

Texte de communication, Ecole thématique de l'IFRIS, « Symétrie / asymétries. Les inégalités de savoirs et pouvoirs sous le regard des STS »

Nils Graber, doctorant, Cermes 3, EHESS/INCa

Titre : « Le socialisme cubain face aux asymétries du marché pharmaceutique global. Propriété étatique et dualisme normatif dans la politique des brevets et des essais cliniques des médicaments anticancéreux. »

« Il y a certainement une complexité inhérente au maintien de relations de marché vers l'extérieur et de relations de distribution socialiste vers l'intérieur ; mais c'est précisément cette complexité que nous devons apprendre à gérer, car elle contient la graine d'une forme supérieure de distribution communiste des résultats de l'investissement social en science et technologies, graine qu'il faut faire germer, et qu'un jour, à mesure que s'obtiennent des échanges et relations de solidarité selon des termes de justice, s'étendra aux relations avec les pays du Tiers Monde¹. » Agustín Lage, 2013, *La Economía del Conocimiento y el Socialismo*, Editorial Academia, p.100.

Cette citation mise en exergue provient du directeur du Centre d'immunologie moléculaire (CIM), l'un des principaux centres de biotechnologies cubains, dédié à la production de traitements immunologiques contre le cancer. Comme plusieurs de ses homologues, directeurs d'institution biomédicales, Agustín Lage est à la fois médecin et chercheur (biochimie), ainsi qu'un membre actif du Parti communiste cubain (PCC). Lage se distingue aussi comme un intellectuel théorisant la dimension socialiste du développement industriel cubain, en particulier dans le domaine des biotechnologies. Il promeut le développement du pays par les sciences et technologies, en citant à l'envi la célèbre phrase de Fidel Castro, devenue un aphorisme, prononcée à l'Académie des sciences en 1960 : « Le futur de notre Patrie doit être nécessairement un futur d'homme de sciences² ».

Ma recherche doctorale porte sur le développement de l'immunothérapie du cancer à Cuba, l'un des domaines les plus innovants de l'industrie biopharmaceutique cubaine, précisément mis au point au sein du CIM. Jusqu'à maintenant, ma recherche a en quelque sorte placé en arrière-plan la dimension politique « socialiste » de mon objet de recherche, en appliquant un principe de symétrie consistant à étudier l'innovation biopharmaceutique à Cuba comme n'importe quelle autre à travers le monde. De ce point de vue, la spécificité du contexte cubain tient à une configuration de relations entre État, industrie, système de santé et marchés internationaux, selon les travaux classiques des études sociales

1 Traduction mienne de la citation en espagnole : “Ciertamente hay una complejidad inherente al mantenimiento de relaciones de mercado hacia el exterior, y relaciones de distribución socialista hacia el interior; pero es precisamente una complejidad que tenemos que aprender a manejar, pues ella contiene la semilla de una forma superior de distribución comunista de los resultados de la inversión social en ciencia y tecnología, semilla que hay que hacer germinar, y que algún día, en la medida en que se vayan obteniendo términos justos de intercambio y relaciones de solidaridad, se irá extendiendo a las relaciones con otros países del Tercer Mundo”.

2 « El futuro de nuestra Patria tiene que ser necesariamente un futuro de hombres de ciencia. »

du médicament (Geest, Whyte et Hardon, 1996). Toutefois, cette approche consistant à « suivre » le médicament dans différents espaces (le laboratoire, la clinique, les réseaux de distribution, le marché, etc.) ne risque-t-elle pas de dissoudre la dimension « socialiste » du contexte cubain ? Le discours politique tenu par exemple par Agustín Lage serait ainsi un épiphénomène, une simple rhétorique largement déconnectée des pratiques, qui elles feraient l'objet de l'analyse en sciences sociales. En proposant d'interroger le principe de symétrie au fondement de l'étude sociales des sciences (Bloor, 1991), je vais tenter dans ce texte de faire ressortir la dimension politique de l'innovation en la ré-insérant dans un continuum de discours et pratiques promouvant la constitution d'une organisation « alternative » de l'industrie pharmaceutique. Contrairement à l'approche suivie jusqu'à maintenant, je vais considérer les termes « socialistes » et « capitalistes » non seulement comme des catégories « indigènes » mais également comme des catégories analytiques. Ainsi, je me situe dans la lignée de certains auteurs en sciences sociales ayant tenté d'analyser la « nature » de l'organisation socialiste ; par exemple dans le contexte de l'Union soviétique en considérant les décalages et tensions entre les logiques de planification et l'organisation du travail (Burawoy et Kotov, 1992). De même, concernant Cuba, selon M. Holbraad (2014), la dimension révolutionnaire doit être « prise au sérieux » car elle constitue une véritable expérience anthropologique. Celle-ci est caractérisée par un « paradoxe » liée à la contradiction entre l'expérience de la vie quotidienne, marquée par les pratiques informelles et à l'attachement véritable des sujets au projet révolutionnaire. Par ailleurs, S. Brotherton (2008 ; 2012), anthropologue menant des recherches sur le système de santé cubain, soutient que, dans le contexte post-soviétique, les « subjectivités médicales » évoluent dans différents régimes économiques, des institutions d'État « socialistes » offrant un accès universel aux prestations de santé, d'autres désignées aux étrangers facturant les services et un large espace de pratiques informelles marquées par des transactions de différentes natures.

Ma recherche explore un autre aspect du « paradoxe cubain » (Spiegel et Yassi, 2004), renvoyant usuellement au maintien des indicateurs de santé de la population cubaine en dépit de la crise économique et sociale consécutive de la chute de l'URSS (faisant chuter le PIB du pays de plus de 35% entre 1991 et 1994) : l'existence d'une industrie biopharmaceutique dans le pays en dépit de sa position particulièrement défavorable dans la globalisation économique. Soumise à un embargo (renforcé au cours des années 1990), isolée depuis la chute de l'Union soviétique, exclue des organismes de financements internationaux, disposant d'une économie exsangue encore largement planifiée, l'île caraïbe ne présente pas les caractéristiques d'un État où l'innovation pharmaceutique semble pouvoir se déployer. Pourtant, l'industrie pharmaceutique du pays, entièrement étatique, est l'une des rares parmi

les pays du Sud à produire des produits biotechnologiques innovants (surtout vaccins, cytokines, anticorps monoclonaux et tests immunologiques). Ceux-ci sont brevetés dans des dizaines de pays, y compris en Europe et en Amérique du Nord, et commercialisés, surtout sur les marchés latino-américains et asiatiques. Aujourd'hui ce secteur correspond au deuxième poste d'exportation du pays derrière l'industrie minière du nickel. L'industrie des biopharmaceutiques cubaine compte aujourd'hui 19 centres de recherche et développement (incluant des usines de production) et 6 entreprises de commercialisation et de services, qui emploient quelque 20'000 personnes dont 6000 chercheurs.

