



Ventes intertemporelles par un monopoleur d'un antibiotique sujet à la résistance bactérienne

Mémoire

Marc-Antoine Rioux

Maîtrise en économie
Maître ès arts (M.A.)

Québec, Canada

© Marc-Antoine Rioux, 2016

Résumé

Dans un contexte où l'utilisation d'un antibiotique provoque une hausse de la résistance bactérienne, ce mémoire évalue théoriquement et grâce à la simulation numérique, de quelle façon un monopoleur maximise son profit, à la suite de l'obtention d'un brevet. Du point de vue théorique, le monopoleur souhaite d'une part maximiser son profit à chaque instant et de l'autre maximiser son profit tout au long de la durée de vie de son brevet. À l'aide de la simulation numérique, la valorisation faite par le monopoleur de son antibiotique s'avère être le point central de l'analyse, de sorte que si la valorisation faite par le monopoleur est élevée, le monopoleur conserve l'efficacité de son antibiotique en diminuant la quantité produite. Dans le cas contraire, le monopoleur produira une plus grande quantité et conservera une moins grande efficacité de son antibiotique.

Table des matières

Résumé	iii
Table des matières	v
Liste des figures	vii
Remerciements	xi
Introduction	1
1 Revue de littérature	3
1.1 Analyse normative	3
1.2 Analyse positive	5
1.3 Analyse biologique	7
2 Modelisation	9
2.1 Modèle biologique	9
2.2 Modèle économique	11
3 Simulation du modèle	19
3.1 Monopoleur myope versus au monopoleur non myope	19
3.2 Enjeux de renouvelabilité de la ressource	21
3.3 Dynamique comparative	22
Conclusion	27
Annexe	31
Bibliographie	39

Liste des figures

2.1	Modèle SIS	9
3.1	Évolution de f selon que le monopoleur est myope ou non myope	32
3.2	Évolution de la valeur implicite de la ressource selon que le monopoleur est myope ou non myope	32
3.3	Évolution conjointe de l'efficacité de la ressource et du niveau d'infection selon que le monopoleur est myope ou non myope	33
3.4	Évolution de f selon le niveau de renouvelabilité de la ressource	33
3.5	Évolution de la valeur implicite de la ressource selon son niveau de renouvelabilité	34
3.6	Évolution conjointe de l'efficacité de la ressource et du niveau d'infection selon le niveau de renouvelabilité de la ressource	34
3.7	Évolution de f selon le niveau de transmission de l'infection	35
3.8	Évolution de la valeur implicite de la ressource selon le niveau de transmission de l'infection	35
3.9	Évolution conjointe de l'efficacité de la ressource et du niveau d'infection selon le niveau de transmission de l'infection	36
3.10	Évolution de f selon le taux de rémission issue à l'utilisation de l'antibiotique	36
3.11	Évolution de la valeur implicite de la ressource selon le taux de rémission issue à l'utilisation de l'antibiotique	37
3.12	Évolution conjointe de l'efficacité de la ressource et du niveau d'infection selon le taux de rémission issue de l'utilisation de l'antibiotique	37

Notre économie change jour après
jour et, en ce sens, elle est toujours
nouvelle.

Alan Greenspan

Remerciements

Je voudrais principalement remercier mon directeur de recherche, M. Markus Herrmann, grâce à qui, j'ai pu mener à bien ce projet de recherche. Je le remercie principalement pour son grand talent de pédagogue, sa disponibilité et sa patience indéfectible, et ce, même lorsque le projet avançait moins bien que prévu. Des quelques mérites que ce mémoire puisse posséder, M. Markus Herrmann en mérite la majorité. Je voulais aussi remercier mes collègues étudiants du département, ainsi que les professeurs que j'ai eu le plaisir de rencontrer tout au long de mon cheminement académique. Un merci spécial à deux collègues, M. Pierre-Alexandre Caron et Sébastien Pagé qui m'ont soutenu tout au long de mes études à la maîtrise. De plus, je remercie ma famille et mes amis proches qui ont su me remonter le moral lorsque le poids des études pesait sur moi. Je remercie, finalement, le gouvernement du Québec pour le financement de mes études de maîtrise, cette aide financière m'a permis de me concentrer pleinement sur mes études.

En espérant un jour être en mesure de redonner à tous ceux qui m'ont aidé d'une façon ou d'une autre tout au long de ce périple. Merci !

Introduction

L'utilisation des antibiotiques fournit des avantages considérables au niveau de l'amélioration de la santé de la population. Toutefois, son utilisation entraîne un problème qui s'avère être non négligeable, à savoir la résistance bactérienne. Du fait de cette résistance, les organismes qui travaillent à veiller à la santé de la population font face à un défi de plus en plus important, car les bactéries sont maintenant résistantes à un plus grand ensemble d'antibiotiques. D'ailleurs, l'homme qui a découvert la pénicilline, Alexander Fleming, nous informe de cette problématique lors de son discours d'obtention de prix Nobel de médecine en 1945¹. Cette résistance bactérienne est tout à fait naturelle, et obéit à la loi de la sélection naturelle. Deux types de bactéries existent naturellement, l'une est résistante, l'autre est susceptible à l'antibiotique. En utilisant sans cesse l'antibiotique, nous éliminons les bactéries susceptibles et favorisons la propagation des bactéries qui sont résistantes. Ainsi, plus nous utilisons un antibiotique, moins celui-ci est efficace à éliminer, voir même à contrôler la propagation de l'infection. En ce sens, l'antibiotique possède un "réservoir" d'efficacité, et l'utilisation de ce "réservoir" peut faire en sorte d'épuiser l'efficacité de l'antibiotique, jusqu'au point où l'utilisation de celui-ci n'apporte plus d'avantages au niveau de l'amélioration de la santé de la population.

Jusqu'à maintenant, les entreprises pharmaceutiques ont préconisé la recherche et développement (R&D) afin de créer de nouveaux antibiotiques pouvant combattre la résistance bactérienne. Toutefois, la R&D est très coûteuse et, parfois, elle n'aboutit pas dans la création d'un nouvel antibiotique. Pour pallier à ce fort coût de R&D, les firmes qui réussissent à produire un nouvel antibiotique reçoivent un brevet leur offrant un pouvoir de monopoleur pour ledit antibiotique. Pendant la durée de vie de ce brevet, les firmes peuvent rentabiliser leur découverte et couvrir partiellement, voire parfois complètement, les coûts engendrés par la R&D.

Dans un contexte comme celui-ci, l'économiste s'intéresse à la stratégie que devrait utiliser la firme profitant du brevet pour maximiser son profit. Il considère le "réservoir" d'efficacité comme une ressource naturelle dont l'extraction peut se modéliser comme celle d'une mine, dans le cas d'une ressource non renouvelable, ou encore, comme une ressource halieutique, lorsque l'on souhaite représenter une ressource renouvelable. Dans sa tâche d'analyse, l'économiste se doit de tenir compte

1. Alexander Fleming's Nobel Lecture, p.93, http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-lecture.pdf

des coûts de production de l'antibiotique, de la demande pour l'antibiotique ainsi que de la taille du marché auquel une firme ferait face. L'économiste se doit aussi de considérer certains mécanismes de correction du marché afin de pallier à l'utilisation non optimale de l'antibiotique.

L'objectif de cette recherche est de déterminer l'utilisation de l'antibiotique par une firme qui aurait effectivement reçu un brevet pour un nouvel antibiotique. Le modèle théorique que nous proposons se concentre sur quatre composantes fondamentales, c'est-à-dire la demande du marché, la structure de ce marché, la taille de celui-ci et la résistance bactérienne. Nous tenons aussi compte des trois étapes de la vie d'un antibiotique breveté, allant de la recherche et développement, dont le résultat est incertain, jusqu'à la production de l'antibiotique par l'industrie générique.

Ce travail de recherche propose une nouvelle modélisation des variables d'état du modèle épidémiologique. En analysant l'évolution de la population infectieuse et la génétique des bactéries, il est possible de constater que la population s'ajuste beaucoup plus rapidement que la génétique. En exploitant cette caractéristique, j'impose une simplification au modèle en supposant que la population infectieuse s'ajuste instantanément suite à un changement dans le système infectieux. Ainsi, il est possible d'analyser de façon plus approfondie l'évolution de l'efficacité de l'antibiotique.

La suite de ce travail de recherche se compose d'une revue de littérature, de la caractérisation de la demande du marché pour l'antibiotique et de la modélisation de la stratégie d'exploitation de l'antibiotique par la firme bénéficiant du brevet, pour terminer par des simulations de différents états auxquels pourrait faire face un monopoleur. Au cours de cette dernière étape, la firme maximise son profit en tenant compte de l'évolution de l'efficacité de son antibiotique, mais aussi de la taille du marché à laquelle elle fait face.

Chapitre 1

Revue de littérature

1.1 Analyse normative

Laxminaryan et Brown (2001) sont les premiers à caractériser le niveau d'utilisation socialement optimal des antibiotiques en tenant compte du niveau d'infection et de l'efficacité des antibiotiques, et leur dépendance à l'utilisation de l'antibiotique. Pour ce faire, ils utilisent le modèle épidémiologique SIS afin de modéliser la dynamique de transmission de l'infection dans un contexte où un antibiotique est utilisé. À l'aide de la dynamique de transmission de l'infection, les auteurs caractérisent la résistance bactérienne d'une infection susceptible à l'antibiotique. Ils prennent, comme concept méthodologique de départ, l'utilisation d'un antibiotique menant à une réduction de l'efficacité de l'antibiotique qui s'apparente à un problème d'exploitation classique d'une ressource naturelle renouvelable ou non.

Dans l'optique d'une gestion optimale de fourniture des antibiotiques, les auteurs découvrent que, d'une part, le chemin d'utilisation des antibiotiques ne suit pas celui du chemin d'extraction optimal des ressources naturelles non renouvelables conventionnelles (extraction de minéraux), ni celui de l'utilisation de l'antibiotique proposé par les modèles biologiques classiques. En effet, il peut être optimal d'utiliser simultanément deux antibiotiques ayant des niveaux d'efficacité différents, ce qui n'est pas le cas pour les ressources naturelles non renouvelables conventionnelles, qui elles, sont extraites en ordre de qualité décroissante, c'est-à-dire de la meilleure qualité à la moindre. L'intuition économique supportant ce résultat est que l'antibiotique peut apporter un bénéfice de loin supérieur aux coûts encourus par son utilisation, par l'entremise d'externalités positives. Pour ce qui est des protocoles de traitement visant à minimiser la maladie, ils permettent l'utilisation de deux antibiotiques ayant à la fois des niveaux d'efficacité différents et des coûts d'utilisation différents, dans le cas où ceci peut mener à une diminution accrue du nombre d'infections. Cette possibilité est exclue du modèle proposé par Laxminaryan et Brown car les modèles biologiques ne tiennent pas compte des coûts d'utilisation des antibiotiques. Ainsi, un antibiotique ayant un coût d'utilisation inférieur à son bénéfice devrait être utilisé avant un antibiotique avec un coût d'utilisation supérieur à son bénéfice. Cette situation devrait être vérifiée jusqu'à ce que le coût d'utilisation du second antibiotique soit égal

au bénéfice de son utilisation. Dès lors, les deux antibiotiques seront utilisés simultanément.

Toutefois, les auteurs mentionnent deux faiblesses à leur modèle. L'une d'elles est qu'ils font référence à un système fermé (hôpital) alors que la réalité est beaucoup plus complexe. Par exemple, la surutilisation d'un antibiotique d'un côté d'une frontière fait en sorte que la résistance bactérienne observée de l'autre côté de cette frontière sera plus importante. Toutefois, celle-ci n'est pas prise en compte dans le modèle. L'autre faiblesse est que les auteurs n'ont considéré que le cas d'une ressource non renouvelable en posant le "fitness cost" zéro, alors que dans la réalité le fait d'arrêter l'utilisation d'un antibiotique peut augmenter son efficacité à travers le temps. Wilen et Msangi (2003) vont accepter un "fitness cost" positif pour tenter de pallier à cette faiblesse.

