

Université Paris 13
U. F. R. de Sciences Économiques et Gestion
École Doctorale Érasme

THÈSE

Pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université Paris 13

Discipline : Sciences Économiques

Présenté par
CARLA EDIALLA FIGUEIREDO ZAIRE

L'introduction des traitements antirétroviraux de 3^{ème} ligne au Brésil
Contexte, Modalités, Enjeux, Perspectives

Thèse dirigée par Monsieur le Professeur Benjamin CORIAT

Soutenue le 9 juillet 2018

Jury :

M. Benjamin CORIAT, Professeur Emérite, Université Paris 13 (Directeur)

M. Philippe BATIFOULIER, Professeur, Université Paris 13

Mme. Guillemette DE LARQUIER, Professeure, Université de Lille

M. Jean Paul DOMIN, MCF HDR, Université de Champagne-Ardenne (Rapporteur)

M. Matthieu MONTALBAN, MCF HDR, Université de Bordeaux (Rapporteur)

M. Maurice CASSIER, Directeur de Recherche, CNRS

Dédicace : À ceux qui insistent pour consacrer une partie de leur vie à la lutte
contre le Sida.

Remerciements

Tout d'abord, je voudrais exprimer ma profonde gratitude à l'égard de Monsieur le Professeur **Benjamin Coriat**, mon directeur de thèse, qui m'a permis d'intégrer le laboratoire **Centre d'Économie Paris Nord (CEPN)** à **l'Université Paris 13**. Je le remercie tout particulièrement pour sa confiance, son regard méticuleux et ses précieuses remarques qui ont joué un rôle fondamental dans l'amélioration de ce travail de recherche doctoral.

Je remercie également Monsieur le Professeur **Philippe Batifoulier** et le Docteur **Philippe Abecassis**, membres du laboratoire, qui m'ont donné les moyens d'accroître mon savoir.

Je remercie les membres du jury : le Professeur **Philippe Batifoulier** de l'Université Paris 13, mon directeur de recherche le Professeur **Benjamin Coriat**, les rapporteurs de cette thèse Monsieur **Jean Paul Domin** de l'Université de Champagne-Ardenne et Monsieur **Matthieu Montalban** de l'Université de Bordeaux, Madame **Guillemette de Larquier**, Professeure de l'Université de Lille et Monsieur **Maurice Cassier**, Directeur de Recherche au CNRS, qui m'ont fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury.

Je suis redevable à **l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites Virales (ANRS)** pour m'avoir accordé une bourse pré-doctorale indispensable à la réalisation de mon doctorat.

Je remercie **l'Economics of Innovation Research Group (GEI)** de **l'Université Fédérale de Rio de Janeiro** de m'avoir accueillie à Rio. Ce cadre m'a mise en confiance et m'a permis d'effectuer mon travail de terrain. Je remercie Madame le Professeur **Lia Hasenclever** pour sa confiance et sa disponibilité, et avec qui j'ai partagé de grands moments que je garderai dans mon cœur. Avec Madame le Professeur **Julia Paranhos**, vous m'avez dès ma Licence inspirée, et notre collaboration est désormais un champ ouvert.

Je remercie toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail, notamment pour la collecte des données : les professionnels de santé et les patients de **l'Hospital Universitário Clementino Fraga Filho** ; les chercheurs de **Núcleo de Assistência Farmacêutica** de la **Fiocruz** et le **Ministère de la Santé** à travers le **Département des Maladies Sexuellement Transmissibles, du Sida et des Hépatites Virales (DDAHV)**.

Je remercie Monsieur le Professeur **Eliezer Barreiro** d'avoir partagé son travail au sein du **Laboratory of Evaluation and Synthesis of Bioactive Substances (LASSBio)** et de m'avoir présenté le Docteur **Tiago Fernandes Silva** qui m'a apporté son aide sur les questions de chimie.

Je remercie Madame le Professeur **Carla Jorge Machado** de l'**Université Fédérale de Minas Gerais** qui a pris le temps de m'aider pour analyser les données de mon travail de terrain.

Je remercie également mon amie **Claudia Dias** pour toutes ses suggestions et les corrections apportées à ma thèse de doctorat, mais aussi pour ses encouragements ; démarches précieuses pour avancer dans mon travail de recherche, et rester concentrée, d'autant plus qu'il me semblait parfois que le temps viendrait à me manquer.

Je remercie également Madame **Magali Toro** pour sa précision et sa rigueur dans la relecture et correction finale de ce travail.

Je remercie **Dokters van de Wereld** (Médecins du Monde) pour m'avoir donné l'opportunité de connaître le milieu des organisations de la société civile, tout particulièrement pendant la phase finale de ma thèse : le contact humain m'a donné un nouveau souffle.

Enfin, je voudrais remercier mes parents, **Daisy** et **Carlos**, mon frère **Felipe**, mon mari **Rui**, ma belle-sœur **Dina** et mes enfants **Pierre-Philippe**, **Sophie** et **Louise** pour avoir respecté mes décisions, avoir compris que je devais parfois m'absenter, mais aussi pour m'avoir soutenue dans des moments difficiles.

Muito obrigada! Merci beaucoup ! Hartelijk bedankt!