Un certain nombre de chercheurs se sont intéressés au « paradoxe cubain », au « succès » des biotechnologies dans un contexte paraissant défavorable. Plusieurs facteurs d'innovation ont été mis en évidence, renvoyant aux investissements massifs du gouvernement révolutionnaire dans ce secteur, à la forme organisationnelle en « cycle fermé » des centres de biotechnologies, à la promotion des brevets pharmaceutiques, aux multiples collaborations scientifiques malgré l'isolement politique, ou à la quantité de chercheurs et médecins dans le pays (Reid-Henry, 2010 ; Plahte, 2008 ; Thorsteindotir, 2012; Lage, 2013). A partir d'une ethnographie de la chaîne d'innovation de traitements contre le cancer à Cuba (immunothérapie) ma communication présentera deux formes de compensation des asymétries Nord-Sud du marché pharmaceutique mondial. La première concerne les brevets pharmaceutiques, l'autre la conduite d'essais cliniques, deux domaines représentant souvent des obstacles majeurs pour l'innovation dans les pays du Sud. Je soutiens que ces deux modes de contournement des obstacles du marché pharmaceutique - auquel se surajoute l'embargo des Etats-Unis - s'inscrivent dans une politique commune reposant sur la *propriété étatique* de l'industrie ainsi que la mise en œuvre d'un *dualisme normatif*. Il s'agit de deux composants essentiels de l'organisation « socialiste » de l'industrie biopharmaceutique, renvoyant d'une part à la théorie marxiste de la propriété sociale des moyens de production et, d'autre part, à la contradiction liée à la nécessité d'exporter des produits « socialistes » sur un marché capitaliste (Lage, 2013 ; Reid-Henry, 2010). Concernant les brevets pharmaceutiques, je montrerai comment les traitements anticancéreux sur lesquels portent ma recherche s'inscrivent dans une *double politique des brevets*. Le premier versant consiste à favoriser le partage des brevets au niveau national et dans le cadre de partenariat avec des firmes de pays émergents alliés (Brésil, Chine, Inde, Iran...), tandis que le second versant vise à protéger autant que possible les brevets sur des marchés du « Nord ». Concernant les essais cliniques, j'analyserai ce qui est mis en avant par des leaders cubains des biotechnologies comme un « double paradigme de la recherche clinique » (Lage, 2011). Le premier se veut calqué sur les « standards internationaux » pour permettre la reconnaissance de l'efficacité et la sûreté des produits en vue de leur exportation sur les marchés globaux des

médicaments anticancéreux, tandis que le second est adapté au contexte local de la santé publique, caractérisé par une politique d'accès aux traitements en dépit des pénuries omniprésentes. En conclusion, je réfléchirai à la manière selon laquelle l'organisation « socialiste » de l'industrie biopharmaceutique cubaine, renvoyant à la propriété étatique et au dualisme normatif, remet en question le principe de symétrie dans les STS. C'est-à-dire, peut-on aborder de façon symétrique l'innovation biopharmaceutique dans le contexte « socialiste » cubain que dans celui d'une firme multinationale ? Dans quelle mesure les dimensions géopolitiques et idéologiques comptent-elles dans l'analyse en STS ?

Géographie historique de l'industrie biopharmaceutique cubaine : du second monde aux marges de la globalisation

Dès les premières années de la Révolution de 1959, le développement de la santé publique constitue l'une des priorités, au côté de l'accès à l'éducation. Comme l'ensemble de l'industrie, au cours des années 1960, les laboratoires pharmaceutiques présents dans le pays, pour l'essentiel appartenant à des groupes étasuniens, sont nationalisés, dans un contexte de tension maximale entre l'île caraïbe et les Etats-Unis (Beldarrain Chaple, 2014). Une industrie de médicaments chimiques génériques est alors renforcée dans le but de limiter les importations (Tancer, 1995). A partir de 1973, Cuba rejoint le Conseil d'assistance économique mutuelle (CAEM), organisation d'entraide économique regroupant les républiques formant l'Union soviétique et dix autres états membres. L'adhésion au CAEM permet au pays d'obtenir d'importantes subventions sous la forme de pétrole et de biens industriels à bas prix. Un système de planification économique centralisé est mis en œuvre et, plus largement, les institutions et politiques publiques s'alignent sur le modèle soviétique. Cependant, dans le domaine de la santé et des sciences, Cuba suit une voie propre en promouvant la formation massive de médecins afin d'alimenter dès 1962 un programme d'« internationalisme médical » visant à appuyer le développement de la santé publique et à apporter une aide humanitaire dans les pays du Tiers Monde (Glejises, 2004). En matière scientifique, les premières institutions de recherche sont créées dans le cadre de coopération avec des mouvements de solidarité en Europe occidentale et en Amérique latine (Graber, 2016). Bien qu'à partir de l'adhésion au CAEM la plupart des chercheurs cubains reçoivent des formations dans les pays du Bloc de l'Est, la coopération scientifique avec les pays capitalistes d'Europe occidentale et d'Amérique du Nord demeurent, surtout en médecine et biologie. C'est ainsi que le projet de constitution d'une industrie des biotechnologies est amorcé par des échanges avec des scientifiques et médecins étasuniens, réalisant une visite à La Havane en 1979 sous la diplomatie de Jimmy Carter (favorable à une normalisation des relations avec Cuba). Le cancérologue texan Randolph Lee Clark, alors directeur

du prestigieux MD Anderson Cancer Center de Houston, semble avoir convaincu Fidel Castro de l'importance des biotechnologies, en particulier de la production d'interféron, molécule immunologique représentant alors un potentiel médicament capable de guérir le cancer (Reid-Henry, 2010). Après avoir fructueusement produit localement de l'interféron, le gouvernement révolutionnaire décide de la création d'une industrie des biotechnologies en vue de produire massivement cette molécule et de permettre la mise au point de vaccins prophylactiques afin d'alimenter le programme national de vaccination (Plahte, 2008). Le Front biologique est créé en 1981 de façon à appuyer des projets de recherche et développement - au sein de « Groupe spéciaux » - dans différents laboratoires associés au Centre national de la recherche scientifique (CNIS). Le Front biologique est directement piloté par le gouvernement révolutionnaire dans une logique militaro-scientifique, visant autant à produire des innovations bénéficiant à la population cubaine qu'à assurer la sécurité du pays en cas d'attaques biologiques (Bravo, 1993). Plus de 100 millions de dollars sont mobilisés pour créer le Centre d'ingénierie génétique et de biotechnologies (CIGB). Inauguré en 1986, le CIGB figure alors comme l'un des plus grands centres de biotechnologies au monde. Les premières exportations de biotechnologies cubaines (interféron et vaccins) se concentrent vers les pays du CAEM et certains pays non-alignés (Feinsilver, 1993 ; Tancer, 1995). En 1991, au crépuscule de l'URSS, il est estimé que Cuba exportait pour 800 millions de dollars (correspondant à des livraisons de pétrole) de médicaments, biotechnologies et technologies médicales vers les pays du bloc de l'Est (Feinsilver, 1993 : 127-128). Il s'agit d'une somme considérable, comparable aux exportations actuelles, à une époque où la demande mondiale en interféron explosait et Cuba était l'un des principaux producteurs.