Wilen et Msangi (2003) reprennent le modèle proposé par Lamaxminaryan et Brown (2001), mais introduisent un "fitness cost" positif à l'analyse. Pour ce faire, les auteurs introduisent deux méthodes de traitement : la méthode "écologique" et la méthode "interventionniste". La méthode "écologique" fait référence à la situation sans traitement aux antibiotiques, c'est-à-dire que les bactéries résistantes et susceptibles vont s'affronter pour leur survie. Cette situation favorise les bactéries qui sont susceptibles au traitement. La méthode "interventionniste" fait référence à l'utilisation agressive, c'est-à-dire que l'utilisation de l'antibiotique pour combattre l'infection est systématique. Cette situation favorise la propagation de la souche résistante aux antibiotiques.

Les auteurs, se basant sur les deux scénarios précédemment présentés, proposent une solution hybride. Cette solution hybride est caractérisée par un traitement agressif aux antibiotiques dès les premiers signes d'infection, mais après un certain temps¹, le traitement aux antibiotiques est mis en arrêt et laisse les bactéries s'affronter. Ce changement de traitement doit se faire lorsque l'utilisation du traitement agressif en antibiotiques n'apporte plus de bénéfice net. En d'autres mots, lorsque le coût marginal d'utilisation de l'antibiotique dépasse le bénéfice marginal de son utilisation. Cette situation est caractérisée par une forte présence des organismes résistants à l'antibiotique. Dès que cette situation se présente, l'utilisation de l'antibiotique devrait être arrêtée. Ainsi, les bactéries s'affrontent, favorisant les bactéries susceptibles au traitement agressif.

Néanmoins, les auteurs présentent le résultat selon lequel, peu importe le traitement utilisé, le niveau d'infection à l'état stationnaire de long terme sera le même, seul le niveau d'efficacité de l'antibiotique diffère. Avec la méthode "écologique", on obtient un niveau d'efficacité de l'antibiotique très élevé, alors qu'avec la solution agressive, on obtient un niveau d'efficacité bas. Ainsi, avec un traitement intermédiaire, on obtient le même niveau d'infection à l'équilibre de long terme que pour les deux cas extrêmes, mais le niveau d'efficacité de l'antibiotique y est plus élevé que l'on utilise un traitement agressif et inférieur à celui prévalent en cas d'absence de traitement par antibiotique.

1. Ce temps varie selon l'efficacité de l'antibiotique.

1.2 Analyse positive

Contrairement à l'analyse normative, l'analyse positive en économie s'intéresse davantage aux décisions prises par les firmes afin de maximiser leur profit en fonction de la structure du marché à laquelle elle fait face, plutôt qu'à viser la maximisation du bien-être social.

Herrmann et Gaudet (2009) veulent présenter l'équilibre entre l'offre et la demande pour un antibiotique dans un marché générique caractérisé par le libre accès à la ressource. Ils comparent l'équilibre stable de long terme du marché générique avec celui de l'optimum social. Pour ce faire, les auteurs utilisent la dynamique de l'efficacité d'un antibiotique illustré par le modèle épidémiologique SIS pour développer une demande pour les antibiotiques provenant du bassin d'infection. Comme la situation prévalant sur le marché est celle en accès libre, les firmes entrent sur le marché jusqu'à ce que la rente économique soit complètement dissipée, c'est-à-dire jusqu'à ce que les revenus marginaux soient égaux aux coûts marginaux de production de l'antibiotique.

L'analyse permet de mettre en évidence qu'en accès libre, les firmes ne tiendront pas compte des niveaux futurs d'infection et d'efficacité de l'antibiotique, mais plutôt de leurs niveaux présents respectifs. Les paramètres bioéconomiques de l'antibiotique caractérisent l'équilibre stable de long terme. Par exemple, une firme faisant face à des coûts bas et une efficacité initialement élevée de l'antibiotique verra le niveau d'efficacité diminuer jusqu'à atteindre son niveau de long terme. Pour ce qui est du niveau d'infection, il diminue au cours de la première phase d'utilisation de l'antibiotique, jusqu'à atteindre un point d'inflexion. Par la suite, le niveau d'infection augmentera jusqu'à son niveau de long terme. Afin de comparer les résultats obtenus pour le marché générique, les auteurs modélisent l'optimum social.

À l'équilibre de long terme, le niveau d'infection de l'industrie générique tend à coïncider avec celui de l'optimum social, ce qui n'est pas nécessairement observé pour le niveau d'efficacité de l'antibiotique. L'une des raisons avancées pour expliquer une telle situation est qu'il peut être socialement optimal de produire un antibiotique qui serait non profitable pour une firme privée. Ainsi, l'utilisation de l'antibiotique extrait davantage d'efficacité et donc, à l'équilibre de long terme, les deux niveaux d'efficacité seront divergents.

Markus Herrmann (2010) détermine la stratégie de production d'un antibiotique par une firme possédant un brevet lui offrant un pouvoir de monopoleur pour une durée limite T . Pour ce faire, l'auteur utilise le modèle épidémiologique SIS pour modéliser la dynamique de l'efficacité de l'antibiotique à travers le temps. Afin de caractériser le monopoleur bénéficiant d'un brevet, l'auteur analyse deux cas limites, celui d'un monopoleur myope et celui d'un monopoleur bénéficiant d'un brevet à durée de vie infinie. À l'aide des deux premiers cas, l'auteur propose le cas réaliste d'une firme faisant face à un brevet qui vient à échéance en $T < \infty$.

Le monopoleur myope ne tient qu'à maximiser son profit à chaque instant. Cette situation fait en sorte qu'il ne tient pas compte du niveau futur d'infection, ni du niveau d'efficacité futur de l'antibiotique. Contrairement au monopoleur myope, le monopoleur à vie infinie maximise son profit à travers le temps, en tenant compte des effets intertemporels sur les niveaux d'efficacité et d'infection. Pour ce faire, il maintiendra le niveau d'infection relativement plus élevé. De ce fait, le niveau d'efficacité de l'antibiotique sera relativement plus élevé que celui qui prévaut pour un monopoleur myope.

Pour ce qui est de la firme avec un brevet qui viendra à échéance en $T < \infty$, celle-ci agit, au départ, comme un monopoleur à vie infinie, et atteindra donc, pendant un certain temps, l'état stationnaire observé par le monopoleur à vie infinie. Toutefois, lorsque l'échéance du brevet approche, la stratégie de la firme ressemblera de plus en plus à la stratégie du monopoleur myope. La raison sous-jacente à ce "changement" de stratégie est que le monopoleur accorde de moins en moins de valeur à l'efficacité de l'antibiotique plus l'échéance du brevet approche. Cette réalité aura pour effet que le monopoleur rendra disponible sur le marché une plus grande quantité d'antibiotique, ce qui diminuera l'efficacité de l'antibiotique, le niveau d'infection et le prix de l'antibiotique. Cette situation prévaudra jusqu'à la fin du brevet. Dès lors, l'industrie générique prendra le relais pour la fourniture de l'antibiotique et les prix chuteront soudainement.

L'auteur propose la possibilité d'une prolongation de brevet dans le cas où l'efficacité de l'antibiotique est mieux gérée par le monopoleur que par l'industrie générique. Toutefois, le monopoleur qui reçoit une prolongation de brevet risque de maintenir la taille du marché, c'est-à-dire la population infectée, relativement plus élevée que dans le cas du marché générique, ce qui est un coût social. Ainsi, si le niveau d'infection et le niveau d'efficacité de l'antibiotique sont tous les deux bas, il peut être socialement optimal de prolonger le brevet. Toutefois, si le niveau d'infection est élevé, il est préférable de laisser l'industrie générique fournir l'antibiotique, car les prix pour l'antibiotique y sont plus bas, et donc, plus de gens infectés peuvent en bénéficier.

Herrmann *et al.* (2013) présentent les incitatifs auxquels fait face un monopoleur lors de l'introduction de nouvel antibiotique faisant partie d'une classe d'antibiotique déjà connue. Cette situation est ensuite comparée à ce qui prévaudrait à l'optimum social.

Pour ce faire, les auteurs utilisent le cas où il y a deux antibiotiques, A et B. L'antibiotique B est produit par l'entremise du nid génétique et l'antibiotique A est breveté. Les antibiotiques A et B agissent négativement sur l'efficacité de l'autre antibiotique, et le monopoleur tient compte de ces effets lors de la maximisation de son profit intertemporel. Bien que les antibiotiques agissent négativement sur l'efficacité de l'autre, ils ne peuvent pas être utilisés comme substituts. Prenons par exemple l'être humain et le règne animal. L'humain fait partie du règne animal, mais possède des caractéristiques particulières qui font en sorte que le règne animal ne peut pas faire partie des humains. De façon similaire, l'antibiotique A fait partie du même nid génétique que l'antibiotique B, mais il possède une caractéristique particulière qui fait en sorte que B ne peut pas être inclus dans le même groupe que A.

À des fins de comparaison, les auteurs modélisent aussi le cas socialement optimal et utilisent les mécanismes de taxes et subventions, “time” et “state dependent”, afin d’obtenir un chemin d’extraction de l’efficacité des antibiotiques qui soit optimal avec le cas du monopoleur.

L’analyse permet de mettre en évidence que le monopoleur innove de façon à obtenir que le coût marginal d’innover soit égal au bénéfice marginal de ladite innovation. Plus le nouvel antibiotique est près de l’antibiotique générique, moins le monopoleur anticipe de profit futur. En appliquant une taxe ou une subvention optimale, le pouvoir de marché du monopoleur est contre balancé par le mécanisme qui corrige la valeur implicite de l’efficacité de l’antibiotique et empêche le monopoleur de dévier du sentier optimal de façon stratégique.

L’analyse des instruments économiques tient pour acquise l’innovation optimale perpétrée par le monopoleur. Celle-ci peut être garantie par une subvention en R & D, ou en fixant la distance biologique optimale entre les antibiotiques. Sans cette hypothèse, les deux marchés ne pourraient pas être corrigés de façon optimale par lesdits instruments économiques.

1.3 Analyse biologique

L’article retenu dans l’analyse biologique propose une hypothèse dont on se servira lors de la caractérisation du modèle biologique. En effet, Guttormsen *et al.* (2008) explique que la population infectieuse peut être considérée comme en tout temps à un équilibre stable de long terme étant donné que la population s’ajuste beaucoup plus rapidement que l’aspect génétique de l’infection. Grâce à cette hypothèse simplificatrice notre modèle passera de deux variables d’état à une, ce qui simplifie l’analyse algébrique.

Guttormsen *et al.* (2008) présentent un modèle dynamique basé sur des caractéristiques génétiques de deux types d’organismes. Le “bon” qui a une valeur commerciale pour la firme et le “mauvais” type qui n’est pas économiquement rentable, forment la population suite à l’extraction de la ressource du “bon” type. Pour le cas des antibiotiques, les organismes du “bon” type sont les bactéries qui sont susceptibles à l’antibiotique, alors que le “mauvais” type est les bactéries qui sont résistantes à l’antibiotique. Une hypothèse du modèle suppose que la population ne comporte initialement que des organismes du “bon” type, dû au gène dominant de ce type. Il existe deux types de gènes, les dominants et les récessifs. Le gène dominant est le gène qui prend le dessus lors d’un croisement entre gène dominant et récessif. Ainsi, le “mauvais” type possède les gènes récessifs, gène qui désavantage leur propagation lorsqu’il n’y a pas d’extraction des organismes ayant une valeur commerciale. Toutefois, le “bon” type sera extrait de l’écosystème à des fins commerciales, et induira un effet de sélection qui favorisera les organismes du “mauvais” type.