Table des matières

Liste des Figures	9
Liste des Tableaux.....	11
Liste des Sigles	12
Résumé	15
Abstract.....	16
Resumo estendido.....	18
Introduction Générale.....	21
Première partie - Le Sida au Brésil : caractéristiques de l'épidémie et contexte institutionnel de sa prise en charge.....	25
Chapitre 1 – L'épidémie du Sida et le système de santé publique au Brésil.....	29
Section I. Les grands traits de l'épidémie.....	29
Section II. Les modes de prise en charge	40
1. Le cadre légal du Système Unique de Santé (SUS).....	40
2. L'obstacle de la propriété intellectuelle (les ADPIC et la Loi 1997 « Pipeline »)	47
Section III. Les stratégies internationales de l'industrie pharmaceutique et leur signification pour la 3 ^{ème} ligne.....	60
1. La stratégie de différenciation et l'extension des combinaisons à dose fixe	60
2. Les Partenariats.....	62
3. La globalisation des essais cliniques et sa diffusion au Brésil.....	64
Conclusion.....	68
Chapitre 2 - L'accès aux soins : recommandations thérapeutiques et politique d'acquisition des médicaments.....	71
Section I. Les protocoles thérapeutiques pour le traitement du VIH.....	72
1. Les médicaments composants la 1 ^{ière} ligne : bénéfiques et effets attendus.....	76
2. La 2 ^{ème} ligne.....	79
3. La question des maladies opportunistes et des co-infections.....	82
Section II. Les politiques d'acquisition des médicaments.....	84
1. La production locale de génériques	84
2. Les acquisitions sur le marché international.....	90
3. Le recours à la licence obligatoire. Le cas de l'Éfavirenz et ses enseignements.....	94
Conclusion.....	101

Deuxième partie - L'introduction d'une 3^{ème} ligne de traitement antirétroviral au Brésil : modalités et enjeux..... 103

Chapitre 3 - L'évolution des traitements et la question de la 3^{ème} ligne..... 107

Section I. La nouvelle génération d'ARV et les conditions de sa prescription.....	107
1. Les ARV de 3 ^{ème} ligne au Brésil : nature et implication.....	108
2. L'administration des ARV de 3 ^{ème} ligne : une comparaison France/Brésil.....	111
Section II. La 3 ^{ème} ligne au Brésil et sa montée en puissance	116
1. Place relative de la 3 ^{ème} ligne.....	116
2. Condition d'enregistrement et de mise en marché.....	119
Section III. Les politiques d'acquisition des médicaments de 3 ^{ème} ligne	122
1. Les coûts de la 3 ^{ème} ligne	122
A) Données sur les prix d'acquisition des ARV composant la 3 ^{ème} ligne	124
B) Vue d'ensemble sur la composition et le coût relatif de la 3 ^{ème} ligne.....	138
2. Promesses et limites de la politique des PDP pour la production d'ARV locaux.....	151
Conclusion.....	161

Chapitre 4 - Du côté des patients : une étude de cas sur l'observance et ses enseignements 163

Section I. La prise en charge à l'HUCFF et la méthodologie de recherche	164
1. Présentation de l'hôpital où l'enquête a été conduite	164
2. Objet et Méthodologie(s) suivies	167
Section II. Profil sociodémographique des patients	178
Section III. La précarité et la citoyenneté.....	182
Section IV. Les caractéristiques cliniques.....	189
Section V. Enseignements complémentaires provenant des interviews conduits auprès des professionnels de santé	200
Conclusion.....	204

Conclusion Générale 207

Références bibliographiques 213

Annexes 229

1. Les antirétroviraux disponibles au Brésil selon la classe thérapeutique	229
2. Les antirétroviraux disponibles au Brésil, lieu de production et statut du brevet.	230
3. Les tests qui, selon ce travail, n'ont pas de corrélation avec l'observance du patient ...	232
4. Les défis des adolescents.....	251

