettant ainsi à des sociétés comme Regeneron d'utiliser les ressources génétiques africaines sans encourir d'obligations de partage des avantages.

Ce cas est une démonstration concrète de la façon dont la SIN peut être utilisée pour se soustraire aux obligations de partage des avantages du Protocole de Nagoya et de la CDB. Cela démontre qu'il est absurde de soutenir, à l'instar de certains pays développés, que l'accès aux SIN et aux ressources génétiques physiques peut être séparé de manière significative dans le contexte des obligations de partage des avantages. La SIN peut clairement être utilisée pour contourner les obligations de partage des avantages, et son utilisation, comme l'utilisation de ressources génétiques physiques, peut entraîner des avantages monétaires très importants et, comme dans ce cas ci, des avantages potentiels pour la santé.

Cette affaire concerne Ebola, mais le problème est loin d'être limité à Ebola. Il est urgent que la Convention sur la diversité biologique, l'Organisation mondiale de la santé et - dans le secteur de l'agriculture - l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture adressent ce problème criant en assurant un partage approprié des avantages découlant de l'utilisation des ressources génétiques acquises sous la forme de SIN.

(NB: pour les sources, voir «Extrait» et «Chronologie» dans les pages suivantes)

Extrait des conditions contraignantes appliquées par le Bernhard Nocht Institute aux transferts de virus, mais pas aux séquences d'informations numériques¹

III. Convention sur la diversité biologique

1. Le MATERIEL est considéré comme une ressource génétique au sens de la Convention sur la diversité biologique (CDB). Par conséquent, le FOURNISSEUR et l'UTILISATEUR souhaitent se conformer aux termes de la CDB, en particulier ses règlements sur l'accès aux ressources génétiques et le partage juste et équitable des avantages tel qu'ils sont exposés dans le Protocole de Nagoya.
2. Le pays d'origine du MATERIEL est la Guinée. Cet accord vise à se conformer à l'article 15 de la CDB, qui reconnaît les droits souverains des États sur leurs ressources naturelles. La CDB exige que les utilisateurs des ressources génétiques partagent les avantages découlant de leur utilisation avec le pays d'origine. En cas d'exploitation ultérieure, un partage approprié et adéquat des revenus doit être négocié par l'UTILISATEUR avec le pays concerné.
3. Par conséquent, en cas de découverte d'une utilisation commerciale potentielle d'un produit ou d'un processus, ou génération de propriété intellectuelle, découlant ou couvrant du MATERIEL ou des MODIFICATIONS, l'UTILISATEUR en informera le FOURNISSEUR et le Pays d'Origine. L'activité liée à l'utilisation potentielle ou à la propriété intellectuelle doit être suspendue. Au regard des circonstances, un nouveau contrat contenant les dispositions légales pertinentes sera passé entre l'UTILISATEUR, le FOURNISSEUR et le Pays d'Origine.