A la suite de la chute de l'Union soviétique et du CAEM, le pays endure une profonde crise économique et sociale - connue comme la « Période spéciale en tant de paix ». Le PIB chute de 35% entre 1991 et 1994, les exportations de 80% et les pénuries deviennent omniprésentes. Les effets de la crise sont redoublés par l'embargo des Etats-Unis, doublement renforcé (1992, loi Torricelli ; 1996, loi Helms-Burton) de façon à donner le « coup de grâce » au régime castriste (Pérez, 2002). Privée des institutions internationales de financement, voyant ses relations avec les anciennes républiques socialistes se détériorer en raison de l'exigence de leur part d'un remboursement de la dette envers l'URSS, l'île caraïbe se voit isolée et marginalisée dans le processus de globalisation. Cependant, le gouvernement maintient autant que possible les investissements dans l'éducation et la santé, domaines assurant sa légitimité politique. Entre 1990 et 1996, près d'un milliard de dollars sont investis dans l'industrie des biotechnologies, secteur considéré comme l'un des axes de remise à flot de l'économie au côté du tourisme (Lopez et al., 2006 ; Reid-Henry, 2007). Le « Pôle scientifique de La Havane

occidentale » est ainsi créé en 1991, visant à renforcer les interactions entre différents laboratoires et usine de production. Il faut souligner l'importance considérable du maintien de la coopération internationale dans les années 1990, en particulier les partenariats académiques et scientifiques ainsi que les réseaux de solidarité en faveur de la révolution cubaine. Le réseau Medicuba, initié par des médecins suisses « internationalistes » et étendu ensuite au niveau européen, a joué un rôle central dans le soutien à l'industrie pharmaceutique cubaine, par la formation de spécialistes cubains et le financement de matière première et d'équipements de laboratoire (Graber, 2013). Ce soutien permet aux industriels et chercheurs cubains de contourner les sanctions américaines, lesquelles frappent expressément le secteur des biotechnologies (cf. section 6004 du « Cuban Democracy Act » dit « Loi Torricelli »). C'est dans ce contexte que l'industrie biopharmaceutique cubaine peut alors opérer une importante restructuration dans le but d'intégrer le marché pharmaceutique global. En 1995, le pays adhère à l'Organisation mondiale du commerce (OMC) et signe les Accords internationaux sur la protection des droits intellectuels (ADPIC). De plus, une loi est introduite visant à favoriser les investissements étrangers par la constitution d'entreprises mixtes. Plus généralement, au cours des années 1990, l'industrie pharmaceutique cubaine se met aux normes internationales. Une agence des médicaments (CECMED) est créée en 1989 ainsi qu'un organe spécialement dédié à la promotion et au suivi des essais cliniques en 1991 - le Centre national pour la coordination des essais cliniques (CENCEC). Ces changements organisationnels s'alignant dans une large mesure sur les normes internationales permettent à l'industrie biopharmaceutique cubaine de croître fortement au cours des années 1990 et 2000, au point de devenir le second poste d'exportation³. Les produits sont essentiellement exportés sur les marchés des pays à moyens revenus (surtout en Amérique latine, Asie et Moyen-Orient). Concernant les entreprises mixtes, ce sont initialement des start-up d'Amérique du Nord et d'Europe qui ont investi à Cuba. Freinées par l'embargo et la complexité des régulations en vue de la mise sur le marché dans les pays du Nord, ces firmes ont pour la plupart fait faillite au cours des années 2000. Ce sont ensuite des firmes d'Amérique latine (Brésil et Argentine) et d'Asie (Chine, Singapour, Inde et Malaisie) qui ont établi des joint-venture en vue de la commercialisation sur les marchés des pays à moyens revenus.

En somme, le contexte post-soviétique est caractérisé par la poursuite des investissements dans les biotechnologies malgré l'effondrement économique consécutif de la chute de l'URSS et du CAEM. Soulignons au passage que ce centrage dans les biotechnologies s'est fait au détriment de l'industrie

³ Soulignons aussi le renforcement de l'économie cubaine à partir de 2008 grâce aux programmes bilatéraux mis en œuvre avec le Venezuela chaviste, consistant dans une large mesure en un échange entre professionnels de la santé cubain contre pétrole vénézuélien (Feinsilver, 2013).

chimique des médicaments, dont de nombreux programmes ont été interrompus, ne demeurant que les usines de production de médicaments génériques pour satisfaire la demande intérieure. Par ailleurs, au cours des années 1990, les réformes structurelles, le maintien des coopérations scientifiques et la multiplication des échanges avec des firmes étrangères ont favorisé l'acquisition de savoir-faire et d'expertise en matière de régulation. Ces circulations de savoirs et changements organisationnels permettent à l'industrie biopharmaceutique d'intégrer progressivement le marché global, en dépit de l'isolement de l'île dans le contexte de la Période spéciale et le renforcement des sanctions étasuniennes. Il s'agit là d'éléments de contexte généraux concernant les modes de compensation des asymétries du marché global. Ceux-ci ne permettent pas de comprendre leur dimension « socialiste », c'est-à-dire la manière selon laquelle l'industrie biopharmaceutique cubaine cherche à s'intégrer sur le marché global tout en promouvant un modèle alternatif d'innovation. Avant d'aborder directement ce thème, présentons le type de produits biopharmaceutiques développés.

Types d'innovation : vaccins prophylactiques et immunothérapie du cancer

Concernant la nature des innovations, la grande majorité des biotechnologies à application médicale mises au point sont des produits immunologiques : équipements diagnostics (immuno-essais), vaccins prophylactiques (surtout contre les hépatites et méningites virales ; pipeline de vaccins contre une dizaine de maladies infectieuses) et des composants du système immunitaire (interféron, interleukine et anticorps monoclonaux) produits par ingénierie génétique. Ces produits ont des applications contre des maladies infectieuses et chroniques non-transmissibles. Comme l'illustre l'expérience de l'interféron, il s'agit généralement de produits dont le savoir-faire concernant la mise au point a été acquis dans le cadre de coopérations internationales. Toutefois, l'adaptation des dispositifs de production au contexte cubain, caractérisé par une organisation différente de la recherche et des ressources moindres, conduit à des modifications des procédés et de la nature des produits. Comme le soutiennent Cassier et Correa (2009), le reverse-engineering et les pratiques de reproduction d'un produit pharmaceutique conduisent à des innovations. Cependant, dès la création du Front biologiques, c'est la conception de produits nouveaux répondant aux besoins du système de santé cubain et susceptibles d'être exportés qui est promue. C'est pourquoi une loi permettant de breveter les médicaments et substances pharmaceutiques a été établie en 1983 (cf. point sur les brevets).