Liste des Figures

Figure 1 - Graphique 90-90-90 sur le nombre de patients multipliés par mille au Brésil en 2015	38
Figure 2 - Recherche clinique des médicaments de 3 ^{ème} ligne au Brésil, selon le sponsor officiel	66
Figure 3 – Recommandations de la première ligne de traitement antirétroviral	76
Figure 4 - Laboratoires publics brésiliens	85
Figure 5 – Gestion de l'échec virologique au Brésil	113
Figure 6 - Nombre de patients en TARV (2006-2015)	116
Figure 7 - Nombre de patients en TARV, selon la ligne de traitement (2006-2014).....	118
Figure 8 – Diagramme de dispersion pour les prix et les quantités de Darunavir	125
Figure 9 – Diagramme de dispersion pour les prix et les quantités de l'Enfuvirtide	128
Figure 10 – Diagramme de dispersion pour les prix et les quantités de Raltegravir.....	130
Figure 11 – Diagramme de dispersion pour les prix et les quantités de l'Etravirine.....	131
Figure 12 – Diagramme de dispersion pour les prix et les quantités de Tipranavir capsule..	133
Figure 13 – Diagramme de dispersion pour les prix et les quantités de Tipranavir solution orale.....	134
Figure 14 – Diagramme de dispersion pour les prix et les quantités de Maraviroc 150 mg..	137
Figure 15 – Diagramme de dispersion pour les prix et les quantités de Maraviroc 300 mg..	138
Figure 16 – Pourcentages relatifs de chacun des médicament acquis entre 2005 à 2014.	139
Figure 17 - Les dépenses annuelles de chaque médicament en coûts absolus	140
Figure 18 - Antirétroviraux les plus coûteux pour les années 2012-2014	143
Figure 19 – Tendence croissante pour les coûts des antirétroviraux.....	144
Figure 20 – Diagramme de dispersion Coût ARV total X Coût 3 ^{ème} ligne (2004-2014).....	145
Figure 21 – Diagramme de dispersion Coût ARV total X Coût 3 ^{ème} ligne (2010-2014).....	145
Figure 22- Coût annuel pour les médicaments de 3 ^{ème} ligne et pour le total des antirétroviraux (2004-2014).....	146
Figure 23 – Participation des dépenses de chaque ligne de traitement	147
Figure 24- Croissance du PIB brésilien et Coût des ARV (Source PIB : BCB, 2016).....	151
Figure 25 – Voie chimique pour la synthèse du Raltegravir selon le brevet original	158
Figure 26 - Voie chimique pour la production du sel de Raltegravir.....	159
Figure 27 - Processus de couplage entre les intermédiaires-clés pour l'obtention du Darunavir	160
Figure 28 – Diagramme des flux d'informations des médicaments (en pointillés) et distribution des médicaments aux patients (en ligne continue).....	166
Figure 29 – Organisation de l'analyse des données	169
Figure 30 - Type d'observance sur un échantillon de 145 patients sous traitement de 3 ^{ème} ligne	170
Figure 31 – Histogramme pour les intervalles de jours	172
Figure 32 - Sélection de dossiers pour la recherche qualitative	174
Figure 33 – Graphique comparant les observances selon le médecin (dossier médical) avant et après la 3 ^{ème} ligne, selon les données de la pharmacie.....	176
Figure 34- Graphique comparant le sexe et l'observance	179
Figure 35 - Graphique comparant la religion et l'observance.....	180
Figure 36 - Observance et niveau de scolarité	180
Figure 37 - Absences au rendez-vous de soins et observance avant 2012.....	181
Figure 38 - Absences au rendez-vous de soins et observance à partir de 2012	182
Figure 39 - Logement et observance	184
Figure 40 – Graphique par secteur pour les revenus	184
Figure 41 - Revenu et l'observance	185
Figure 42 – Problèmes financiers et dossier social	186

Figure 43 - Problèmes financiers et observance.....	187
Figure 44 - Observance et participation du système social.....	188
Figure 45 - Temps de vie avec le VIH et l'observance.....	192
Figure 46 - Découverte de la maladie.....	192
Figure 47 - Mode de transmission.....	193
Figure 48 - Problèmes psychologiques chez les patients observés.....	194
Figure 49 - Observance et problèmes psychologiques.....	195
Figure 50 - Maladie chronique avant le VIH.....	195
Figure 51 - Observance et maladie chronique avant le VIH.....	196
Figure 52 – Antirétroviraux de 3 ^{ème} ligne distribués aux patients de l'échantillon.....	197
Figure 53 – Charge virale et nombre de patients de l'échantillon.....	198
Figure 54 – Cellules CD4 et nombre de patients de l'échantillon.....	199
Figure 55 - Graphique en comparant la préférence sexuelle et l'observance.....	233
Figure 56 – L'histogramme selon les intervalles d'âge.....	234
Figure 57 – Graphique comparant l'âge et l'observance.....	234
Figure 58 – Graphique comparant la couleur de la peau et l'observance.....	235
Figure 59 – Graphique comparant le lieu de naissance et l'observance.....	236
Figure 60 – Carte de l'État de Rio de Janeiro et la ville de Rio de Janeiro en vert.....	237
Figure 61 – Carte de la ville de Rio de Janeiro.....	238
Figure 62 – Histogramme pour les intervalles de la distance en kilomètres.....	239
Figure 63 - Graphique de comparaison entre l'observance et la distance en kilomètres.....	241
Figure 64 – Graphique comparant la convivialité quotidienne et l'observance.....	242
Figure 65 – Graphique de l'observance et la présence d'un partenaire régulier.....	243
Figure 66 – Graphique comparant le statut matrimonial et l'observance.....	245
Figure 67 - Observance et années de suivi à l'HUCFF en pourcentage.....	247
Figure 68 - Observance et années de suivi à l'HUCFF.....	247
Figure 69 - Observance et dépendance au tabac.....	248
Figure 70 - Observance et dépendance à l'alcool.....	249
Figure 71 - Observance et problème avec la drogue.....	249