Dans le cas des antibiotiques, l’extraction des bactéries du “bon” type s’effectue par l’utilisation d’un antibiotique qui affecte la bactérie. L’utilisation de cet antibiotique favorise le développement de

la population des bactéries du “mauvais” type par l’entremise de la résistance bactérienne. Ainsi, la population du “mauvais” type grandira relativement à la population du “bon” type, ce qui augmentera les coûts d’extraction de cette ressource. Cet effet est dû au fait que la forte population des organismes du “bon” type facilite initialement leur extraction. Avec l’extraction de ceux-ci, il est de plus en plus difficile d’extraire les “bons” organismes, car ils sont de moins en moins nombreux comparativement aux “mauvais” organismes, qui ne sont, eux, pas souhaitables à extraire. Toutefois, si l’extraction de la ressource était suspendue, la population du “bon” type devrait augmenter relativement à la population du “mauvais” type, due au caractère dominant des organismes du “bon” type. Cette réalité est aussi observée pour les bactéries par l’entremise du “fitness cost”, qui est expliqué plus loin.

Lors de la modélisation, les auteurs considèrent la population comme étant à l’état stationnaire de long terme. Pour ce faire, les auteurs expliquent que la population s’ajuste beaucoup plus rapidement que la génétique des organismes, et donc, il est possible de considérer la population comme étant à l’équilibre biologique à chacune des périodes, alors que l’élément génétique, s’ajustant moins rapidement, variera à travers le temps. Cette observation peut aussi s’appliquer au cas des bactéries et au cas des antibiotiques.

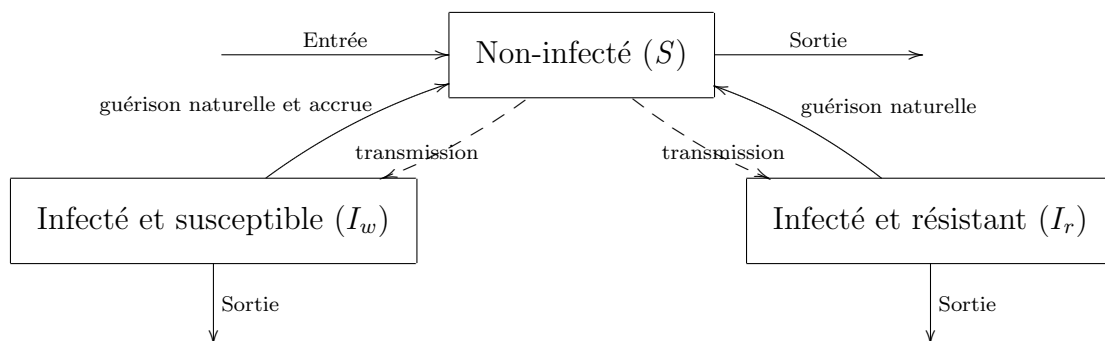
Chapitre 2

Modélisation

2.1 Modèle biologique

Afin de bien comprendre l'évolution du réservoir d'efficacité de l'antibiotique et de la population infectieuse, nous présentons un modèle épidémiologique classique. Ces deux éléments sont fondamentaux pour la maximisation du profit intertemporel de la firme, puisque l'un, la population infectieuse, représente la taille du marché et l'autre le réservoir d'efficacité, contribue à la qualité de l'antibiotique. Nous nous servons donc du modèle SIS¹ lequel sera intégré plus tard dans notre modèle économique. Ce modèle a été utilisé dans plusieurs articles qui figurent dans notre revue de littérature, tels que Laxminarayan et Brown (2001) et Herrmann et Gaudet (2009). Toutefois, nous utiliserons les résultats obtenus par Wilen et Msangi (2003) comme point de départ de la modélisation.

FIGURE 2.1 – Modèle SIS



On suppose que la population totale est N , supposément constante, et que $I(t) \in (0, 1)$ est la part de la population souffrant de l'infection à l'instant t . Ainsi, $N - I(t)$ est la population qui est en santé et

1. Le modèle SIS est un modèle à comportement dans lequel les individus évoluent entre deux états de santé, à savoir non-infectés (S) et infecté (I). Ce modèle a été développé par Kermack et Mckendrick en 1927.

dénotons cette part de la population $S(t)$. Le taux de transmission entre I et S est dénoté par β . Deux types d'infections existent naturellement dans le système, l'une résistante à l'antibiotique et l'autre susceptible. Posons de plus w comme étant la variable d'état du système représentant l'efficacité de l'antibiotique à soigner cette infection, tel que défini par Willen et Msangi comme étant $w = \frac{Iw}{I}$. Les taux de rétablissement naturel pour chacune des souches bactériennes sont dénotés par r_r pour la souche résistante et r_w pour la souche susceptible. En introduisant l'antibiotique au système, le taux de rétablissement à la souche susceptible, dont l'efficacité de traitement est notée w de l'infection augmente de r_f qui représente le taux de rétablissement due à l'utilisation de l'antibiotique. Ainsi, si une part $f \in [0, 1]$ des gens infectés par la bactérie reçoit l'antibiotique, alors le taux de rétablissement pour la souche susceptible devient $r_w + fr_f$. La variable $\Delta r = r_r - r_w$, représente le "fitness cost" de la résistance bactérienne. Ce "fitness cost" fait référence au désavantage relatif qu'ont les bactéries résistantes en absence de traitement. Ainsi, s'il n'y a pas d'utilisation de traitement, les bactéries susceptibles aux traitements devraient avoir un taux de survie plus élevé que celui des bactéries résistantes. Dans une telle situation, nous pouvons considérer l'efficacité de traitement comme étant une ressource renouvelable. Willen et Msangi (2003) montrent que la dynamique du système épidémiologique peut s'écrire de la manière suivante :

$$\dot{w} = (\Delta r - r_f f) w (1 - w), \quad (2.1)$$

$$\dot{I} = I[\beta(N - I) - r_r + w(\Delta r - r_f f)]. \quad (2.2)$$

En se basant sur Guttormsen *et al.* (2008), nous faisons l'hypothèse selon laquelle l'infection est à l'équilibre biologique de long terme en tout temps. La raison nous permettant de faire cette hypothèse simplificatrice est que nous supposons que le niveau d'infection s'ajuste beaucoup plus rapidement que la composition génétique du "réservoir" des bactéries infectieuses. En posant $\dot{I} = 0$ et en réarrangeant les termes, nous obtenons le niveau d'infection à l'équilibre à chaque instant, donné par :

$$\bar{I}(w, f) \equiv \frac{\beta N - r_r + w(\Delta r - r_f f)}{\beta}. \quad (2.3)$$

En dérivant l'équation (2.3) par w , on obtient l'effet de l'efficacité de l'antibiotique sur la population infectieuse : $\frac{\partial \bar{I}}{\partial w} = \frac{(\Delta r - r_f f)}{\beta}$. Le signe et l'ampleur de l'impact de l'efficacité w sur l'infection \bar{I} est déterminé par l'expression $\Delta r - r_f f$. Lorsque $\Delta r - r_f f > 0$, $\dot{w} > 0$ et $\frac{\partial \bar{I}}{\partial w} > 0$, qui signifie que le niveau d'infection augmente, mais que le niveau d'efficacité de la ressource augmente aussi. Ainsi, la faible utilisation de l'antibiotique favorise l'augmentation de la population de bactéries susceptibles à celui-ci, au détriment des bactéries résistantes, ayant pour effet d'augmenter à la fois le nombre d'infectés et l'efficacité du traitement. Pour le cas où $\Delta r - r_f f < 0$, on obtient $\dot{w} < 0$ et $\frac{\partial \bar{I}}{\partial w} < 0$. Deux cas de figure peuvent être envisagés. L'un est que l'efficacité du traitement n'est pas renouvelable $\Delta r \leq 0$. Ce cas implique que l'efficacité de l'antibiotique est nécessairement décroissante $\dot{w} < 0$, mais aussi que l'effet croisé de la variation de la population en fonction de l'efficacité est elle aussi négative $\frac{\partial \bar{I}}{\partial w}$. L'autre est que l'efficacité du traitement est renouvelable, mais que son utilisation est tellement

importante que $\Delta r < r_f f$. Le dernier cas possible est celui où $\Delta r = r_f f$. Ce cas particulier est dû au fait que l'utilisation du traitement fait en sorte que la perte d'efficacité de la ressource concorde parfaitement avec le niveau de régénération naturel de la ressource.

Pour ce qui est de l'effet de la part d'infectés traitée avec l'antibiotique sur le nombre d'infectés, nous calculons : $\frac{\partial \bar{I}}{\partial f} = -\frac{wr_f}{\beta} < 0$. wr_f représente le taux de rémission provenant de l'utilisation de l'antibiotique, alors que β représente le taux de transmission naturel de l'infection. Ainsi, nous obtenons la variation de l'infection en fonction de l'utilisation du traitement. En supposant la non négativité de l'efficacité du traitement $w \geq 0$, du taux de rémission dû au traitement $r_f \geq 0$ et du taux de transmission de l'infection $\beta \geq 0$, alors une utilisation accrue d'antibiotique diminue le nombre d'infectés. À l'inverse, si l'utilisation d'antibiotique diminue, il y aura donc plus d'infectés.

2.2 Modèle économique

2.2.1 Caractérisation de la demande

Afin de caractériser la demande à laquelle fera face le monopoleur, nous devons nous rapporter au modèle biologique d'évolution de l'infection SIS. D'abord, nous savons qu'il existe deux types de bactéries, l'une qui est susceptible au traitement, l'autre résistante. Ces taux peuvent être considérés comme étant une probabilité de guérison suite à l'événement de développer une infection. Ainsi, la probabilité naturelle de guérir d'une infection est donné par l'expression suivante :

$$\Phi(w(t)) = (1 - w(t))r_r + w(t)r_w \quad (2.4)$$

Le terme $(1 - w(t))r_r$ correspond à la probabilité naturelle de guérison d'une infection due à une bactérie de la souche résistante, alors que le terme $w(t)r_w$ correspond à la probabilité de guérir naturellement de la bactérie susceptible. Pour les gens infectés par la bactérie susceptible à l'antibiotique, on additionne la probabilité de guérison due à l'apport de l'antibiotique r_w . Comme nous supposons que l'efficacité de l'antibiotique est renouvelable, nous posons $r_w < r_r$, ce qui induit un avantage naturel pour les bactéries susceptibles à l'antibiotique.

Nous supposons maintenant, tel que présenté par Herrmann et Gaudet(2008), que tout individu accorde une valeur positive au fait d'être en santé, que nous dénotons Θ . Grâce aux équations des probabilités de guérison, nous pouvons en déduire une fonction d'utilité espérée en fonction de l'état de santé et la probabilité d'être en santé pour les trois types d'individus, qu'il soit : en santé, infecté sans recevoir d'antibiotique ou infecté et recevant l'antibiotique. La fonction d'utilité espérée est présentée comme suit :

$$u(\Theta) = \begin{cases} \Theta, & \text{s'il est en bonne santé} \\ \Phi(w)\Theta, & \text{s'il est infecté sans recevoir de traitement} \\ (\Phi(w) + r_f w)\Theta, & \text{s'il est infecté et reçoit le traitement} \end{cases}$$

Soit $p(w, f)$ le prix de l'antibiotique, alors l'individu sera indifférent entre être traité par l'antibiotique et ne pas l'être, si l'absence de coût d'acquisition compense la probabilité plus faible de guérir. Ainsi, cette individu accorde une valeur $\tilde{\Theta}$ d'être en santé. Cette valeur correspond à :

$$\begin{aligned} (\Phi(w) + r_f w)\tilde{\Theta} - p &= \Phi(w)\tilde{\Theta} \\ \Leftrightarrow \tilde{\Theta} &= \frac{p}{r_f w} \end{aligned} \quad (2.5)$$

Afin de modéliser la demande, nous supposons l'uniformité de la distribution de la valeur accordée à leur santé par chacun des individus souhaitant recevoir un traitement. Cette distribution est dénoté par $F(\tilde{\Theta})$. Ainsi, la proportion de gens infectés qui utilisera effectivement l'antibiotique sera : $f = [1 - F(\tilde{\Theta})]$. Il en découle donc une demande inverse pour l'antibiotique en fonction de la distribution de la valeur que les gens accordent à leur santé personnelle, mais aussi en fonction de la qualité de l'antibiotique $r_f w$. La fonction de demande sera donc :

$$P(w, f) = r_f w(1 - f) \quad (2.6)$$

le prix de revient maximum pour l'antibiotique est $r_f w$, qui représente la probabilité supplémentaire de guérir de l'infection suite à l'utilisation de l'antibiotique. Ainsi, il témoigne de la qualité de l'antibiotique. Par exemple, un antibiotique qui aurait une efficacité de traitement nulle $w = 0$, aurait un prix associé nul, mais aussi une demande associée nulle. Le cas inverse, pour lequel l'efficacité de traitement de l'antibiotique est parfaite $w = 1$ aurait un prix de reviens maximum de r_f .