La recherche de traitements immunologiques contre le cancer (immunothérapie) tient une place centrale. L'industrie des biotechnologies est en quelque sorte inaugurée par la recherche d'un traitement à base d'interféron. En parallèle, des recherches pionnières sont réalisées sur les anticorps monoclonaux au sein de l'Institut national d'oncologie et de radiobiologie (INOR). Ces molécules pouvant être produites

pour se fixer sur n'importe quel antigène impose d'étudier la surface des cellules tumorales. C'est ainsi que des chercheurs cubains vont faire partie des premières équipes dans le monde à identifier des protéines de surface (facteur épidermique de croissance, EGF) faisant office de biomarqueurs et, partant, de cible moléculaire pour l'usage des anticorps monoclonaux (Pérez et al., 1984). A la fin des années 1980, il est décidé de créer un centre de biotechnologies dédié à la production industrielle d'anticorps monoclonaux, le Centre d'immunologie moléculaire (CIM). Il sera construit et inauguré durant la Période spéciale, imposant de resserrer la recherche autour d'un nombre limité de cibles et d'approches thérapeutiques. Faisant face au problème de sûreté des anticorps monoclonaux en raison de leur production à partir de cellules murines (de souris), générant fréquemment des chocs anaphylactiques lors d'un usage prolongé, les chercheurs du CIM mettent au point des vaccins thérapeutiques. Ceux-ci sont développés avec des chercheurs du CIGB ayant une expérience dans la mise au point de vaccin contre les maladies infectieuses. En général, les vaccins sont composés d'un agent biologique infectieux désactivé (ou d'une toxine atténuée) et d'un adjuvant. Le premier vaccin anticancéreux mis au point par le CIM, le Cimavax-EGF, consiste en la combinaison d'un agent biologique participant à la prolifération cellulaire (en l'occurrence l'hormone EGF) combiné à un vecteur viral (le protéine P64 issue du méningocoque) à laquelle s'adjoint un adjuvant. Au niveau international, cette approche d'immunothérapie active spécifique est peu développée. Actuellement, Cuba est le pays disposant du pipeline le plus important de vaccins thérapeutiques anticancéreux derrière les Etats-Unis (Lage, 2008). En revanche, les anticorps monoclonaux représentent aujourd'hui l'un des principaux segments du marchés global des médicaments (75 milliards de dollars).

L'organisation en cycle fermé comme base socialiste de l'innovation

Dès les premières tentatives de production locale de biotechnologies au début des années 1980, les interactions entre le laboratoire et la clinique sont très étroites. Ce sont généralement des chercheurs-médecins qui les mettent au point, dans un contexte où la formation médicale a fait l'objet d'une promotion généralisée, pour faire face à l'exode massif des professionnels de la santé dans les premières années de la Révolution. De plus, au sein du Front biologique, les « groupes spéciaux de recherche » (vaccins prophylactiques, interféron, protéines recombinantes, etc.) regroupent des chercheurs et médecins autour d'un projet précis de production d'une innovation. Cette structure va se consolider sous la forme d'un « cycle fermé » consistant à centraliser l'ensemble de la chaîne de recherche et développement - recherche fondamentale, études pré-clinique, recherche clinique (en premier lieu dans instituts spécialisés associés), gestion de la propriété intellectuelle et commercialisation. Ce modèle vise à accélérer le développement d'une innovation en rapprochant les

différents moments de sa conception. Par ailleurs, il s'inscrit dans le projet socialiste d'un modèle industriel capable de produire des biens disposant d'une valeur sociale (en faveur du système de santé) et économique. Il s'agit selon moi d'un mode planifié de co-production de savoirs, valeurs et capitaux, processus définitoire de l'innovation pharmaceutique (Jasanoff, 2004 ; Sunder Rajan, 2012). A la différence des autres firmes pharmaceutiques à travers le monde, qui repose sur une division du travail d'innovation au sein de multiples entreprises qui établissent des contrats, l'industrie des biotechnologies cubaines repose sur une centralisation du processus d'innovation. Cela impose de limiter autant que faire le peu l'éparpillement et la délocalisation de ce processus afin de contrôler la co-production de valeur. En somme, le cycle fermé est ainsi composé de deux « boucles » :

« En réalité, une 'double boucle' est fermée selon cette approche lorsque le retour sur investissement n'est pas seulement réalisé économiquement mais en améliorant le niveau de santé par l'usage des résultats scientifiques dans les programmes nationaux de santé publique ». Lage, « Connecting Science to Population Health: The Closed Loop Approach », *Medic Review*, 2007.

L'ensemble de la chaîne d'innovation est structurée par ce double objectif. Les orientations de recherche sont décidées par des « groupes stratégiques » au sein gouvernement rassemblant des responsables du ministère de la Santé publique (Minsap) et de l'industrie biopharmaceutiques. Dans le cadre de l'oncologie, une réunion se tient une fois par année entre les directeurs des centres de biotechnologies, le ministre de la Santé et le directeur du Programme national du lutte contre cancer. Les centres de biotechnologies se doivent d'orienter leur R&D vers les types cancers les plus répandus. De plus, comme nous le verrons, des essais cliniques populationnels sont entrepris pour démontrer l'impact des traitements innovants sur les indicateurs de mortalité par cancer dans le pays.

Concernant l'organisation de la recherche au sein du CIM, le cycle fermé se traduit par la mise en œuvre de la R&D par groupes de projets, à savoir une équipe multidisciplinaire associant chercheurs, cliniciens et ingénieurs de production. La première étape consiste à déposer un brevet sur une invention. Une fois cela obtenu, chaque équipe prend en charge l'ensemble du processus d'innovation, consistant à transformer la molécule de laboratoire en un médicament évalué dans la pratique clinique. Les groupes de projet sont fréquemment évalués par le conseil de Direction et un comité d'Innovation, incluant des experts en propriété intellectuelle et commercialisation. Une fois par année se tient une réunion plénière visant à décider quels projets vont être interrompus ou poursuivis en fonction des résultats de leur avancement dans le processus d'innovation.

Concernant la distribution des produits dans les institutions de santé, les centres de biotechnologies sont regroupés depuis 2013 au sein du consortium d'État *Biocubafarma*, lequel intègre également

l'industrie chimique de médicaments génériques. Cette nouvelle organisation met en œuvre une autonomisation financière des centres, lesquels auparavant devaient reverser l'ensemble de leurs revenus tirés de l'exportation à l'État, lequel reversait ensuite un budget en fonction des besoins et objectifs de chaque institution. De plus, chaque centre remettait gratuitement les produits pharmaceutiques aux institutions de santé publique du pays. Aujourd'hui les centres gèrent leur budget de façon relativement autonome et leurs produits sont vendus au Minsap en monnaie nationale, ce qui réduit par 25 le prix de référence international de chaque produit⁴. Le processus de planification de la co-production de valeur est ainsi diminué d'une manière censée augmenter la croissance de ce secteur, semble-t-il freinée par le manque d'autonomie dans la gestion des investissements. Il n'en demeure pas moins que le conseil des Ministres demeure l'instance de décision suprême de *Biocubafarma* dans le cadre d'un groupe spécial associant le Minsap et les directeurs des centres de biotechnologies - pour l'essentiel des scientifiques expérimentés ayant menés des recherches dans les domaines de spécialité du centre.