Liste des Tableaux

Tableau 1 -Données sur l'épidémie mondiale du Sida.....	30
Tableau 2 – Mesures présentées par l'ONU	55
Tableau 3 - Nombre total d'études cliniques (en cours et terminées) au Brésil et dans le monde, sur les antirétroviraux de 3 ^{ème} ligne.....	65
Tableau 4 - Recommandations au Brésil de la Première et Deuxième ligne d'antirétroviraux	81
Tableau 5 – Traitements antirétroviraux en situations spéciales.....	83
Tableau 6 - Antirétroviraux produits au Brésil et producteurs enregistrés à l'ANVISA.....	89
Tableau 7 - Antirétroviraux importés par le Brésil et producteurs enregistrés à l'ANVISA (2014-2017).....	92
Tableau 8 – Données de base sur les médicaments de 3 ^{ème} ligne	121
Tableau 9 - Données pour le médicament Darunavir de 2007 à 2014 (prix en dollar).....	125
Tableau 10 - Données pour le médicament Enfuvirtide de 2005 à 2014 (prix en dollar).....	127
Tableau 11 - Données pour le médicament Raltegravir de 2008 à 2014 (prix en dollar).....	129
Tableau 12 - Données pour le médicament Etravirine de 2008 à 2014 (prix en dollar).....	131
Tableau 13 - Données pour le médicament Tipranavir capsule de 2007 à 2014 (prix en dollar).....	133
Tableau 14 - Données pour le médicament Tipranavir solution orale de 2011 à 2014 (prix en dollar).....	134
Tableau 15- Données pour le médicament Maraviroc 150 mg de 2008* à 2014 (prix en dollar).....	136
Tableau 16 - Données pour le médicament Maraviroc 300 mg de 2008* à 2012* (prix en dollar).....	137
Tableau 17 - Pourcentages de dépense pour chaque ARV de 3 ^{ème} ligne (2005-2014).....	141
Tableau 18 – Dépenses relatives en médicaments de 3 ^{ème} ligne par rapport aux dépenses totales destinées aux ARV.....	142
Tableau 19 - Type d'observance selon le médicament	171
Tableau 20 - Intervalles de Jours et les Fréquences	173
Tableau 21 – Variables étudiées et relation avec l'observance dans la catégorie du profil sociodémographique.....	178
Tableau 22 - Variables étudiées et relation avec l'observance dans la catégorie Précarité et Citoyenneté.....	183
Tableau 23 – Revenu et problèmes financiers	185
Tableau 24 – Participation du système social X les tranches d'âge.....	188
Tableau 25 - Variables étudiées et relation avec l'observance dans la catégorie des caractéristiques cliniques.....	190
Tableau 26 – Espérance de vie des personnes vivant avec le VIH	191
Tableau 27 - Age et sexe des patients	233
Tableau 28 - Intervalles de la distance en kilomètres X Fréquences	240
Tableau 29 - Statut matrimonial X partenaire régulier ou pas	242
Tableau 30 - Statut matrimonial X la tranche d'âge	244
Tableau 31 - Statut matrimonial X convivialité quotidienne	244
Tableau 32 - Informations sur le changement du statut matrimonial.....	246

Liste des Sigles

3TC - Lamivudine

ABC - Abacavir

ADN - L'acide désoxyribonucléique

ADPIC - Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce

ALFOB - Association des Laboratoires Publics Brésiliens

ANVISA - Agence Nationale de Vigilance Sanitaire

ARV - Antirétroviral

ATV/r - Atazanavir/ritonavir

ATV - Atazanavir

AZT - Zidovudine

Bahiafarma - Laboratoire Public de l'État de Bahia (Laboratório Público do Estado da Bahia)

Bio-manguinhos – Institut de Technologie en Immunobiologie (Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos)

BPS - Banque de Prix pour la Santé

Butantan – Institut Butantan

CMED - Chambre de Réglementation du Marché des Médicaments

CONITEC - Comité National d'Incorporation des Technologies

CRO - Contract Research Organization – Organisation des Entreprises de la Recherche Clinique

CTA - Centres de Dépistage et Conseil

d4T - Stavudine

DDAHV - Département des Maladies sexuellement transmissibles, du Sida/VIH et des Hépatites Virales

ddc - Zalcitabine

Ddl - Didanosine

DMIP - Département des Maladies Infectieuses et Parasitoses

DMF - *Drug Master File* ou *Active Substance Master File* pour l'Europe, (Document d'information d'une substance active)

DRV - Darunavir

DRV/r - Darunavir/ritonavir

EAP - Early Access Programs

EFV - Éfavirenz

EMA - Agence européenne des médicaments

ENF – Enfuvirtide (ou T20)

ETV - Etravirine

FAP – Fondation Ataulpho de Paiva (Fundação Ataulpho de Paiva)

Far-manguinhos – Institut de Technologie en Médicaments (Instituto de Tecnologia em Fármacos)

FDA - U.S. Food and Drug Administration

FPV/r - Fosamprénavir/ritonavir

FPV - Fosamprénavir

FTC - Emtricitabine

Funed - Fondation Ezequiel Dias

Furp – Fondation pour le Médicament Populaire (Fundação para o Remédio Popular)

HAART - Thérapie Antirétrovirale Hautement Active

HUCFF - Hôpital Universitaire Clementino Fraga Filho

IBGE - Institut Brésilien de Géographie et Statistiques

ICR - Inhibiteurs de Corécepteur

IDV - Indinavir

IF - Inhibiteurs d'Entrée Cellulaire ou Inhibiteurs de Fusion

INI - Inhibiteurs de l'intégrase

INNTI - Inhibiteurs Non-Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

INPI - Institut National de la Propriété Industrielle

INTI - Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

INtTI - Inhibiteur Nucléotidique de la Transcriptase Inverse

IP - Inhibiteur de la protéase

IPEA - Institut de recherche économique appliquée

Iquego – Industrie Chimique de l'État de Goiás (Indústria Química do Estado de Goiás)

IVB - Institut Vital Brazil (Instituto Vital Brazil)

Lafepe – Laboratoire Pharmaceutique de l'État de Pernambuco Governador Miguel Arraes (Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes)

Lafergs - Laboratoire Pharmaceutique de Rio Grande do Sul (Laboratório Farmacêutico do Rio Grande do Sul)

LFM - Laboratoire Pharmaceutique de la Marine (Laboratório Farmacêutico da Marinha)

Lifal - Laboratoire Industriel Pharmaceutique de Alagoas (Laboratório Industrial Farmacêutico de Alagoas)

LPV - Lopinavir

LPV/r - Lopinavir avec booster du Ritonavir

Lqfa - Laboratoire de Chimie Pharmaceutique de l'Armée de l'Air (Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronáutica)

Lqfex - Laboratoire de Chimie Pharmaceutique de l'Armée (Laboratório Químico Farmacêutico do Exército)