2.2.2 Caractérisation de l'offre

Nous posons le problème de maximisation d'un monopoleur faisant face à une seule infection et qui dispose d'un seul antibiotique, en prenant l'infection comme étant en tout temps à l'équilibre biologique $\bar{I}(w, f)$. À l'instant t , le monopoleur réalise un profit, donné par $[P(w, f) - c]f\bar{I}(w, f)$, où $P(w, f) - c$ représente le profit unitaire, $f\bar{I}$ la quantité d'antibiotique vendue et \bar{I} la taille du marché telle que présentée en (2.3). L'objectif intertemporel d'un monopoleur consiste en :

$$V(w, I(w)) = \max_{\{f(t)\}_0^T} \int_0^T e^{-\delta t} [[P(w, f) - c] f \bar{I}(w, f)] dt \quad (2.7)$$

$$\text{s.c. } \dot{w} = (\Delta r - r_f) w(1 - w), w(0) = w_0, w(T) \geq 0$$

Le monopoleur vise la maximisation de son profit intertemporel. Nous conjecturons que le monopoleur préférera maintenir le niveau de l'efficacité de l'antibiotique relativement élevé et la taille de marché relativement importante. Donc, il ne devrait que servir une part f de la taille de marché maximale.

L'Hamiltonien en valeur courante associée au problème de maximisation ci-haut s'écrit comme suit :

$$H(w, f, p) = [P(w, f) - c]f\bar{I}(w, f) + \lambda[(\Delta r - r_f f)w(1 - w)]$$

Pour une solution intérieure $0 < f < 1$, les conditions nécessaires à la maximisation du profit intertemporel, sont :

$$\frac{\partial H}{\partial f} = 0 \quad (2.8)$$

$$-\frac{\partial H}{\partial w} = \dot{\lambda} - \delta\lambda \quad (2.9)$$

$$\frac{\partial H}{\partial \lambda} = \dot{w} \quad (2.10)$$

En remplaçant les expressions algébriques dans l'équation (2.8), on obtient :

$$P(f, w) \left[\bar{I}(f, w) + f \frac{\partial \bar{I}}{\partial f} \right] + \frac{\partial P}{\partial f} f \bar{I}(f, w) = c \left[\bar{I}(f, w) + f \frac{\partial \bar{I}}{\partial f} \right] + \lambda [r_f w(1 - w)] \quad (2.11)$$

La première condition nécessaire pour un optimum (2.11) est la condition d'efficacité statique. Afin de maximiser son profit à chaque instant, le monopoleur fera en sorte d'égaliser son revenu marginal $P(f, w) [\bar{I}(f, w) + f \frac{\partial \bar{I}}{\partial f}] + \frac{\partial P}{\partial f} f \bar{I}(f, w)$ et son coût marginal $c[\bar{I}(f, w) + f \frac{\partial \bar{I}}{\partial f}]$, auquel on ajoute le coût d'opportunité de l'utilisation de la ressource $\lambda[r_f w(1 - w)]$, pour ainsi fixer la quantité d'antibiotique qu'il offrira sur le marché. Nous conjecturons que la valeur implicite de la ressource $\lambda > 0$ et que l'efficacité de l'antibiotique représente, ainsi, une ressource qui a effectivement de la valeur pour le monopoleur. De façon standard, le monopoleur offrira une quantité d'antibiotique telle que la demande est dans la partie élastique $\varepsilon > 1$, c'est-à-dire que l'augmentation marginale de la part f d'antibiotique produit par le monopoleur aura un effet négatif d'autant plus important sur le prix que la dite augmentation en f . Le prix est fixé en fonction de cette quantité maximisant le profit de la firme et de la demande du marché.

Le monopoleur supporte le coût marginal de production de l'antibiotique qui dépend de la taille du marché $c[\bar{I}(f, w) + f \frac{\partial \bar{I}}{\partial f}]$. Ce coût comporte deux effets distincts et inverses dont le monopoleur doit tenir compte. D'une part, le coût de production marginal est positivement corrélé avec la taille de la population infectieuse. Cet effet provient directement de la taille de la demande pour l'antibiotique à laquelle fait face le monopoleur. L'autre effet est celui provenant de l'expression $f \frac{\partial \bar{I}}{\partial f}$ tel que présenté préalablement. Lorsque $w = 1$, $\dot{w} = 0$, l'antibiotique est parfaitement efficace pour traiter l'infection,

et l'efficacité du dit antibiotique ne connaîtra pas de variation à travers le temps. Si $w = 0$, $\dot{w} = 0$ et l'antibiotique est parfaitement inefficace pour traiter l'infection et cette situation ne subira aucun changement, puisque l'efficacité de variera pas. Ainsi, dans l'un et l'autre des cas particuliers où $w = 0$ et $w = 1$ le monopoleur ne peut pas influencer l'évolution de l'efficacité de la ressource et donc, il n'encourt aucun coût d'opportunité, puisque $\lambda[r_f w(1 - w)] = 0$.

Le monopoleur doit judicieusement choisir la part f de la demande qu'il souhaite servir sur le marché. En effet, si le monopoleur maintient $f < \frac{\Delta r}{r_f}$, alors l'efficacité de l'antibiotique augmente à travers le temps et ce jusqu'à atteindre son niveau maximum. Toutefois le rythme d'augmentation diminuera plus le niveau d'efficacité est près de son niveau maximum. L'infection, pour sa part, atteindra un équilibre de long terme où le niveau d'infection est relativement élevé. Lorsque $f > \frac{\Delta r}{r_f}$ la taille du marché diminue à travers le temps et l'efficacité de l'antibiotique diminue. Toutefois le rythme de décroissance est de moins en moins important. Cette situation fera en sorte que l'efficacité de l'antibiotique va tendre vers son niveau minimum. Étant donné la non-négativité des coûts de production, le niveau d'équilibre de w y sera relativement bas. Le cas spécial où $f = \frac{\Delta r}{r_f}$, l'efficacité se renouvelle exactement au même rythme que son utilisation et donc, celle-ci demeure constante. Dans ce cas précis, l'infection est à un équilibre stable de long terme.

De façon similaire, on peut aussi manipuler la condition d'efficacité dynamique (2.9) de façon à obtenir :

$$\delta\lambda - \dot{\lambda} = P(f, w) f \frac{\partial \bar{I}}{\partial w} + \frac{\partial P}{\partial w} f \bar{I}(f, w) - c f \frac{\partial \bar{I}}{\partial w} + \lambda[(\Delta r - r_f f)(1 - 2w)] \quad (2.12)$$

Cette seconde condition nécessaire pour un optimum (2.12) est la condition d'efficacité dynamique. Afin de maximiser son profit intertemporel, le monopoleur doit tenir compte des coûts financiers nets liés au fait de "détenir" la ressource mais aussi des bénéfices nets des coûts de détenir cette même ressource. Du côté des coûts financiers nets, le monopoleur renonce à vendre marginalement plus d'antibiotique lui rapportant un montant qu'il pourrait investir dans un placement sans risque ayant un rendement δ . Toutefois, ce faisant, il prévoit bénéficier de l'éventuelle plus value que la ressource obtiendra au cours du même instant, dans la mesure que $\dot{\lambda} > 0$. Lorsque $\dot{\lambda} < 0$, nous observons alors que le coût financier de détenir la ressource augmente. Ainsi, le monopoleur préférera vendre une plus grande quantité d'antibiotique. Ce faisant, il pourra investir les recettes de la ventes dans un placement sans risque lui rapportant $\delta\lambda$.

Du côté des bénéfices (nets des coûts) de détenir la ressource, nous pouvons remanier l'expression afin d'obtenir trois effets distincts :

$$[P(f, w) - c] f \frac{\partial \bar{I}}{\partial w} + \frac{\partial P}{\partial w} f \bar{I}(f, w) + \lambda[(\Delta r - r_f f)(1 - 2w)]$$

Le premier effet est celui associé à la taille de marché en fonction de la qualité de l'antibiotique $[P(f, w) - c] f \frac{\partial \bar{I}}{\partial w}$. D'une part nous avons le profit unitaire de la firme $[P(f, w) - c] > 0$, car le monopoleur agit dans la partie élastique de la demande et donc le prix qu'il reçoit pour chaque antibiotique est plus élevé que son coût de production. D'autre part, nous avons l'expression $\frac{\partial \bar{I}}{\partial w}$ qui représente la variation de la taille du marché à laquelle le monopoleur peut vendre son antibiotique en fonction de la qualité de celui-ci. D'abord, si $f < \frac{\Delta r}{r_f}$, alors le premier élément s'avère être un bénéfice, puisque $\dot{w} > 0$ et $\frac{\partial \bar{I}}{\partial w} > 0$. Le cas contraire où $f > \frac{\Delta r}{r_f}$, nous avons alors que le premier élément s'avère être un coût, puisque $\dot{w} < 0$ et $\frac{\partial \bar{I}}{\partial w} < 0$.

Le second effet est celui associé à la volonté à payer des consommateurs pour acquérir l'antibiotique en fonction de la qualité de ce dernier $\frac{\partial P}{\partial w} f \bar{I}(f, w)$. La variation du prix est positivement corrélée avec la variation de l'efficacité de l'antibiotique. Comme la qualité du produit est nécessairement non-négatif $w \geq 0$, alors $\frac{\partial P}{\partial w} \geq 0$. Ainsi, pour toute taille de marché non nulle, le deuxième élément de l'expression est un bénéfice pour le monopoleur.

De plus, du côté du bénéfice net de détenir l'efficacité de l'antibiotique, nous avons l'expression : $\lambda[(\Delta r - r_f f)(1 - 2w)]$. Étant donné que $(\Delta r - r_f f)(1 - 2w) = \frac{\partial \dot{w}}{\partial w}$, alors ce dernier élément correspond à l'effet stock de la contrainte d'efficacité dynamique qui est valorisé par la valeur implicite de la ressource λ . Comme nous l'avons supposé préalablement, $\lambda > 0$. L'effet stock peut affecter les bénéfices de trois façons possibles. Le premier survient lorsque $f < \frac{\Delta r}{r_f}$, et donc que $\dot{w} > 0$. Dans ce cas, si $w < 1/2$, alors $\frac{\partial \dot{w}}{\partial w} > 0$ et implique qu'une augmentation marginale de w tend à accroître d'avantage la régénération de w . Dans ce cas, le troisième élément correspond à un bénéfice. Si $w > 1/2$, alors une augmentation marginale de w tend à ralentir la régénération de w . Dans ce cas, le troisième élément correspond à un coût de détenir la ressource.

Le second effet stock possible survient lorsque $f > \frac{\Delta r}{r_f}$ et donc que $\dot{w} < 0$. Dans ce cas, si $w < 1/2$, alors $\frac{\partial \dot{w}}{\partial w} < 0$ et implique qu'une réduction marginale de w tend à diminuer d'avantage la régénération de w . Ce cas correspond à un coût de détenir la ressource. Si au contraire $w > 1/2$, alors $\frac{\partial \dot{w}}{\partial w} > 0$ et implique qu'une diminution marginale de w tend à améliorer la régénération de w . Ce cas correspond alors à un bénéfice de détenir la ressource.