La double politique des brevets pharmaceutiques

Pour de nombreux pays du Sud, l'entrée en vigueur des ADPIC en 1995 a représenté un enjeu majeur pour assurer la production locale et l'accès aux médicaments. La crise du VIH/Sida en est emblématique, restreignant l'accès aux antirétroviraux pour des millions de patients à travers le monde, donnant lieu à des mobilisations de patients et d'ONG (Krikorian et Kapczynski, 2010 ; Cassier et Correa, 2010). Un régime de licences obligatoires a été introduit au sein de la Déclaration de Doha en 2001, répondant insuffisamment aux besoins de santé publique et entravé dans de nombreux pays dans le cadre des négociations bilatérales entamées par les États-Unis et l'Union européenne (dits « TRIPS plus »). Par ailleurs, plusieurs pays ont obtenu des délais de mise en œuvre des ADPIC pour permettre à leur industrie pharmaceutique locale de s'adapter à ces nouvelles législations. A rebours de la plupart des pays du Sud, Cuba fait partie des premiers pays à avoir signé les ADPIC, sans demander de délais de mise en œuvre. Aujourd'hui, *Biocubafarma* dispose de plus de 1400 brevets (correspondant à 65 produits innovants, médicaments et équipements médicaux). Selon Plahte et Reid-Henry (2013), cela s'explique en grande partie par le fait que le pays dispose d'une industrie biopharmaceutique innovante depuis le début des années 1980. Dès 1983, une loi sur les brevets est mise en œuvre permettant de breveter des substances pharmaceutiques (Delgado et al., 2015). Cette loi structure la régulation des brevets jusqu'en 2012 avec une nouvelle loi proche du droit des brevets européens. Cependant la loi

⁴ Le pays dispose d'une double monnaie, l'une (peso convertible, CUC) alignée sur le dollar, l'autre (peso national, CUP) indexée sur un taux de change fixe de 24. Les prix des traitements biotechnologiques cubains semblent être établis en fonction des prix de référence internationaux, c'est-à-dire la médiane calculée sur les prix moyens d'un groupe de médicaments au sein d'un ensemble de pays. J'ignore toutefois quels sont les pays considérés à Cuba comme référentiels.

cubaine interdit tout brevet sur des êtres vivants ou du matériel génétique. Comme le soutient Reid-Henry, un double régime des brevets a été mis en œuvre jusqu'alors. Celui-ci ne reconnaît pas la propriété privée des brevets mais concède un « certificat d'auteur d'invention » à l'inventeur, comme une reconnaissance symbolique ne pouvant impliquer une rémunération. Cependant, bien que le décret de 2012 reconnaisse la propriété privée, en pratique cela n'a que peu d'incidence. En effet, les contrats de travail imposent aux employés de céder les droits de brevets à leur employeur. Or l'ensemble des institutions de recherche et de l'industrie pharmaceutique appartient à l'État. Il semble toutefois que, depuis 2012, dans un contexte d'ouverture à l'auto-entrepreneuriat (*cuentalpropismo*), des informaticiens à leur compte soient en train de chercher à déposer des brevets sur des logiciels. Il n'en demeure pas moins que, dans la quasi-totalité des cas, les brevets sont gérés par des institutions étatiques. Cette gestion suit une double politique : favoriser la coopération au niveau national et dans le cadre d'échanges avec des firmes situées dans des pays alliés ; protéger autant que faire se peut sur les marchés internationaux, en particulier dans les pays du Nord. Les brevets déposés par le CIM sur les traitements anticancéreux permettent bien de le comprendre.

Selon le directeur du CIM, les brevets sont un outils nécessaires bien qu'immoral du fait de la privatisation du savoir qu'ils impliquent.

« [Le cycle fermé] requiert aussi la propriété intellectuelle, un instrument qui tôt ou tard entrera en crise à l'échelle mondiale mais qui, pour le moment, est indispensable. Nous sommes déjà en train d'opérer avec plus de 1000 brevet dans le secteur des biotechnologies. Il s'agit bien de « propriété sur la connaissance » mais dans des mains différentes et avec une signification sociale différente. Sa signification ne peut être dissocié du caractère social (étatique) de la propriété des centres scientifiques qui sont les propriétaires de ces brevets. Préserver le caractère de propriété sociale des institutions a été la directive la plus importante dans toutes les négociations, laquelle donne une nouvelle signification à toute la gestion économique ». Lage, 2013 : 60

Les brevets représentent un composant essentiel de l'organisation en cycle fermé, lequel repose sur la production locale, dans la mesure du possible, de l'ensemble de la chaîne d'innovation. Autrement dit, les brevets permettent de garantir la propriété étatique de la co-production de valeurs générée par l'innovation. Dès sa création le CIM a donné une priorité au dépôt de brevet. Il s'agit d'une condition pour poursuivre la mise en œuvre de n'importe quel projet de R&D. Les premiers brevets sont généralement déposés aux Etats-Unis, afin d'assurer la reconnaissance de l'invention en dépit de l'impossibilité de commercialiser des produits sur ce marché. Ce n'est que depuis 1995 que des brevets cubains peuvent être déposés aux Etats-Unis et réciproquement⁵. Les brevets du CIM sont gérés depuis le début des années 1990 par un cabinet d'avocat hollandais - Hoyng Monegier LLP - notamment

5 L'administration Clinton a instauré cet élément comme une exception aux lois de l'embargo.
<https://www.hg.org/article.asp?id=5356>

spécialisé dans le droit réglementaire pharmaceutique, lequel a apporté une expertise considérable en matière de connaissance des lois de brevets sur le plan international.

Selon les enquêtés, l'un des brevets les plus importants du CIM est celui portant sur une méthode de chimérisation des anticorps monoclonaux. Comme nous l'avons déjà indiqué, l'un des obstacles majeurs à la production d'anticorps monoclonaux à usage thérapeutique est lié aux importants effets secondaires liés à l'origine murine de la molécule. En 1984, une équipe de chercheurs américains met au point une méthode permettant de lier les segments de gène murins à des segments humains. Ce procédé de « chimérisation » diminue considérablement l'immunogénicité des anticorps. Au début des années 1990, une chercheuse du CIM réalise différents séjours de formation dans les laboratoires de Sherie Morrison à UCLA et de Greg Winter à Cambridge, deux équipes pionnières ayant respectivement mis au point les méthodes de chimérisation et d'humanisation (autre procédé permettant encore davantage de renforcer les gènes humains de la molécule). Grâce à ces connaissances et savoir-faire acquis, les chercheurs du CIM vont être capable de mettre au point leur propre méthode de chimérisation des anticorps monoclonaux - consistant à ne modifier qu'une partie de la région variable contrairement à la méthode usuelle qui modifie l'ensemble des gènes murins - parvient également à diminuer fortement l'immunogénicité. Celle-ci va être brevetée⁶, permettant de contourner les brevets de Morrison et Winter, lesquels posaient des obstacles considérables en vue du développement industriel d'anticorps monoclonaux non-murins. En effet, ces brevets génèrent des revenus considérables aux laboratoires qui les ont mis au point (Marks, 2015). De plus, le brevet du CIM va permettre de générer d'importants revenus. Une firme écossaise (Scotgen) va l'employer ainsi que plusieurs firmes asiatiques auprès desquelles le CIM a réalisé des transferts de technologies au cours des années 2000.