MRV - Maraviroc (ou MAR)

MSF - Médecins Sans Frontières

MST - Maladies Sexuellement Transmissibles

NFV - Nelfinavir

Nuplam – Centre de recherche sur les aliments et les médicaments (Núcleo de Pesquisa em Alimentos e Medicamentos)

NVP - Névirapine

OMC - Organisation Mondiale du Commerce

OMS - Organisation Mondiale de la Santé

ONU – Organisation des Nations Unies

ONUSIDA - Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida

OPAS - Organisation Panaméricaine de la Santé

PDP - Partenariat de Développement Productif

PITCE - Politique Industrielle, Technologique et de Commerce Extérieur

RAL - Raltegravir

SCTIE - Secrétariat de Science, Technologie et Intrants Stratégiques

SIASG - Système Intégré de l'Administration des Services Généraux

SICLOM – Système de Contrôle Logistique pour les Médicaments Antirétroviraux (Sistema de Controle logístico de Medicamentos Antirretrovirais)

SQV - Saquinavir

SUS - Système Unique de Santé ou Système de Santé Publique

TARV - Traitement antirétroviral

TDF - Tenofovir

Tecpar – Institut de Technologie de Paraná (Instituto de Tecnologia do Paraná)

TPV - Tipranavir

TPV/r - Tipranavir/ritonavir

UFRJ - Université Fédérale de Rio de Janeiro

Un aids - Programme Commun des Nations Unies sur le VIH/Sida

UNCTAD - Conférence des Nations Unies sur le commerce et le développement

UNICEF - Fonds des Nations Unies pour l'Enfance

VHB - Virus de l'hépatite B

VIH - Virus de l'Immunodéficience Humaine

Résumé

Si de nombreux travaux ont été consacrés à la politique menée au Brésil dans la lutte contre la pandémie du Sida, très peu en revanche prennent pour objet central ses développements les plus récents qui consistent en l'introduction d'une 3^{ème} ligne d'antirétroviraux pour les patients qui en ont besoin.

L'introduction d'une troisième ligne soulève des problèmes complexes et pour partie inédits. Quel mode de sélection des patients, comment les déclarer éligibles ? Quel mode d'administration et de suivi ? Comment l'hôpital s'organise-t-il ? Est-il préparé pour faire face à cette tâche inédite ? Est-il toujours en situation de la faire de manière efficace ? Enfin *last but not least* comment assurer le surcoût de financement que représente l'acquisition de la 3^{ème} ligne dont les prix sur le marché mondial sont prohibitifs et sans rapports avec les prix des antirétroviraux de première et même de seconde ligne. Des politiques locales de production (sous licence) de tels médicaments sont-elles possibles ? À quelles conditions ? Telles sont les questions au centre de cette thèse.

Pour tenter d'y répondre, la thèse est organisée en deux parties : la première présente les caractéristiques de l'épidémie et le contexte institutionnel de sa prise en charge ; la deuxième retrace et analyse les conditions de l'introduction d'une 3^{ème} ligne de traitement antirétroviral au Brésil.

La pérennité du programme brésilien est confrontée à plusieurs défis. Tout d'abord, (i) l'arrivée de nouveaux patients qui commencent un traitement chaque année. Le traitement offrant une espérance de vie plus longue, (ii) les patients restent inscrits dans le programme plus longtemps. Enfin, pendant cette période, les patients restent plus vulnérables aux mutations virologiques, (iii) ce qui exige un changement de thérapie.

L'analyse du cas brésilien montre que la nécessité croissante d'intégrer de nouveaux traitements dans les protocoles nationaux représente une charge très lourde pour le budget du programme de lutte contre le Sida. Ainsi en 2014, l'achat des médicaments de 3^{ème} ligne, représentaient-ils 34,88% du coût total d'achat des antirétroviraux. Entre 2010 et 2014, ces médicaments ont eu aussi une forte influence sur la croissance du coût total des antirétroviraux. Aussi pour tenter de surmonter les obstacles qui se dressent dans l'accès aux médicaments contre le VIH, le Brésil s'est-il engagé dans une politique de production nationale à travers le Partenariat de Développement Productif (PDP), et encourage-t-il de plus en plus l'industrie brésilienne à s'engager dans la production d'antirétroviraux.

Enfin en se tournant du côté de la demande ce travail donne un aperçu de la situation des patients brésiliens assistés par l'hôpital public. Une étude de cas met en évidence qu'avant de faire face au VIH, les patients doivent surmonter d'autres défis tels que l'instabilité financière et le manque de scolarité qui mène à la méconnaissance de ses droits. Ce cadre ne permet pas de produire les résultats d'observance souhaités : seulement 20,7% des 145 patients ont une bonne observance. Des politiques de soins tournées vers les patients de 2^{ème} et 3^{ème} lignes sont donc indispensables pour éviter et prévenir les changements de thérapies en lien à une observance inadéquate.

Mots-clés : antirétroviraux, 3^{ème} ligne, production nationale, observance.