Le troisième effet stock possible survient lorsque $f = \frac{\Delta r}{r_f}$ et donc que $\dot{w} = 0$. Dans ce cas, $\frac{\partial \dot{w}}{\partial w} = 0$ peu importe le niveau d'efficacité de la ressource w . Ainsi, ce cas correspond à un bénéfice nul et donc seuls les deux premiers éléments peuvent influencer les bénéfices nets des coûts de détenir la ressource.

Pour ce qui est de la condition nécessaire pour un optimum (2.10), elle correspond à la loi de mouvement de l'efficacité de l'antibiotique à travers le temps, aussi appelée contrainte de réalisabilité.

En ce qui concerne les conditions de transversalité elles s'écrivent de la façon suivante :

$$\lambda(T^m) \geq 0, w(T^m) \geq 0 \quad \text{et} \quad \lambda(T^m)w(T^m) = 0 \quad (2.13)$$

$$T^m \leq T, H(T^m) \geq 0 \quad \text{et} \quad (T - T^m)H(T^m) = 0 \quad (2.14)$$

La première condition de transversalité (2.13) assure la non-négativité de w , qui peut être librement choisi. Ainsi, à l'échéance du brevet T , soit l'efficacité de la ressource est nulle, soit la valeur qu'accorde le monopoleur à cette efficacité est nulle. Généralement, il est possible d'exclure le cas où $w(T^m) = 0$ puisque cette situation représente l'utilisation complète de toute l'efficacité de la ressource avant la fin du brevet. Or, cette situation n'est généralement pas observé pour deux raisons. Premièrement, le monopoleur arrêtera d'utiliser la ressource dès que les coûts marginaux de production de l'antibiotique dépassent les bénéfices marginaux qu'il peut espérer en retirer. Dès lors, un coût de production positif rend impossible l'utilisation complète de la ressource.

Deuxièmement, le monopoleur souhaite maximiser son profit en fonction de la demande à laquelle il fait face. Étant donné que la demande est positivement corélée avec l'efficacité de la ressource, alors le monopoleur devrait souhaiter maintenir l'efficacité de la ressource suffisamment élevée pour ainsi pouvoir maximiser son profit. Ainsi, généralement c'est plutôt $\lambda(T^m) = 0$ et donc, que le monopoleur n'accorde plus de valeur au bassin d'efficacité de l'antibiotique au temps T^m . Car dès que $T > T^m$, le monopoleur fournit l'antibiotique sur le marché générique où le bassin d'efficacité de la ressource est en libre accès, c'est-à-dire, toute firme voulant produire l'antibiotique a accès à la ressource, où les profits sont égaux à zéro pour tout les participants. L'intuition derrière ce résultat est que tous les producteurs veulent maximiser leurs profits individuels sans égard à la conservation de l'efficacité de la ressource, qui est en libre accès. Ainsi, chacun souhaitera produire l'antibiotique jusqu'à ce que les coûts moyens de production soient égaux à leurs recettes moyennes et donc le niveau de profit pour chacune des firmes est de zéro.

La seconde condition de transversalité (2.14) permet de caractériser deux solutions distinctes. Le monopoleur détient un brevet d'une durée (T) dont il pourrait bénéficier au complet $T^m = T$ ou il pourrait décider d'abandonner le brevet avant son échéance $T^m < T$. Dans le premier cas $T^m = T$, la condition (2.14) nous indique que possiblement $H(T^m = T) > 0$, c'est-à-dire que le monopoleur aurait souhaité poursuivre l'exploitation de l'antibiotique seul.

Dans le second cas $T^m < T$, nous avons que $H(T^m) = 0$, ce qui signifie que le monopoleur n'utilise pas tout le temps qui lui est alloué par le brevet, donc, il n'accorde plus de valeur à son pouvoir de monopole. Ainsi, le monopoleur est indifférent entre produire l'antibiotique seul et produire l'antibiotique sur le marché générique. Pour que le monopoleur soit indifférent, il faut que les caractéristiques du marché générique soient présentes malgré la protection du brevet. Ainsi, le monopoleur doit retirer un profit nul, ce qui est causé par la valeur implicite de l'efficacité de la ressource nulle $\lambda(T^m) = 0$. Il existe aussi le cas où $T^m = T$ et que $H(T^m) = 0$. Ce cas est particulier et représente le cas où le brevet

vient à échéance exactement au moment où le monopoleur n'accorde plus de valeur à son pouvoir de monopoleur.

Afin d'établir de façon concrète la stratégie de production du monopoleur, nous proposons un certain nombre de simulations qui auront pour but de fournir une représentation graphique de la solution du point de vue du monopoleur.

Chapitre 3

Simulation du modèle

La section qui suit propose des simulations numériques faites sur le logiciel Excel, grâce à l’outil *Excel solver*. Nous portons, dans cette section, une attention particulière à la variable λ . Dans le modèle que nous avons préalablement développé, λ correspond à la valeur dite intrinsèque de la ressource. Ce coût d’opportunité dictera la stratégie optimale de production d’antibiotique du monopoleur tout au long de la durée de vie du brevet qu’il détient. Afin de mesurer la valeur de la ressource, le monopoleur doit tenir compte des effets préalablement vus dans la section 3.2.2. Parmi ces différents effets, nous mettrons l’emphase sur ceux reliés à la variable d’état de la ressource w et de la variable de contrôle du monopoleur, soit la part du marché qu’il voudra bien servir, f . Pour ce faire, nous proposons la calibration suivante et effectuons par la suite des dynamiques comparatives pour tester la robustesse des résultats.

Paramètre	Définition	Valeur de base
r_w	Taux de rémission naturelle à l’infection susceptible	0.2
r_r	Taux de rémission naturelle à l’infection résistante	0.25
Δr	fitness cost	0.05
β	taux de transmission	0.3
r_f	taux de rémission due à l’antibiotique	0.2
w_0	taux d’efficacité de l’antibiotique initialement	0.8
I_0	niveau d’infection initial	0.6
δ	taux d’escompte	0.05

Note :Le paramètre I_0 est mesuré avec les valeurs des paramètres ci-haut et $r_f = 0.2$

TABLE 3.1 – Table de paramètre du modèle

3.1 Monopoleur myope versus au monopoleur non myope

Nous analysons ici deux types de monopoleur : le monopoleur myope et le monopoleur non myope. Dans les deux cas, nous supposons que le monopoleur possède un brevet qui viendra à échéance en

$T = 20$. Un monopoleur myope est caractérisé par le fait qu'il ne tient pas compte de la valorisation future de son antibiotique lorsqu'il prend une décision de production aujourd'hui, alors que le monopoleur non-myope tiendra compte de cette valorisation future. La première simulation que nous présentons compare les deux types de monopoleurs.

Comme nous l'avons mentionné, le monopoleur myope produit une quantité d'antibiotique plus importante que s'il était non myope. Rappelons-nous que le monopoleur myope souhaite maximiser son profit à chacune des périodes, et ce, au détriment de la maximisation du profit intertemporelle. Puisque le monopoleur myope ne tient pas compte de la valorisation future de son antibiotique, celui-ci fait donc face à un coût d'opportunité de production moins important que dans le cas d'un monopoleur non-myope. La théorie est corroborée par les résultats obtenus grâce à la simulation dans la figure (3.1) par l'écart de production que nous observons sur la majeure partie de la vie du brevet. Toutefois, nous pouvons aussi y voir qu'à la fin du brevet, un monopoleur non myope aura une politique de production qui s'approche de celle préconisée par le monopoleur myope. Afin de comprendre la raison pour laquelle le monopoleur change sa politique de production, nous représentons à la Figure (3.2) la valeur implicite de la ressource.

Nous y observons que le monopoleur non myope associe une valeur positive à conserver la ressource alors que le monopoleur myope n'en accorde pas. La raison justifiant une valorisation nulle de la ressource à la dernière période du brevet provient des conditions de transversalité telles que présentées dans la section 3.2.2, alors que la valorisation positive s'explique par deux effets. Ces effets, w et $I(w, f)$, sont illustrés dans la Figure (3.3). Le premier est celui de la volonté à payer des consommateurs pour un antibiotique efficace. Comme le monopoleur non myope souhaite conserver un niveau d'efficacité de l'antibiotique élevé, il produira une quantité moindre ce qui aura comme effet de maintenir le prix de vente de l'antibiotique plus élevé. Le second effet, est associé à la taille de marché pour l'antibiotique. En étudiant la figure (3.3) nous remarquons que, $w_0 = 0,5$, et que la taille de marché est la quantité de gens infectés par la bactérie $\bar{I}(w, f) = \frac{\beta N - r_r + w(\Delta r - r_f f)}{\beta}$. Nous pouvons remarquer que le niveau d'infection est plus élevé dans le cas du monopoleur non myope que pour le monopoleur myope, mais que ce niveau y est décroissant, alors qu'il est croissant pour le monopoleur myope. Nous avons pour le monopoleur non myope que f est croissant alors que w est décroissant sur l'ensemble de la durée de vie du brevet. Ainsi, la taille du marché observée par un monopoleur non myope varie en fonction de $\frac{w(\Delta r - r_f f)}{\beta}$. Pour une variation négative de w , il faut que $(\Delta r - r_f f) < 0$ pour observer une variation positive de la taille de marché, ce qui n'est pas le cas. En effet, la variation positive de f dans le temps n'est pas suffisamment importante pour que $(\Delta r - r_f f)$ soit négative. Ainsi, nous observons une taille de marché qui diminue dans le temps due à la variation négative de w .

Comme mentionné préalablement, le monopoleur myope fait face initialement à un niveau d'infection $\bar{I}(w, f)_{myope}$ qui est plus faible que le niveau d'infection $\bar{I}(w, f)_{nonmyope}$. La quantité d'antibiotique produit f est croissante au début du brevet mais devient décroissante lorsque la fin du brevet approche. L'efficacité de l'antibiotique w est décroissant sur l'ensemble de la durée de vie du brevet. Comme la

variation de w est négative et que $(\Delta r - r_f f) < 0$ sur l'ensemble de la durée de vie du brevet, nous observons une hausse de la taille du marché $\bar{I}(w, f)$ pour le monopoleur myope.

3.2 Enjeux de renouvelabilité de la ressource

Nous adressons à présent la politique de fixation de quantité lorsque nous avons une ressource non renouvelable $\Delta r = 0$ comparativement à une ressource renouvelable $\Delta r > 0$ et que le monopoleur est non myope.

Comme nous pouvons le constater dans la figure (3.4), la politique de production d'un monopoleur bénéficiant d'un brevet pour une ressource non renouvelable ressemble beaucoup à celle qu'il aurait s'il possédait un brevet pour un ressource renouvelable. Nous pouvons malgré tout observer qu'à la première période, un monopoleur bénéficiant d'un brevet pour une ressource renouvelable produira plus que dans le cas où la ressource est non renouvelable. La raison justifiant une telle politique de production est que le monopoleur ayant un brevet pour une ressource renouvelable, sait que celle-ci se renouvelle tant que $f < \frac{\Delta r}{r_f}$, ce qui est le cas tout au long du brevet, excepté pour la dernière période. Ainsi, il peut se permettre de produire plus que dans le cas où la ressource est non renouvelable et malgré tout conserver l'efficacité de son antibiotique. Afin de bien comprendre le choix de la politique de production d'un monopoleur lorsque la ressource est renouvelable ou non, il faut bien comprendre l'évolution de la valeur que celui-ci accorde à la ressource pendant la durée de vie du brevet.

Dans les deux cas possibles de la figure (3.5), la valeur implicite de la ressource diminue sur toute la durée de vie du brevet, et ce jusqu'à atteindre une valeur nulle à la dernière période. L'explication provient des conditions de transversalités discutées à la section 3.2.2. Toutefois, la valeur implicite initiale est plus faible dans le cas avec efficacité non renouvelable, comparé au cas où la ressource est renouvelable. Dans le cas où la ressource est non renouvelable, la valeur implicite de la ressource diminue moins rapidement que dans le cas où la ressource est renouvelable. Afin d'expliquer ce phénomène, il nous faut analyser de quelle façon le coût d'opportunité est affecté par la production d'antibiotique.