Cette stratégie de brevetage des procédés de production et des médicaments est justifiée par A. Lage dans le termes d'un moyen de conserver la propriété sur la valeur générée par une « entreprise socialiste de haute technologie » comme le CIM. Il s'agit par là de contribuer à renverser l'asymétrie Nord-Sud dans le processus d'innovation, en « expropriant les expropriateurs », à savoir les pays du Nord « construits sur la plus-value extraite des pays du Sud » (Lage, 2013 : 51-59). Cet argument justifie également la fixation de prix élevés dans l'exportation de technologies cubaines vers les marchés des pays à hauts revenus. En revanche, le CIM revendique une forme de solidarité politique avec les pays émergents, par la réalisation de transferts de technologies, reposant sur le partage de know-how et l'octroi de licence d'exploitation des brevets cubains sur certains marchés dans le cadre de contrat partageant équitablement les bénéfices. C'est ainsi que le premier anticorps monoclonal produit en

⁶ “Method for obtaining modified immunoglobulins with reduced immunogenicity or murine antibody variable domains, composition containing them”, patent n°5,712,120, USPTO, 1998.

Chine ayant reçu une AMM dans ce pays a été produit dans une usine conçue par des ingénieurs du CIM, laquelle appartient à la joint venture sino-cubaine Biotech Pharmaceutical Co. Ltd (BPL) basée à Pékin⁷.

En somme, la double politique des brevets cubaines reposent sur une politique « agressive » de dépôt de brevets sur les marchés des pays du Nord, des transferts de technologies dans les pays à moyens revenus et une absence de compétition au niveau international. En effet, l'État, propriétaire des brevets, promeut la coopération entre les centres de biotechnologies. Le brevet du CIM sur l'humanisation des anticorps monoclonaux peut être employé par un autre centre, de même que le CIM emploie des composants du CIGB pour mettre au point ses vaccins thérapeutiques. Des accords sur la commercialisation peuvent être établis, dans le cadre d'une décision d'État qui vise à bénéficier à l'ensemble du secteur.

Le double paradigme des essais cliniques

Les essais cliniques constituent l'une des principales barrières à la commercialisation des innovations pharmaceutiques cubaines sur les marchés internationaux. Visant à évaluer l'efficacité et la sûreté de nouveaux médicaments, ceux-ci sont fortement régulés sur le plan international, tant sur le plan de la méthodologie, de l'organisation que des critères éthiques. Ils se déroulent selon plusieurs phases visant généralement à : I) évaluer la toxicité et/ou la réponse biologique ; II) évaluer l'efficacité et la sûreté sur un petit groupe de patients dans le cadre d'un protocole « randomisé » et « contrôlé » ; III) établir l'efficacité et la sûreté sur un grand groupe de patient ; IV) évaluer l'impact d'un traitement une fois sur mis sur le marché (post-AMM). Le coût de la recherche clinique est faramineux ; en particulier les essais cliniques phase III qui requiert de comparer le nouveau médicament par rapport aux « meilleurs standards thérapeutiques » ou du moins par rapport aux « meilleurs soins de support ». Dans le contexte d'un pays comme Cuba, de telles études impliquent d'acquérir ces traitements faisant office de « standards », lesquels sont très onéreux voire inaccessibles en raison de l'embargo. Pour cette raison, l'écrasante majorité des essais cliniques à travers le monde sont réalisés par des grandes firmes pharmaceutiques, lesquels délèguent les activités de recrutement de patients et de production des données à des entreprises spécialisés (CRO - Contract Research Organization). Les essais cliniques phase III représentent souvent l'étape la plus coûteuse dans le développement d'un nouveau médicament (Battelle Technology, 2015). De plus, comme l'ont montré les travaux d'Adriana Petryna (2005 ; 2009), les firmes multinationales tendent à délocaliser la conduite d'essais cliniques vers les pays du Sud, de façon à accéder à davantage de patients dans des contextes où les régulations peuvent

⁷ http://www.cim.co.cu/china_factory.php

être plus flexibles et où les essais cliniques peuvent représenter l'unique moyen d'accéder à un traitement. De plus, les coûts sont généralement moins élevés dans les pays du Nord. A contre-courant des tendances internationales, l'industrie des biotechnologies cubains cherchent à réaliser dans une large mesure les essais cliniques localement. Dans l'esprit du cycle fermé de production, il s'agit d'un moyen de conserver la propriété sur les données des essais cliniques, qui constituent de précieuses informations sur les modalités de fonctionnement d'un médicament. Soulignons aussi que, dans le cadre des ADPIC, les données issues des essais cliniques sont sujettes à la propriété intellectuelle (« data exclusivity », cf. Bale, 2000 ; OMS, 2006).

A partir de 1995, le CIM a mis en œuvre des essais cliniques de ses traitements innovants. Ce n'est qu'en 2006 qu'un essai clinique phase III du Cimavax-EGF a été entamé. Faisant face à de nombreuses difficultés pour le mettre en œuvre (manque d'accès aux meilleurs standards, population cubaine relativement réduite pour recruter un grand nombre de patients, etc.), son directeur promeut un « double paradigme des essais cliniques » :

« Dans la littérature [sur la recherche clinique] qui provient des pays du Nord, il y a un mélange complexe d'avancées techniques et de distorsions d'origine économique, et ce n'est pas simple de distinguer l'un de l'autre. La concentration de capital dans les mains d'immenses entreprises pharmaceutiques a imposé une tendance à réaliser des essais cliniques plus grands sur des patients toujours plus sélectionnés. Bien que cela garantisse la significativité statistique d'effets réduits, ceux-ci peuvent ne pas être pertinents pour la population des *patients réels*. De plus, la taille des essais conduit à des coûts élevés qui entraînent des prix élevés. (...) »

Ainsi se pose le défi de l'école cubaine de recherche clinique. Nous avons une combinaison très particulière de forces et de faiblesses. Il est certain que nous sommes une petite population où il n'y a pas le nombre de cas [suffisants pour réaliser des essais cliniques] pour de nombreuses maladies et que nous sommes un pays disposant de faibles ressources. Mais en même temps nous avons l'indice de professionnels médicaux par habitant le plus élevé du monde et une industrie biotechnologique nationale innovante et exportatrice. Cette combinaison particulière nous oblige à concevoir de façon créative une stratégie propre de recherche clinique qui doit contenir un éventail de techniques de recherche dont chacune établit un équilibre propre entre valeur intrinsèque (rigueur et reproductibilité) et valeur extrinsèque (représentativité de la *population réelle* et large couverture [des besoins])⁸.