Abstract

The introduction of 3rd line antiretroviral treatments in Brazil: Modalities, Strategies and Perspectives

The continuity of the Brazilian HIV / AIDS program faces several challenges: first, it is necessary to count the annual arrival of new patients. Next, we show that the program increases life expectancy and thus patients spend more time in the program. Finally, it should be noted that during the long treatment period, patients are vulnerable to viral mutations, which requires a change in therapeutic treatment. By 2015, 455,000 people were being treated, which is 6 times higher than the number of patients treated in 2006. However, with regard to the demand for 3rd line antiretroviral drugs (such as Darunavir, Enfuvirtide, Etravirine, Raltegravir, Tipranavir and Maraviroque), this study shows that in 2014 there were 14,432 people in treatment, which reveals an increase of 25 times compared to the number of patients in 2006. These results can be considered positive, in the sense that Brazil assumes responsibility towards HIV carriers. In addition, it should be noted that since 2013, every person diagnosed with the virus has immediately begun 1st line treatment, which avoids the compromise of the immune system and reduces the transmission of the virus among the population.

The analysis of the Brazilian case shows that the increasing need to integrate new drugs into therapeutic protocols makes it difficult to budget for patented antiretrovirals. By observing the three treatment lines, it is possible to understand that the purchase of 1st and 2nd line antiretrovirals tends to decrease, whereas 3rd line drugs show a positive slope of their trend line. It should also be noted that the increase in the purchase of 3rd line drugs is directly related to the number of patients who migrate for this type of treatment, consequently the part of the budget spent on these drugs has been growing. This study shows that between 2010 and 2014 these drugs also influenced the increase in the total cost of purchasing antiretrovirals. In 2014, expenditures with 3rd line antiretrovirals reached 34.88% of the total antiretroviral budget and served only 3.8% of Brazilian patients in the same year. Another fact to note is the high value of the medicines Enfuvirtide and Raltegravir.

Brazil admits that investing in innovation is important in order to overcome barriers to access to medicines. In this way, the country imposes its national production policy through the Partnership for Productive Development (PPD) program, intensifying support to the Brazilian industry for the manufacture of medicines. However, the production of active ingredients still poses a challenge: the government-operated purchasing system implies the need to produce in a short time. Thus, the national companies, in order to become competitive in the public market, perform the synthesis of the active principle from a more advanced chemical intermediary, which reduces the number of stages of synthesis. However, the purchase of more advanced intermediaries results in an increase in the cost of imports that disadvantages the balance of trade. In addition, there is the problem of the quality of intermediates imported from India and China, which could be avoided if domestic production of chemical intermediates existed on a large scale.

With regard to the ongoing PPDs for the production of antiretroviral drugs, this work points out the need to explicitly expose in the PPD contract the chemical intermediary that will be used to produce the active principle. In our view, the choice of a less advanced intermediary could benefit the country in two ways: 1) by the lower cost of the imported intermediary, which implies more favorable values to the trade balance; 2) by the greater number of synthesis steps that will be carried out in the country, providing

technological and professional development that will be used for other medicines. Regarding PPD for the production of 3rd line antiretrovirals, it has not yet been possible to evaluate its benefits since there is only one promise of darunavir PPD. Proposing more recent antiretrovirals through the public health system in a country with a continental dimension and considerable socioeconomic differences requires a great effort of coordination from the DDAHV-MS. From this point of view, we present a case study of the situation of Brazilian patients treated in a public hospital. These patients, even before they face HIV, must overcome the financial instability and lack of schooling that lead to their lack of knowledge of their rights. According to data from the pharmacy, only 20.7% of the 145 patients have good therapeutic adherence. The Brazilian health system and the protocols to fight HIV suppose the integrality of the health care, that is to say that all the needs for the recovery of the state of health must be filled. However, few patients have access to multidisciplinary teams, either due to the lack of physical space or the lack of health professionals. The psychological, pharmaceutical and nutritional services are not regularly available. The establishment of specific care policies for 2nd and 3rd line patients is imperative to avoid and prevent changes in therapies related to inadequate therapeutic adherence.

Key-words: antiretrovirals, 3rd line, national production, therapeutic adherence.

Resumo estendido

A introdução dos tratamentos antirretrovirais de 3ª linha no Brasil: Modalidades, Estratégias e Perspectivas

A continuidade do programa brasileiro de combate à Aids/HIV enfrenta vários desafios: Primeiro, é necessário contabilizar a chegada anual de novos pacientes. Em seguida, evidenciamos que o programa aumenta a expectativa de vida e dessa forma os pacientes ficam mais tempo no programa. Finalmente é preciso destacar que durante o longo período de tratamento, os pacientes estão vulneráveis as mutações virais, o que exige a mudança no tratamento terapêutico. Em 2015, 455.000 pessoas estão em tratamento, essa quantidade é 6 vezes maior do que o número de pacientes em tratamento em 2006. Entretanto, no que concerne à demanda de antirretrovirais de 3ª linha (como o Darunavir, Enfuvirtida, Etravirina, Raltegravir, Tipranavir e o Maraviroque), este trabalho expõe que em 2014 há 14.432 pessoas em tratamento, o que revela um aumento de 25 vezes em relação ao número de pacientes em 2006. Esses resultados podem ser considerados positivos, no sentido que o Brasil assume responsabilidade com os portadores do HIV. Além disso é preciso destacar que desde 2013 toda pessoa diagnosticada com o vírus começa imediatamente o tratamento de 1ª linha, o que evita o comprometimento do sistema imunológico e reduz a transmissão do vírus na população.