Comme le monopoleur que nous analysons est dans les deux cas non myope, il subira un coût d'opportunité positif à utiliser son antibiotique aujourd'hui. Deux raisons justifient le coût d'opportunité positif : la perte de qualité de l'antibiotique et la perte de taille de marché. Dans le cas où la ressource est non renouvelable, la perte de qualité de l'antibiotique est systématique. L'utilisation de celui-ci diminue son efficacité comme nous pouvons l'observer grâce à la figure (3.6). Nous pouvons y observer que l'efficacité de l'antibiotique w y est strictement décroissante. Toutefois, le niveau d'infection y est croissant sur toute la période de temps. La raison justifiant la croissance du niveau d'infection provient directement de l'équation $\bar{I}(w, f)$. L'expression $(\Delta r - r_f f)$ est strictement négative dans le cas d'une ressource non renouvelable, puisque $\Delta r = 0$. Ainsi, le fait que w diminue sur toute la période implique que le niveau d'infection augmentera sur cette période, puisque $w(\Delta r - r_f f) > 0$. Ainsi deux effets inverses affectent la valorisation que le monopoleur fait de sa ressource. Comme nous pouvons

l'observer dans la figure (3.5) la valorisation de la ressource est décroissante sur l'ensemble de la période étudiée. Ainsi, la perte d'efficacité est plus importante dans la valorisation du monopoleur que l'augmentation de la taille du marché à laquelle il fait face.

Dans le cas où la ressource est renouvelable, la perte d'efficacité due à la production d'un antibiotique est moindre que dans le cas d'une ressource non renouvelable. La raison justifiant cette affirmation est que le monopoleur peut choisir de produire une faible quantité d'antibiotique ce qui aura pour effet d'augmenter le niveau d'efficacité de celui-ci, dès lors que la quantité produite est inférieure à $\frac{\Delta r}{r_f}$. Nous pouvons observer ce résultat dans la figure (3.6) car la diminution de l'efficacité de l'antibiotique y est moins importante. Toutefois, il subit une perte de taille de marché, ce qui n'est pas observé dans le cas où la ressource est non renouvelable. Comme la ressource est renouvelable, Δr est positif et donc, l'expression $(\Delta r - r_f f)$ n'est pas systématiquement négative. En fait, c'est plutôt le contraire que l'on observe. Comme la part de marché qui est déservie par le monopoleur n'est pas assez élevée, $\Delta r - r_f f > 0$ pour toute la durée de temps observée, et comme la variation de w est légèrement négative, alors la variation de $\bar{I}(w, f)$ est négative. Dans le cas observé du monopoleur profitant d'un brevet pour une ressource renouvelable, les deux effets caractérisant la valorisation de sa ressource sont négatifs sur l'ensemble de la période. De plus, le monopoleur non myope aura une valorisation nulle de sa ressource à la dernière période du brevet. Cette évidence de simulation est expliquée par les conditions de transversalité tel que présenté dans la section 3.2.2, et s'applique autant au cas avec ressource renouvelable que dans le cas avec ressource non renouvelable.

3.3 Dynamique comparative

3.3.1 Le taux de transmission

La première dynamique comparative que nous étudierons est celle associée à une variation du taux de transmission de l'infection.

Comme nous pouvons l'observer grâce à la figure (3.7), une augmentation du taux de transmission de l'infection augmente le taux de production de l'antibiotique. Cette situation est observable grâce à l'écart relativement important entre $f(\beta = 0,3)$ et $f(\beta = 0,5)$. Toutefois, nous observons que cet écart est moins important entre $f(\beta = 0,5)$ et $f(\beta = 0,75)$. Afin de comprendre pourquoi l'écart est observable entre les courbes où les valeurs de β sont les plus faibles, et non observable lorsque les valeurs de β sont plus élevées, il faut regarder la valorisation de la ressource que fait le monopoleur pour chacune des simulations faites.

Comme nous pouvons l'observer grâce à la figure (3.8), la valorisation faite par le monopoleur est plus faible lorsque le taux de transmission est faible que lorsque celui-ci est élevé. Afin de comprendre l'écart entre les différentes valorisations faites par le monopoleur pour chacune des simulations, il faut regarder de quelle façon varie le niveau d'infection $I(w, f) = \frac{\beta N - r_r + w(\Delta r - r_f f)}{\beta}$. Comme nous pouvons

le constater, plus le niveau d'infection est élevé, moins l'expression $-r_r + w(\Delta r - r_f f)$ est important, donc, plus le niveau d'infection s'approche de la valeur maximale N qui représente 100% de la population. Ainsi, plus le niveau d'infection est élevé, plus la taille du marché est importante et donc, le monopoleur, percevant cette importante taille de marché valorise plus fortement l'antibiotique qu'il possède. De plus, lorsque le monopoleur valorise son antibiotique, il tient compte, aussi, du niveau d'efficacité de celui-ci.

Ainsi, il nous faut aussi analyser de quelle façon varie w lorsque le taux de transmission de l'infection augmente. L'équation caractérisant l'évolution du niveau d'efficacité de l'antibiotique est : $\dot{w} = (\Delta r - r_f f)w(1 - w)$. Comme nous pouvons le constater, β n'intervient pas directement dans l'équation, mais l'affecte de façon indirecte par le biais de la stratégie de production f . Comme nous l'avons mentionné préalablement, un faible niveau de transmission réduit le taux de production de l'antibiotique, ce qui fait en sorte que l'efficacité de l'antibiotique est conservée plus longtemps. Ce qui implique que $I(w, f)$ et w affectent de façon inverse la valorisation de l'antibiotique par le monopoleur. Par contre, l'écart observé de w grâce à la figure (3.9) est relativement faible, alors que l'écart observé en $I(w, f)$ entre les différentes simulations est plus important. Ainsi, c'est vraiment la taille du marché importante qui fait en sorte que le monopoleur valorise fortement, ou faiblement son antibiotique.

3.3.2 Le taux de rémission

À présent analysons le cas où le taux de rémission grâce à l'utilisation de l'antibiotique varie.

En observant la figure (3.10), nous pouvons observer que le taux de traitement de l'antibiotique est plus importante, plus le niveau de rémission issue de l'utilisation de l'antibiotique est faible. Comme présenté préalablement, pour que l'efficacité d'un antibiotique renouvelable augmente, il faut que le niveau de production f soit inférieur à $\frac{\Delta r}{r_f}$. Ainsi, plus le niveau de rémission due à l'antibiotique r_f est faible, plus le monopoleur peut se permettre de produire une grande quantité de cet antibiotique sans craindre de réduire considérablement son efficacité. En observant la figure (3.10) nous pouvons remarquer que la théorie y est corroborée. En effet, le monopoleur qui possède un antibiotique qui n'augmente que faiblement le taux de rémission aura un taux de traitement élevé. S'il est en possession d'un antibiotique avec un fort taux de rémission, il réduira le taux de traitement afin de conserver l'efficacité de son antibiotique et donc, augmenter les profits anticipés futurs.

Comme nous pouvons l'observer dans le figure (3.11), la valorisation faite par le monopoleur est positivement corrélée avec le taux de rémission due à l'utilisation de l'antibiotique. Il suffit d'analyser l'effet perte de qualité de l'antibiotique et celui de la perte de taille de marché pour l'expliquer. Lorsque le taux de rémission est bas ($r_f = 0, 1$) nous pouvons observer que la valorisation faite par le monopoleur est la plus faible. Lorsque nous analysons la perte d'efficacité, on obtient en observant le graphique (3.12) que l'efficacité de l'antibiotique, lorsque le taux de rémission est faible, augmente.

D'un point de vue mathématique, il suffit de regarder l'équation de \dot{w} pour s'en assurer. Rappelons nous la dite équation : $\dot{w} = (\Delta r - r_f f)w(1 - w)$. Pour que l'efficacité de l'antibiotique augmente, il nous faut $(\Delta r - r_f f) > 0$, puisque $w(1 - w)$ est strictement positif, en supposant la non négativité de w . Comme le taux de rémission est de 10%, et que le niveau de production est de 27%, alors l'expression $(\Delta r - r_f f)$ est effectivement supérieure à zéro pour un "fitness cost" de 0,05. Ainsi, le niveau d'efficacité augmente sur l'ensemble de la période. Par contre, le fait que l'utilisation de l'antibiotique n'offre que 10% de chances de rémission fait en sorte que les consommateurs sont pessimistes et donc que leur volonté à payer pour un tel antibiotique est faible.

Pour le cas où le taux de rémission est de 100%, nous y observons la plus forte valorisation faite par le monopoleur. D'un point de vue de perte d'efficacité, en observant l'équation pour \dot{w} , nous obtenons que \dot{w} est strictement inférieur à zéro. En effet, bien que $w(1 - w)$ soit strictement positif, l'autre élément de l'équation est strictement négatif pour $r_f = 1$. La figure (3.12) présente bien ce résultat. En observant la courbe $w(r_f = 1)$, nous pouvons constater que l'efficacité de l'antibiotique est décroissante sur l'ensemble de la période. Par contre, le taux de rémission étant très élevé fait en sorte que les consommateurs sont optimistes en ce qui a trait à l'utilisation de l'antibiotique et ceux-ci sont prêts à payer plus cher pour l'acquérir. Afin de comprendre l'écart entre les deux valorisations faites par le monopoleur, nous devons analyser la perte de taille de marché pour chacun des cas.

En ce qui concerne la taille de marché, nous pouvons observer dans la figure (3.12) que le niveau d'infection diminue pour toutes les courbes présentées. Par contre, un taux de rémission faible fera en sorte que la diminution de la taille du marché sera moins importante que lorsque le taux de rémission est élevé. Pour que la taille du marché diminue, il faut que le nombre d'infectés diminue. D'un point de vue mathématique, nous savons que le niveau d'infection est caractérisé par l'équation $\bar{I}(w, f) = \frac{\beta N - r_r + w(\Delta r - r_f f)}{\beta}$. Pour toutes les simulations, exceptée pour celle où $r_f = 0, 1$, nous avons que l'évolution de w est négative, mais que l'évolution de f est positive. Ainsi, il est évident que $\bar{I}(w, f)$ diminue, car les deux variables affectent le niveau d'infection négativement. Par contre, lorsque l'on observe un niveau de rémission bas, $r_f = 0, 1$, nous obtenons que l'évolution de w et f sont positifs. Ainsi, il nous faut savoir laquelle de ces variables affecte le plus fortement l'évolution de $\bar{I}(w, f)$. Lorsque nous évaluons l'évolution de $\bar{I}(w, f)$ sur l'ensemble de la simulation, nous obtenons que $w\Delta r$ contribue à augmenter l'infection de 0,5%, et que $w(-r_f f)$ contribue à diminuer l'infection de 0,8%. Ainsi, nous pouvons voir que l'impact de f sur l'évolution de $\bar{I}(w, f)$ est plus important que celui de w . En somme, dans tous les cas simulés pour une modification du taux de rémission implique une diminution de nombre d'infection dans le temps. Par contre, l'étendue de cette diminution varie selon le taux de rémission, de sorte qu'un taux de rémission élevé diminuera d'avantage le nombre d'infection qu'un taux de rémission bas.

En définitive, la valorisation faite par le monopoleur est dans les quatre cas présentés positive, mais décroissante. Comme nous l'avons ci-haut présenté, la variation de r_f affecte de façon importante la valorisation que fait le monopoleur de son antibiotique. Plus r_f est élevé, plus le monopoleur peut

espérer en retirer un bon prix lors de la vente de son antibiotique. Par contre, lorsque r_f est faible, il le valorise moins fortement, parce que la volonté à payer des consommateurs pour l'antibiotique est moins importante. De plus, dans tous les cas, le monopoleur diminue la valorisation de son antibiotique plus l'échéance du brevet approche. Les conditions de transversalité en sont encore l'explication.