On remarque dans cet extrait que le double paradigme proposé par A. Lage est couplé à une critique des régulations produites par les pays du « Nord », lesquelles tendent à démultiplier les coûts des essais cliniques, faisant ainsi obstacle à l'innovation pharmaceutique dans un pays disposant de faibles ressources comme Cuba. La rhétorique sous-jacente s'inscrit dans la ligne politique du socialisme cubain, dénonçant l'imposition de logiques capitalistes par les pays du Nord. Toutefois, la proposition se veut pragmatique puisqu'elle admet la nécessité de produire des médicaments selon les termes du

8 Lage A., 2011, « El doble paradigma de la investigación clínica », *Revista Cubana de Farmacia*, vol. 45, n°1, p. 1-3 ; traduction et mise en italique miennes.

marché mondial tout en déployant une stratégie *sui generis*, adaptée au contexte cubain, tirant profit de la quantité de professionnels de la santé présents et du caractère public de l'industrie biotechnologique. En premier lieu, elle fait écho aux slogans utilisés par les patients atteints du VIH-Sida qui militaient pour un élargissement des critères de recrutement dans les essais thérapeutiques afin de pouvoir y participer en dépit de la dégradation de leur état physiologique (Epstein, 1996). Ils défendaient une approche « pragmatique », ancrée dans le « monde réel » des essais cliniques, qui permette à tout malade volontaire d'être recruté, à l'encontre d'une démarche scientifique « pure », « élégante », qui homogénéise les sujets. En second lieu, l'expression de « patients réels » est de plus en plus employée par l'industrie pharmaceutique et les agences du médicament, dans un contexte récent d'assouplissement des régulations de mise sur le marché et de promotion des recherches post-AMM. Cet usage renvoie à la conduite d'essais phase IV destinés à confirmer une AMM dite « conditionnelle » obtenue sur la base d'un essai phase II ou d'un phase III n'évaluant pas l'effet en termes de survie mais d'autres critères secondaires comme la réponse tumorale (*surrogate endpoints*) (Davis et Abraham, 2011 ; 2013).

D'après mon ethnographie en cours des essais cliniques du CIM, ce que l'on pourrait appeler le « paradigme local » concerne surtout les essais cliniques de stade avancé, III ou IV, de traitements déjà largement expérimentés, disposant d'une AMM conditionnée. Depuis 2009, ce type d'essais clinique sont entrepris dans le réseau national de centres de santé primaire (quelque 500 polycliniques quadrillant l'ensemble du territoire). Ce sont des médecins et infirmières de famille qui les mettent en œuvre tandis que le CENCEC et des représentants du CIM supervisent leur mise en œuvre et collectent les données. Plus de 1'500 patients ont ainsi pu bénéficier d'un accès à l'immunothérapie du cancer dans un polyclinique. Ces essais cliniques permettent à la fois de produire des données sur l'impact de ces nouveaux traitements sur les indicateurs populationnels (mortalité, qualité de vie, etc.) et de mettre en évidence un biomarqueur au sein des sous-groupes de patients obtenant la meilleure réponse. C'est là une articulation inédite valeur de la santé publique et production de savoirs dans le cadre d'une recherche de type « translationnelle ». De là la dimension socialiste de ce premier versant du double paradigme de la recherche clinique. Le second versant concerne les essais cliniques de phase pré-marketing. Ceux-ci sont conduits dans les instituts de recherche et hôpitaux du pays de meilleur niveau. Ce sont des patients homogénéisés sur le plan biologique (âge, état de santé « bon », éventuellement biomarqueurs identiques...) qui sont recrutés de façon à assurer la significativité statistique des résultats. Certains de ces protocoles sont délocalisés. C'est le cas d'essais cliniques phase III multinationaux mis en œuvre dans le cadre d'entreprises mixtes. Il arrive que ces essais cliniques

intègrent un site clinique à Cuba. Cette délocalisation facilite le recrutement des patients et le financement de ces protocoles onéreux, indispensable pour l'obtention d'AMM sur la plupart des marchés. Peu d'agences des médicaments à travers le monde reconnaissent les essais cliniques réalisés à Cuba, lesquels reposent souvent sur des dispositifs d'AMM accéléré complété par des données populationnelles qui ne s'intègrent pas dans le paradigme global. À ma connaissance, seuls le Pérou et la Malaisie ont reconnu ces données, permettant la mise sur le marché du Cimavax-EGF peu de temps après l'AMM obtenue à Cuba.

Discussion : enjeux de l'innovation socialiste

Comme j'ai essayé de le montrer dans cette présentation, l'innovation pharmaceutique cubaine s'inscrit dans une logique socialiste qui s'appuie sur la propriété étatique et le dualisme normatif. Il s'est agi de montrer comment l'idéologie politique donne forme à des pratiques de contournement des asymétries du marché global. Plutôt que de neutraliser les dimensions idéologiques et géopolitiques, je les ai intégrées dans mon objet de recherche, qui ne concerne pas seulement la trajectoire d'une innovation - l'immunothérapie du cancer - dans un réseau d'acteurs et d'espaces, mais prend forme dans un contexte politique spécifique, historiquement situé comme vestige de la Guerre Froide. L'organisation en cycle fermé renvoie à une technologie de gestion d'espaces antinomiques, entre contexte national socialiste et marché capitaliste, qui tente de concilier production de savoirs, valeurs sociales (en faveur de la santé publique) et capitaux. L'étude des brevets et essais cliniques, au cœur de la politique dualiste du cycle fermé, permet de comprendre comment ce qui peut être perçu comme un obstacle dans certains contextes devient un avantage dans un autre, voire un moyen politique d'« exproprier les expropriateurs » ou de favoriser la santé publique. Comme l'ont soutenu de nombreux chercheurs, la dimension socialiste des pratiques et organisations révolutionnaires cubaines compte et ne peut être évacuée comme une coloration discursive ou une épiphiénomène déconnecté des pratiques et expériences (Holbraad, 2013). Il convient toutefois d'éviter une conceptualisation binaire des pratiques - socialisme vs capitalisme -, en se demandant quelles sont les logiques qui font passer d'un type de capital à un autre, qui les font coexister ou qui les font entrer en tension (Brotherton, 2008). La notion de co-production de valeurs sociales et de capitaux pose la question de l'équilibre entre ces modes de valuation. Jusqu'à maintenant il semble que la valeur économique produite soit faible. En effet, il apparaît que la firme de Singapour Innokeys chargée de commercialiser le Nimotuzumab en Asie dans le cadre d'une joint-venture avec le CIM génère près de 1 milliard de vente par année⁹. C'est plus que l'ensemble des capitaux générés par le secteur biopharmaceutique en une année (800 millions de

9 <http://knowledge.wharton.upenn.edu/article/how-cubas-health-care-sector-aims-to-gain-a-greater-foothold/>

dollars). D'où une tendance à la perte de contrôle sur la valeur économique générée sur les marchés internationaux. Par ailleurs, la tendance à la multiplication des essais cliniques multinationaux dans le pays, dans le contexte de normalisation des relations avec les Etats-Unis et de réintégration globale, tend à créer des tensions dans le système de santé. En effet, le « paradigme global » impose d'utiliser les meilleurs standards et de mobiliser un grand nombre d'équipements diagnostics et thérapeutiques - par exemple les appareils d'imagerie et la radiothérapie - lesquels sont en nombre insuffisants dans le pays, renforçant les pénuries et les difficultés d'accès à une prise en charge « ordinaire ». Plus généralement, la notion de « socialisme » doit être interrogée au regard de la dimension « nationaliste » de la révolution cubaine (Reid-Henry, 2007). En effet, la production locale peut aussi servir une approche souverainiste qui n'est pas forcément mue par des valeurs égalitaires et progressistes. Soulignons enfin la confusion dans les propos des théoriciens orthodoxes cubains, y compris Lage, entre propriété « étatique » et « sociale ». Il s'agit en général d'une vision promouvant un pouvoir étatique centralisateur, peut-être déconnecté des préoccupations des acteurs locaux. De là l'importance de suivre les acteurs sur le terrain afin de ne pas considérer une politique étatique comme nécessairement socialiste, et réciproquement une firme privée comme déconnectée d'une vision du bien commun. Il n'en demeure pas moins que l'originalité cubaine réside dans la forme et l'organisation de la co-production de savoirs, valeurs et capitaux.