A análise do caso brasileiro evidencia que a necessidade crescente de integrar novos medicamentos nos protocolos terapêuticos dificulta a previsão orçamentária para adquirir os antirretrovirais patenteados. Observando as três linhas de tratamento é possível constatar que a compra de antirretrovirais de 1ª e 2ª linha tem tendência a diminuir, enquanto os medicamentos de 3ª linha apresentam uma inclinação positiva da sua linha de tendência. É preciso salientar ainda que o aumento da compra de medicamentos de 3ª linha está diretamente relacionado ao número de pacientes que migram para esse tipo de tratamento, conseqüentemente a parte do orçamento gasto com esses medicamentos tem crescido. Esse trabalho apresenta que entre 2010 e 2014 esses medicamentos também influenciaram o aumento do custo total das compras de antirretrovirais. Em 2014 os gastos com antirretrovirais de 3ª linha atingiram 34,88% do orçamento total para antirretrovirais e atenderam à apenas 3,8% dos pacientes brasileiros no mesmo ano. Outro ponto que devemos observar é o valor elevado dos medicamentos Enfuvirtida e Raltegravir.

O Brasil reconhece que para ultrapassar os obstáculos que reduzem o acesso aos medicamentos é importante investir em inovação. Dessa forma o país impõe sua política de produção nacional por intermédio do programa Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) intensificando o apoio à indústria brasileira para fabricação de medicamentos. Contudo a produção de princípios ativos ainda representa um desafio, o sistema de compras operado pelo governo implica a necessidade de produzir em um curto intervalo de tempo. Sendo assim as empresas nacionais para se tornarem competitivas nos pregões públicos realizam a síntese do princípio ativo a partir de um intermediário químico mais avançado, o que reduz o número de etapas de síntese. No entanto, a compra de intermediários mais avançados resulta em um aumento do custo das importações que desfavorece o equilíbrio da balança comercial. Além disso, há o problema da qualidade dos intermediários importados da Índia e da China, um problema que poderia ser evitado se a produção nacional de intermediários químicos existisse em larga escala.

No que diz respeito às PDP em andamento para produção de antirretrovirais, esse trabalho aponta a necessidade de expor de forma explícita em contrato o intermediário químico que será utilizado para a produção do princípio ativo. Em nosso ponto de vista, a escolha de um intermediário menos avançado poderá beneficiar o país de duas maneiras: 1) pelo custo menor do intermediário importado que implica em valores mais favoráveis à balança comercial. 2) pelo maior número de etapas de síntese que serão realizadas no país proporcionando desenvolvimento tecnológico e profissional que serão aproveitados para outros medicamentos. Em relação à PDP para produção de antirretrovirais de 3ª linha, ainda não foi possível avaliar sobre seus benefícios visto que existe apenas uma promessa de PDP do darunavir.

Propor antirretrovirais mais recentes através do sistema público de saúde num país com dimensão continental e diferenças socioeconômicas consideráveis exige grande esforço de coordenação do DDAHV-MS. A partir deste ponto de vista, apresentamos um estudo de caso da situação dos pacientes brasileiros atendidos em um hospital público. Esses pacientes, antes mesmo de enfrentar o HIV, devem superar a instabilidade financeira e a falta de escolaridade que levam ao desconhecimento de seus direitos. Esse quadro não permite produzir os resultados desejados, segundo dados de retirada de medicamentos na farmácia, somente 20,7% dos 145 pacientes apresentam boa adesão terapêutica. O sistema de saúde brasileiro e os protocolos de combate ao HIV supõem a integralidade dos cuidados de saúde, isto quer dizer que todas as necessidades para o restabelecimento do estado de saúde devem ser supridas. Entretanto, poucos pacientes têm acesso às equipes multidisciplinares, seja pela falta de espaço físico seja pela falta de profissionais de saúde. Os atendimentos psicológico, farmacêutico e nutricional não estão disponíveis regularmente. O estabelecimento de políticas de cuidado específicas para os pacientes de 2ª e 3ª linhas é indispensável para evitar e prevenir as mudanças de terapias relacionadas à adesão terapêutica inadequada.

Palavras-chave: antirretrovirais, 3ª linha, produção nacional, adesão terapêutica.

Introduction Générale

La 3^{ème} ligne et les questions qu'elle suscite

Le Brésil a longtemps été considéré comme un modèle de lutte contre le Sida, en particulier pour les pays en développement et/ou à ressources limitées. En 1996, il est en effet le premier pays en développement à proposer une distribution gratuite et universelle des médicaments antirétroviraux. L'accès au Traitement Antirétroviral (TARV) permet une amélioration de la qualité de vie des personnes vivant avec le virus, une réduction de la transmission du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), une espérance de vie plus longue et une baisse significative des taux de mortalité. L'accès au traitement favorise donc une meilleure qualité de vie chez les patients atteints par le VIH. Cependant, de part la nature du virus, au cours du temps, des mutations importantes neutralisent le traitement. C'est la raison pour laquelle de nouveaux traitements, plus performants et adaptés, doivent être proposés lorsque le virus, du fait des mutations qu'il connaît, a mis en échec les premiers soins.

Cette thèse est consacrée à la présentation et à l'analyse de l'introduction au Brésil des traitements antirétroviraux les plus récents, ceux dits « de troisième ligne »¹ et de leurs effets. Le choix de ce sujet s'explique par le fait qu'en ce domaine encore le Brésil fait œuvre pionnière : il est en effet le premier pays du Sud (et à ce jour encore le seul), à proposer « en routine » l'accès à des traitements de 3^{ème} ligne aux patients qui en ont besoin. Or comme nous allons le montrer tout au long de cette thèse, les médicaments et traitements de 3^{ème} ligne, extrêmement performants sont aussi des médicaments complexes dont l'administration suppose des conditions et un suivi particuliers. De plus, couverts par des brevets et distribués en monopole, ils sont extrêmement coûteux et pèsent lourdement sur les budgets de santé publique des programmes qui y recourent mettant en péril leur soutenabilité.