Conclusion

La perte d'efficacité des antibiotiques est un problème auquel nous devons faire face, et ce, plus que jamais. Alexander Flemming nous avait déjà informés de la problématique lors de l'obtention de son prix Nobel. De plus, le 7 avril 2011, la Dre Margaret Chan nous informait de l'ampleur du problème. La perte d'efficacité des antibiotiques provient de l'augmentation de la résistance bactérienne, un phénomène dû à la sélection naturelle. Cette augmentation de la résistance bactérienne cause une diminution des "réservoirs" d'efficacité de traitement, réduisant ainsi la qualité des antibiotiques provenant de ces réservoirs. Pour développer de nouveaux antibiotiques, les firmes pharmaceutiques ont recours au processus de recherche et développement, qui est coûteux et incertain. Plus il y a de "réservoir" d'efficacité qui sont en exploitation, plus ce processus de recherche et développement est coûteux et difficile. Il est donc impératif d'exploiter efficacement ces "réservoirs". Malgré le fait que les épidémiologistes s'intéressent à la problématique de la résistance bactérienne depuis longtemps, l'intérêt des économistes pour cette problématique est récent. Tel que présenté dans la revue de littérature, les conclusions avancées par chacune des deux professions sont bien différentes. La raison est simple, malgré que les deux s'intéressent au niveau d'infection et au niveau des "réservoirs" d'efficacité, les économistes s'intéressent aussi aux facteurs économiques tels que les coûts de production et l'utilité des consommateurs.

Rappelons-nous les trois étapes de la vie d'un antibiotique. Premièrement, il y a la recherche et développement et l'obtention d'un brevet par la firme innovatrice. Deuxièmement, la firme innovatrice profite de son brevet et bénéficie d'un pouvoir de monopoleur. Finalement, le brevet vient à échéance et l'industrie générique reprend la production de l'antibiotique en accès libre. Jusqu'à maintenant, nous avons posé l'hypothèse selon laquelle la firme aurait déjà réussi ses activités de recherche et développement et qu'elle peut donc bénéficier d'un brevet d'exploitation pour son nouvel antibiotique. Le modèle proposé dans ce travail s'inscrit donc dans la deuxième étape de la vie d'un antibiotique. Nous considérons les déterminants de la maximisation du profit d'une firme au cours de l'exploitation de son brevet, suite à la découverte de son nouvel antibiotique. En ce qui concerne la troisième étape de la vie d'un antibiotique, nous en faisons allusion, sans pour autant la formaliser. La firme profitant du brevet d'exploitation pour le nouvel antibiotique tient compte de la fin de son brevet lorsqu'elle prend la décision de produire une part f de la demande du marché. Tel que spécifié par *Herrmann (2009)* dans la revue de littérature, la firme bénéficiant d'un brevet devrait adopter une stratégie de

production hybride entre celle d'un monopoleur myope et celle d'un monopoleur à vie infinie. Ainsi, nous pouvons nous attendre à ce que la firme profitant du brevet agisse de façon non myope au début de son exploitation, mais tende vers la stratégie du monopoleur myope plus l'échéance du brevet approche.

Afin de caractériser l'élément biologique du modèle, nous nous sommes servis de l'analyse de Wilen et Msangi (2003), ainsi que de l'hypothèse proposée par Guttormsen *et al.* (2008). L'analyse de 2003 nous sert à modéliser les lois de mouvement de l'infection et de l'efficacité de l'antibiotique. En ce qui concerne la loi de mouvement de l'efficacité de l'antibiotique, elle correspond à la contrainte biologique restreignant la maximisation du profit du monopoleur. Elle stipule que le monopoleur ne peut pas utiliser le "réservoir" d'efficacité de son antibiotique sans compromettre son efficacité dans le futur, et ainsi, réduire le profit qu'il peut espérer de la vente. En ce qui concerne la loi de mouvement de l'infection, nous avons appliqué l'hypothèse développée par Guttormsen *et al.* qui suppose que la population infectieuse s'ajuste suffisamment rapidement comparativement à sa génétique. Elle peut donc être considérée comme étant à l'équilibre biologique en tout temps. Cette hypothèse nous permet d'analyser l'évolution de l'efficacité de l'antibiotique plus en détail, sans éliminer l'effet de la taille du marché sur la stratégie du monopoleur.

Afin d'analyser la stratégie du monopoleur de façon satisfaisante, nous devons modéliser la demande du marché sur lequel le monopoleur vendra son antibiotique. Pour ce faire, nous avons développé une fonction d'utilité qui tient compte de l'amélioration des probabilités de guérison suite à l'utilisation de l'antibiotique. De cette fonction d'utilité, nous avons développé une demande inverse en supposant l'uniformité de la distribution des agents souhaitant acquérir l'antibiotique.

Nous pouvons voir dans la section 3.2.2 que le monopoleur se doit de satisfaire cinq règles en tout temps afin de maximiser son profit intertemporel. La première règle qu'il se doit de respecter est la condition d'efficacité statique, qui stipule que les coûts marginaux de production doivent être égaux aux revenus marginaux issus de cette production. En plus des coûts classiques, nous avons vu que le monopoleur se doit de tenir compte du coût d'opportunité d'utiliser le "réservoir" d'efficacité. Du côté des bénéfices, il y a le prix de vente classique ainsi que la quantité d'antibiotique vendu, auxquels on ajoute un effet prix en fonction de la quantité vendu.

La seconde condition que le monopoleur se doit de respecter afin de maximiser son profit intertemporel est la condition d'efficacité dynamique. Cette condition stipule que le monopoleur doit tenir compte de l'effet qu'a la vente de l'antibiotique sur son profit futur espéré. D'un côté, nous avons le coût financier net de détenir la ressource. Ce coût financier est scindé en deux éléments distincts. L'un correspond aux gains financiers auxquels renonce le monopoleur puisqu'il a décidé de conserver la ressource plus longtemps. Le monopoleur anticipe alors que sa ressource prendra de la valeur à travers le temps, ce qui correspond au second élément. Du côté des bénéfices nets des coûts de détenir la ressource, le monopoleur doit tenir compte de trois effets distincts. Le premier est celui associé à la

taille du marché en fonction de la qualité. Plus l'antibiotique est efficace, plus les consommateurs vont vouloir l'acquérir, et donc la taille du marché du monopoleur augmentera. Le second effet est celui associé à la volonté à payer des consommateurs. En plus d'augmenter la taille du marché, la qualité de l'antibiotique a un effet sur la volonté à payer des consommateurs. En effet, les consommateurs sont prêts à payer un montant plus élevé pour obtenir plus de chance de guérir d'une infection. Cette réalité est reflétée dans la section caractérisation de la demande par l'équation (2.5). Le dernier effet dont tient compte le monopoleur est celui correspondant à l'effet stock de la contrainte d'efficacité dynamique. Celui-ci impose, dans la maximisation, la loi de mouvement de l'efficacité de traitement de l'antibiotique.

Les deux dernières conditions nécessaires à un optimum dont le monopoleur doit tenir compte sont les règles de transversalités. Celles-ci assurent que le monopoleur choisira une solution qui est possible en fonction de la contrainte de temps attribuée par le brevet.

Afin d'évaluer plus en profondeur les motivations du monopoleur pour choisir la stratégie de production qu'il doit préconiser, nous avons fait appel à la dynamique comparative à des fins d'analyse des variables importantes de modèle. Nous avons donc analysé cette valorisation selon que le monopoleur est myope ou non myope ; qu'il bénéficie d'un réservoir d'efficacité renouvelable ou non ; que le taux de transmission de l'infection est élevé ou faible et que le taux de rémission due à l'utilisation de l'antibiotique est élevé ou pas.

Comme présenté dans la revue de littérature, un monopoleur myope aura une stratégie de production qui ne tient pas compte des profits futurs, mais seulement des profits présents. Le monopoleur non-myope, pour sa part, favorisera la maximisation de son profit intertemporel. La simulation que nous avons faite à la sous-section 3.1, nous confirme que la théorie présentée dans la revue de littérature est bel et bien confirmée. Le monopoleur myope ne valorisera pas la conservation de l'efficacité de son antibiotique. Le monopoleur non myope, lui, valorisera la conservation de l'efficacité de son antibiotique et donc, préconisera une stratégie de production moins importante que celle préconisée dans le cas où il était myope.

Lorsque le réservoir d'efficacité de l'antibiotique est non renouvelable, nous avons pu confirmer que le monopoleur est plus prudent et qu'il préconise une stratégie de production moins importante que s'il fait face à un réservoir d'efficacité renouvelable. De plus, le monopoleur faisant face à un réservoir non renouvelable valorisera moins fortement l'antibiotique que s'il fait face à un réservoir d'efficacité renouvelable. Cette valorisation est faite en tenant compte à la fois de l'efficacité de l'antibiotique, mais aussi de la taille du marché à laquelle fait face le monopoleur. Dans le cas où la ressource est non renouvelable, l'efficacité est strictement décroissante, mais la taille du marché peut augmenter. Dans le cas où la ressource est renouvelable, le monopoleur peut soit conserver l'efficacité de la ressource et du même fait avoir une taille de marché plus importante, ou préconiser une stratégie de production plus importante et diminuer l'efficacité de son antibiotique et de ce fait diminuer la taille du marché.

Lorsque le taux de transmission augmente, nous avons vu que le monopoleur aura tendance à valoriser d'avantage l'antibiotique qu'il détient. Nous avons découvert que la raison expliquant ce phénomène est que la taille du marché est positivement corrélée avec le taux de transmission et donc, que pour un taux de transmission élevé, la taille de marché est élevée. De plus, nous avons vu que l'effet indirect du taux de transmission sur l'efficacité de l'antibiotique est faible, et donc que le monopoleur tiendra peu compte de la diminution de celle-ci lors de l'évaluation de la valeur de son antibiotique.

Le taux de rémission affecte positivement la valorisation de l'antibiotique faite par le monopoleur. En effet, nous avons découvert que lorsque le taux de rémission est faible, le monopoleur aura tendance à opter pour une stratégie de production plus importante. Lorsque le taux de rémission est élevé, alors le monopoleur opte d'avantage pour une stratégie de production relativement basse. Nous avons aussi découvert que le niveau d'infection est dans tous les cas décroissant, mais que dans le cas où le taux de rémission est faible, l'importance de la diminution du niveau d'infection y est plus faible. De plus, un niveau élevé de rémission fait en sorte de diminuer le niveau du réservoir d'efficacité.

En conclusion, notre analyse se veut une tentative de modélisation du comportement d'une firme pharmaceutique lorsqu'elle bénéficie d'un brevet qui viendra à échéance en temps fini. Dans cette optique, nous avons pu démontrer que le monopoleur se doit de respecter un certain nombre de conditions d'arbitrage. Il se doit de faire un arbitrage non trivial entre profit présent et profit futur. Nous avons analysé de quelle façon ce dernier valorise son antibiotique en tenant compte d'un certain nombre de paramètres. Les articles mentionnés dans la revue de littérature nous offrent un premier pas dans la compréhension de cette valorisation, mais ne nous offrent pas de résultat satisfaisant en tenant compte de l'hypothèse développée par Guttormsen *et al.* (2008). Notre analyse est donc un premier pas dans la compréhension du comportement d'un monopoleur sur le long terme.