Bibliographie

BALE H. E., 2000, « Encouragement of New Clinical Drug Development: The Role of Data Exclusivity », *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations*.

BATTELLE TECHNOLOGY, 2015, « biopharmaceutical industry-sponsored clinical trials: impact on state economies », report for the *pharmaceutical research and manufacturers of america* (phrma), <http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/biopharmaceutical-industry-sponsored-clinical-trials-impact-on-state-economies.pdf>

BLOOR D., 1991, *Knowledge and Social Imagery*, University of Chicago Press.

BURAWOY M., KOTOV P., « The Soviet Transition from Socialism to Capitalism: Worker Control and Economic Bargaining in the Wood Industry », *American Sociological Review*, vol. 57, p.16-38.

BRAVO E.M., 1993, *La Biomedicina En Cuba: Desarrollo En El Subdesarrollo*, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

BROTHERTON P.S., 2012, *Revolutionary Medicine: Health and the Body in Post-soviet Cuba*, Duke University Press.

BROTHERTON P.S., 2008, « “We have to think like capitalists but continue being socialists”: Medicalized

subjectivities, emergent capital, and socialist entrepreneurs in post-Soviet Cuba », *American Ethnologist*, Vol. 35, n°2, p. 259-274.

CASSIER M., CORREA M., 2009, « Eloge de la copie : le reverse engineering des antirétroviraux contre le VIH/Sida dans les laboratoires pharmaceutiques brésiliens », *Sciences sociales et santé*, Vol. n° 27, n°3, p. 77-103.

CASSIER M., CORREA M., 2010, « Brevets de médicament, luttes pour l'accès et intérêt public au Brésil et en Inde », *Innovations*, Vol. n° 32, n°2, p. 109-127.

DAVIS C., ABRAHAM J., 2011, « Desperately seeking cancer drugs: explaining the emergence and outcomes of accelerated pharmaceutical regulation », *Sociology of Health & Illness*, Vol. 33, n°5, p. 731-747.

DAVIS C., ABRAHAM J., 2013, *Unhealthy Pharmaceutical Regulation: Innovation, Politics and Promissory Science*, Springer.

DE LA FUENTE J., 2001, « Wine into vinegar--the fall of Cuba's biotechnology », *Nature Biotechnology*, Vol. 19, n°10, p. 905-907.

GARCÍA DELGADO B., DI FABIO J.L., VIDAL CASANOVAS J., FITZGERALD J., SILVA A.P., 2015, « Salud pública y propiedad intelectual en Cuba: mapa conceptual », *Revista Panamericana de Salud Publica*, 38(5).

EPSTEIN S., 1996, *Impure Science: AIDS, Activism, and the Politics of Knowledge*, University of California Press.

FEINSILVER J.M., 1993, *Healing the masses: Cuban health politics at home and abroad*, University of California Press.

GEEST S. VAN DER, WHYTE S.R., HARDON A., 1996, « The Anthropology of Pharmaceuticals: A Biographical Approach », *Annual Review of Anthropology*, Vol. 25, p. 153-178.

GLEJESSES P., 2004, *Conflicting Missions: Havana, Washington, and Africa, 1959-1976*, Univ of North Carolina Press.

GRABER N., 2013, « Les activités d'un réseau d'ONG à Cuba : internationalisme médical et santé globale », *Tiers Monde*, n°215, p.149-164, 2013.

GRABER N., 2016, « Les biotechnologies cubaines sous l'angle des circulations globales : chercheurs rouges et diplomatie scientifique », *Les cahiers de l'URMIS*, à paraître.

HOLBRAAD M., 2014, « Revolución o muerte: Self-Sacrifice and the Ontology of Cuban Revolution », *Ethnos*, Vol. 79, n°3, p. 365-387.

JASANOFF, S. (dir.), 2004, *States of knowledge: the co-production of science and social order*, London, Routledge.

KRIKORIAN G., KAPCZYNSKI A., 2010, *Access to Knowledge in the Age of Intellectual Property*, MIT Press.

LAGE A., 2008a, « Connecting immunology research to public health: Cuban biotechnology », *Nature*

Immunology, Vol. 9, n°2, p. 109-112.

LAGE A., 2008b, « Connecting science to population health: the “closed loop” approach », *MEDICC review*, Vol. 9, n°1, p. 48.

LAGE A., 2013, *La Economía del Conocimiento y el Socialismo*, Editorial Academia.

MARKS L., 2015, *The lock and key of medicine : monoclonal antibodies and the transformation of healthcare*, New Haven, Yale University Press, 2015.

PETRYNA A., 2005, « Ethical variability: Drug development and globalizing clinical trials », *American Ethnologist*, Vol. 32, n°2, p. 183-197.

PETRYNA A., 2009, *When Experiments Travel: Clinical Trials and the Global Search for Human Subjects*, Princeton University Press.

PLAhte J., 2008, « Actor-networks, interests and boundary objects in the Cuban biotechnology sector and vaccine industry », *Globelics Conference at Mexico City (22-24 septembre 2008)*.

PLAhte, J., REID-HENRY, S.M, 2013, « Immunity to TRIPS? Vaccine Production and the Biotechnology Industry in Cuba », in LÖFGREN H. et OWAIN D., *The Political Economy of Pharmaceuticals: Production, Innovation and TRIPS in the Global South*, Palgrave Macmillian.

REID-HENRY S.M., 2010, *The Cuban Cure: Reason and Resistance in Global Science*, University of Chicago Press.

ROMERO T., 2009, « Changing the paradigm of cancer control in cuba », *MEDICC review*, Vol. 11, n°3, p. 5-7.

ROMERO T. et al., 2012, « Control del cáncer en la atención primaria de salud. Experiencias cubanas. », *Programa Integral para el Control del Cáncer en Cuba*, SICC, Minsap.

SPIEGEL J.M., YASSI A., 2004, « Lessons from the margins of globalization: appreciating the Cuban health paradox », *Journal of Public Health Policy*, Vol. 25, n°1, p. 85-110.

SUNDER RAJAN K., 2006, *Biocapital: the constitution of postgenomic life*, Durham, Duke university press.

SUNDER RAJAN, K. (dir.), 2012, *Lively capital: biotechnologies, ethics, and governance in global markets*, Durham (N.C.), Duke University Press (Experimental futures).

THORSTEINSDOTTIR H., 2012, *South-South Collaboration in Health Biotechnology: Growing Partnerships Amongst Developing Countries*, IDRC.