Chronologie des événements de la séquence C15 Ebola discutés ici

DATE	LIEU	EVENEMENT
6 Dec 2013	Guéckédou, Guinea	Premier décès enregistré de l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest en 2014. ²
Mars 2014	Kissidougou, Guinea	Trois frères et sœurs de Kissidougou contractent le virus Ebola. Deux frères meurent. Une sœur, âgée de 28 ans, survit et sera, par la suite, désignée dans les études comme le cas « C15 ». ³
Mars 2014	Lyon, France Hamburg, Allemagne	Des échantillons cliniques de 20 patients de Guéckédou, Kissidougou et Macenta (Guinée) arrivent à l'Institut Pasteur de Lyon (France) et au Nocht Institute de Hamburg (Allemagne). Parmi eux un échantillon de C15. ⁴
16 avril 2014	Etats-Unis	Pasteur, Nocht et d'autres publient le premier rapport épidémiologique sur l'épidémie dans le <i>New England Journal of Medicine</i> . (La version finale est publiée le 19 septembre.) Il décrit le cas C15 et le virus de son échantillon. Le rapport indique (accentuation ajoutée): « <i>Ce travail a été réalisé dans le cadre de la riposte de santé publique visant à contenir l'épidémie en Guinée; le consentement éclairé n'a pas été obtenu.</i> » ⁵
30 juillet 2014	Hamburg, Allemagne	L'Institut Bernhard Nocht met en ligne la séquence génétique du virus obtenu à partir de l'échantillon clinique de C15 sous numéro d'accès GenBank KJ660346. ⁶ Le virus s'appelle désormais H.sapiens-wt/GIN/2014/Makona-Kissidougou-C15, parfois aussi appelé «souche Makona» ou «Makona Ebola»
26 jan 2015	Washington DC, Etats-Unis	Regeneron Pharmaceuticals dépose une demande de brevet préliminaire pour un médicament contre Ebola à base d'anticorps monoclonal. ⁷ Les anticorps monoclonaux («MABs») ont été générés à partir de fragments synthétisés du génome C15 Ebola que Regeneron a téléchargés du site GenBank. ⁸
12 fev 2015	Hamburg, Allemagne Galveston, Texas, Etats-Unis	Des chercheurs du Nocht envoient un flacon d'Ebola guinéen à l'Université du Texas pour être inclus dans la collection de virus du gouvernement américain. Il s'agit très probablement de C15. L'ATM inclut des dispositions citant la CDB et le Protocole de Nagoya. Nocht exige que le Texas et tout utilisateur subséquent du virus qui l'utilisent à des fins commerciales et/ou génèrent de la propriété intellectuelle suspendent leurs travail et négocient avec la Guinée des conditions convenues d'un commun accord avant de poursuivre. ⁹
2 sep 2015	Washington DC, Etats-Unis	Regeneron reçoit US\$45,9 millions du gouvernement américain pour avoir développé REGN-EB3, le médicament contre Ebola créé sur la base de la SIN générée par Nocht à partir de C15. ¹⁰
26 sep 2017	Washington DC, Etats-Unis	Le premier brevet américain de Regeneron sur REGN-EB3 est accordé (n ° 9771414). La société n'est pas entravée par l'ATM de Nocht car elle a utilisé la SIN de Nocht.
30 sep 2017	Washington DC, Etats-Unis	Regeneron reçoit un contrat d'une valeur de US\$ 362,4 millions pour la production de REGN-EB3 pour les stocks de médicaments biodéfense des États-Unis. US\$ 146,6 millions ont été payés à ce jour (mai 2019). ¹¹
31 mai 2018	New York, Etats-Unis	Les auteurs de Regeneron publient un article détaillant leur utilisation de la SIN synthétisée provenant de l'isolat C15 dans la création de REGN-EB3: "... complementary deoxyribonucleic acid (DNA) sequence encoding for EBOV GP (Makona strain; GenBank no. KJ660346) ont été synthétisé et cloné en vecteur d'expression en utilisant des méthodes standart ..." ¹²
26 sep 2018	Washington DC, Etats-Unis	Le deuxième brevet américain de Regeneron sur le REGN-EB3 est accordé (n ° 10081670).
10 jan 2019	Delhi, Inde	Regeneron dépose le formulaire 3 de l'Office indien des brevets en rapport à sa demande 01717024283. À l'heure actuelle, Regeneron déclare avoir obtenu des brevets sur le REGN-EB3 aux États-Unis, au Nigeria et en Afrique du Sud, et que des demandes dans plus de 100 autres pays sont en cours. ¹³

Edward Hammond dirige Prickly Research (www.pricklyresearch.com), une société de conseil en recherche et rédaction basée à Austin, au Texas, aux États-Unis. Il travaille sur les questions de biodiversité et de maladies infectieuses depuis 1994. De 1999 à 2008, Hammond a dirigé le Sunshine Project, une organisation non gouvernementale internationale spécialisée dans le contrôle des armes biologiques. Hammond a été responsable de programme à la Rural Advancement Foundation International (maintenant le ETC Group) de 1995 à 1999.

Notes de fin

1. Extrait de : Bernhard-Nocht-Institute for Tropical Medicine 2015. Material Transfer Agreement for the Distribution of Biological Material to non-profit recipients. Signed agreement with University of Texas Medical Branch (Galveston). 16 Février. Obtenu sous Texas Public Information Act. URL: <http://www.pricklyresearch.com/webdump/Ebola2014/NochtUTM-BMTA.pdf>
2. Baize S et al 2014. Emergence of Zaire Ebola Virus Disease in Guinea. *New England Journal of Medicine* 372:1418-25. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1404505
3. Baize 2014.
4. Baize 2014.
5. Baize 2014. Ceci fait référence au consentement médical éclairé, mais il ne semble pas que le consentement préalable donné en connaissance de cause en vertu du Protocole de Nagoya ait été obtenu non plus.
6. GenBank (base de données). Zaire ebola virus isolate H.sapiens-wt/GIN/2014/Makona-Kissidougou-C15, complete genome (Accession KJ660346).
7. US Patent US9771414, accordé 26 Sep 2017. Date de priorité 26 Jan 2015.
8. Pascal K et al 2018. Development of Clinical-Stage Human Monoclonal Antibodies That Treat Advanced Ebola Virus Disease in Nonhuman Primates. *The Journal of Infectious Diseases* 2018:218 (Suppl 5). <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy285>
9. Bernhard-Nocht-Institute for Tropical Medicine 2015.
10. US Department of Health and Human Services Contract HHSO100201500013C.
11. US Department of Health and Human Services Contract HHSO100201700016C.
12. Pascal K et al 2018.
13. Regeneron 2019. Indian Patent Office Form 3, filed for application 01717024283, 10 Janvier 2019