Annexe

FIGURE 3.1 – Évolution de f selon que le monopoleur est myope ou non myope

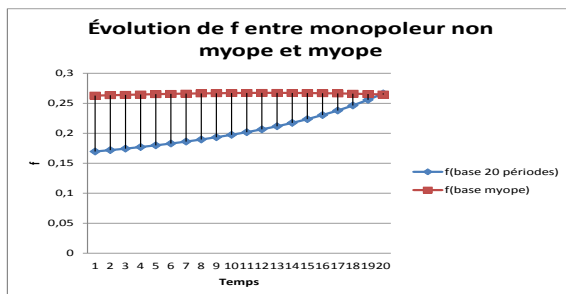


FIGURE 3.2 – Évolution de la valeur implicite de la ressource selon que le monopoleur est myope ou non myope

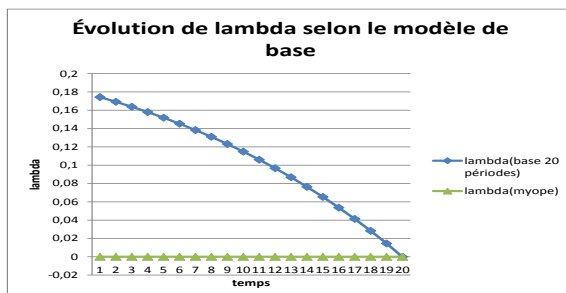


FIGURE 3.3 – Évolution conjointe de l'efficacité de la ressource et du niveau d'infection selon que le monopoleur est myope ou non myope

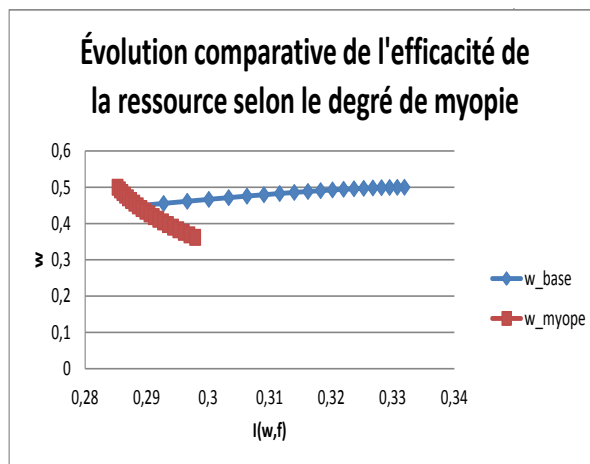


FIGURE 3.4 – Évolution de f selon le niveau de renouvelabilité de la ressource

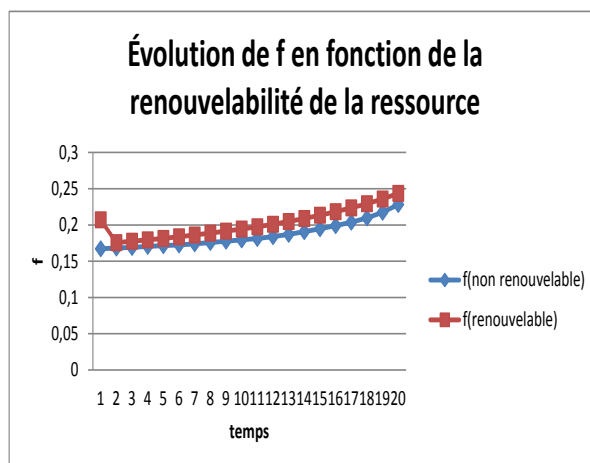


FIGURE 3.5 – Évolution de la valeur implicite de la ressource selon son niveau de renouvelabilité

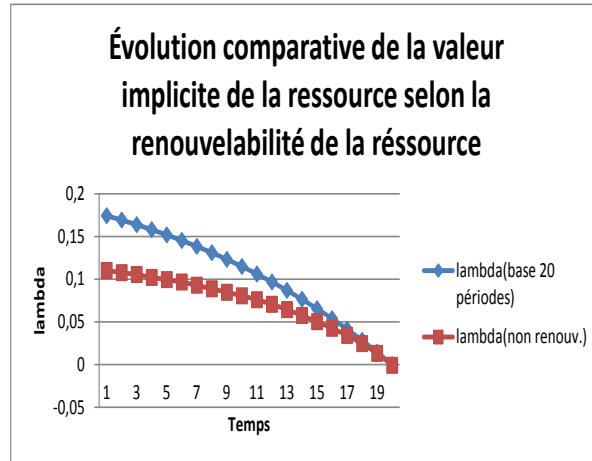


FIGURE 3.6 – Évolution conjointe de l'efficacité de la ressource et du niveau d'infection selon le niveau de renouvelabilité de la ressource

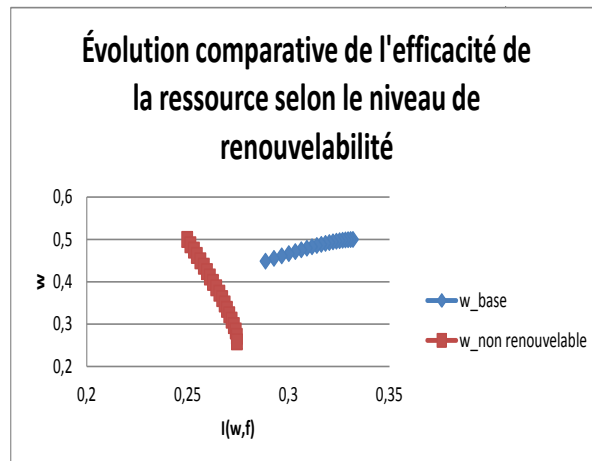


FIGURE 3.7 – Évolution de f selon le niveau de transmission de l'infection

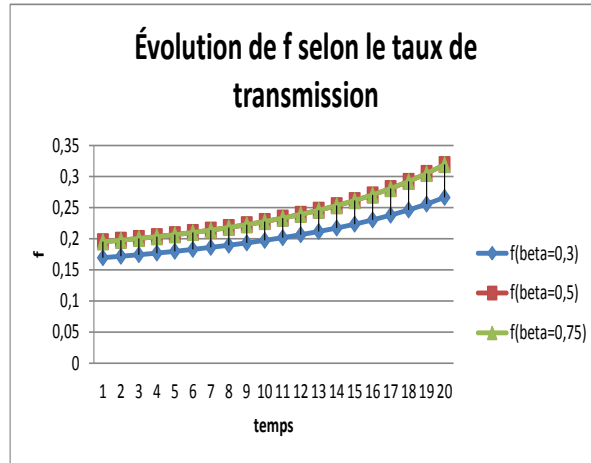


FIGURE 3.8 – Évolution de la valeur implicite de la ressource selon le niveau de transmission de l'infection

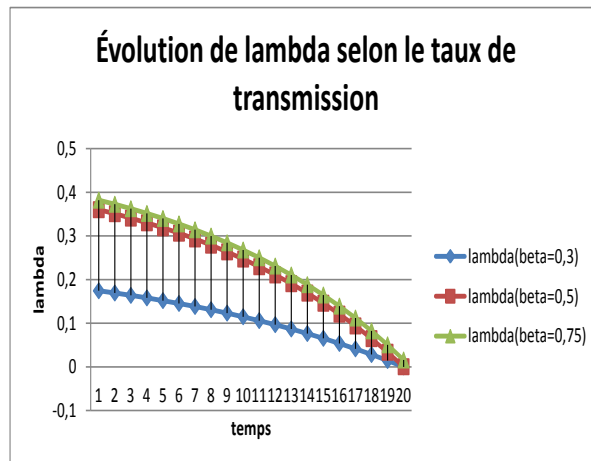


FIGURE 3.9 – Évolution conjointe de l'efficacité de la ressource et du niveau d'infection selon le niveau de transmission de l'infection

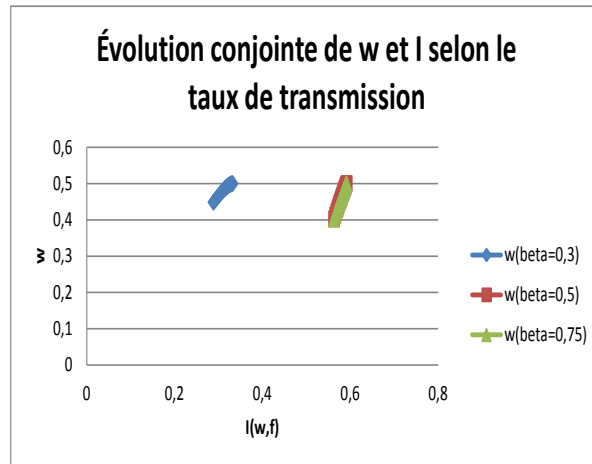


FIGURE 3.10 – Évolution de f selon le taux de rémission issue à l'utilisation de l'antibiotique

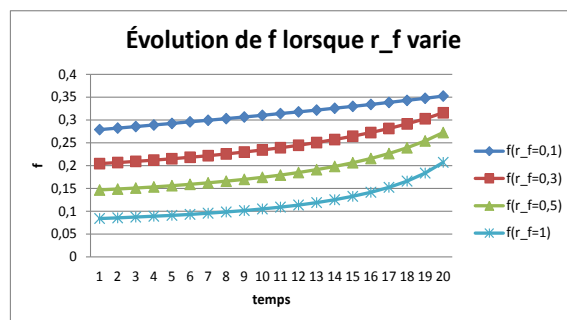


FIGURE 3.11 – Évolution de la valeur implicite de la ressource selon le taux de rémission issue à l'utilisation de l'antibiotique

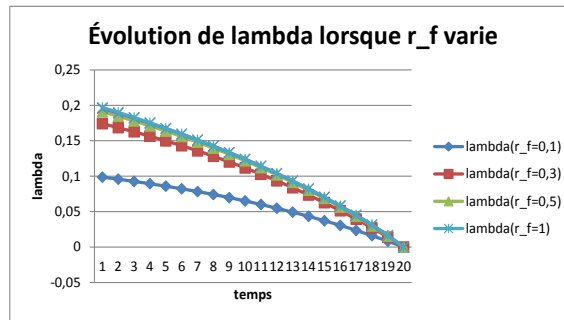
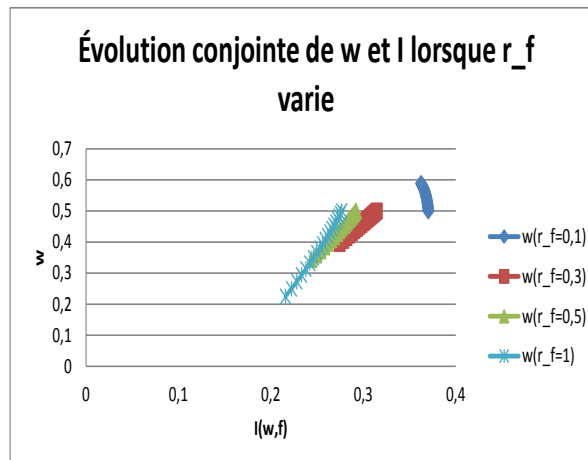


FIGURE 3.12 – Évolution conjointe de l'efficacité de la ressource et du niveau d'infection selon le taux de rémission issue de l'utilisation de l'antibiotique



Bibliographie

Laxminarayan, Ramanan and Brown, Gardner M., Economics of Antibiotic Resistance : A Theory of Optimal Use, *Journal of Environmental Economics and Management*, 2001, 42,p.183 - 206

Guttormsen, Alte G.*et al.*,Optimal Management of Renewable Ressources With Darwinian Selection Induced by Harvesting,*Journal of Environmental Economics and Management*, 2008, 56,p.167 - 179

Herrmann, Markus and Gaudet, Gerard, The Economic Dynamics of Antibiotic Efficacy under Open Access, *Journal of Environmental Economics and Management*, 2009, 57, p.334 - 350,

Herrmann, Markus, Monopoly Pricing of an Antibiotic Subject to Bacterial Resistance, *Journal of Health Economics*, 2010, 29, p.137 - 150

Herrmann, Markus and Laxminarayan, Ramanan , Antibiotic Effectiveness : New Challenges in Natural Resource Management, *Annual Review of Resource Economics*, 2010, 2, p. 4 -14,

Herrmann, Markus and Nkuiya, Bruno and Dussault, Anne-Renee , Innovation and Antibiotic Use within Antibiotic Classes : Market Incentives and Economic Instruments , *Resource and Energy Economics*, 2013, 35, p.582 - 598,

Wilen, James and Msangi, Siwa , Dynamics of Antibiotic Use : Ecological versus Interventionist Strategies to Manage Resistance to Antibiotics, *Battling Resistance to Antibiotics and Pesticides : An Economic Approach. Resources for the Future*, Washington, DC, 2003, p. 17-41