¹ Troisième ligne ou 3^{ème} ligne fait référence aux médicaments réservés aux patients expérimentés, c'est-à-dire, les patients qui ont déjà utilisé plusieurs traitements antirétroviraux. La 3^{ème} ligne est initiée quand ils arrivent en échec thérapeutique. En général la 3^{ème} ligne arrive à faire baisser la charge virale et ainsi à retrouver le contrôle de l'infection du VIH.

Pour toutes ces raisons il nous a semblé que l'expérience du Brésil, pionnière répétons-le, méritait un examen particulier. Notre espoir est que cette analyse et les enseignements qu'elle livre puisse fournir des éléments de référence et une base de réflexion pour d'autres pays du Sud qui s'engageraient à leur tour dans l'introduction d'une 3^{ème} ligne de traitements pour leurs patients.

*

Pour conduire à bien l'analyse, nous avons procédé en deux temps. La première partie de ce travail est consacrée à un rappel sur les caractéristiques de l'épidémie du Sida au Brésil et au contexte institutionnel dans lequel elle se développe. Il s'agit ici avant tout de présenter les particularités du système de santé publique au Brésil, des dispositifs mis en place pour combattre le Sida et des facteurs tant externes qu'internes qui déterminent les conditions de la lutte contre l'épidémie.

Ces éléments précisés, il est alors possible, ce qui sera l'objet de la seconde partie de présenter, la 3^{ème} ligne elle-même, les médicaments qui la compose, le coût de son acquisition et les conditions de son administration aux patients dans les hôpitaux publics habilités à le faire par le programme national

*

Sur le plan de la méthodologie, la recherche s'appuie sur des techniques variées. Pour l'essentiel les données recueillies l'ont été auprès des services statistiques gouvernementaux mais aussi des institutions de santé spécialisées placées auprès du Ministère de la Santé. Comme nous le préciserons dans la suite de travail, il n'existe pas (ou très peu) de données « prêtes à l'emploi » pour la 3^{ème} ligne. Dans la plupart des cas nous avons dû recueillir des données éparses et les compiler pour pouvoir les traiter. Des entretiens avec des opérateurs du système de santé publique on aussi été réalisé pour interpréter ou préciser certaines données ou informations. De plus afin de mettre en évidence les particularités des médicaments et traitements entrant dans la 3^{ème} ligne, il a parfois fallu entrer dans la présentation de certaines précisions pharmacologiques (pour préciser les effets attendus et les précautions d'usage des médicaments) ou chimiques (afin notamment d'indiquer les difficultés dans la « copie » des molécules en cas de production de génériques). La thèse s'ouvre ainsi, en

différents points, sur des disciplines scientifiques médicales afin de compléter ou préciser le sens et la portée des propositions qui relèvent de l'analyse économique proprement dite

Toujours sur le plan méthodologique, précisons que le chapitre 4 est basé sur une enquête de terrain originale (auprès des personnels de soins d'un hôpital public en charge de l'administration et du suivi des patients). Cette enquête mêle et associe traitements quantitatifs à partir d'un questionnaire, et données qualitatives recueillies directement par interviews.

*

Pour clore cette introduction, rappelons que l'objectif dernier de cette thèse est, à partir des données scientifiques recueillies et traitées, de contribuer à l'amélioration des politiques d'acquisition des médicaments et d'assistance pharmaceutique au Brésil et dans les pays en développement, mais aussi de mettre en évidence certains aspects sous-estimés relativement à l'observance des traitements antirétroviraux chez les usagers de 3^{ème} ligne. Le travail effectué a ainsi pour ambition de favoriser une amélioration des relations gestionnaires du programme de lutte contre le Sida au Brésil, professionnels de santé et patients, qui sont en dernière analyse les sujets du programme.

Ainsi, cette thèse ne se cantonne-t-elle pas seulement et strictement aux aspects économiques de l'accès à la thérapie antirétrovirale. Pour toutes les raisons indiquées, et sans doute est-ce là une particularité de ce travail, cette recherche est ouverte sur des éléments de différentes disciplines académiques : l'Épidémiologie, la Pharmacologie et la Chimie, dont la prise en compte nous a paru indispensable pour mieux comprendre l'épidémie et efficacement la combattre.

Première partie

Le Sida au Brésil : caractéristiques de l'épidémie et contexte institutionnel de sa prise en charge

Depuis le début de l'épidémie mondiale, le profil épidémiologique du Sida connaît des changements importants. De manière générale, l'épidémie diminue dans les pays développés grâce à la diffusion d'informations sur les modes de contamination, et à l'expansion des traitements pour les personnes infectées. Toutefois, l'épidémie représente encore un problème de santé publique dans les Pays en développement, surtout là où le traitement n'est disponible qu'en quantité insuffisante pour soigner toutes les personnes qui en ont besoin.

Dans ce contexte, le Brésil est vite devenu un, sinon « le » modèle de lutte contre le Sida pour les pays du Sud, puisqu'il est, en 1996, le premier Pays en développement à proposer une distribution gratuite et universelle de médicaments antirétroviraux. Pour mieux utiliser les ressources financières, le Brésil s'engage alors localement, - sur son territoire et dans ses laboratoires propres - dans une partie de la production des médicaments qu'il distribue. En outre, il destine une partie de cette production à d'autres pays d'Amérique Latine (comme la Bolivie, le Paraguay, le Nicaragua et l'Équateur) mais aussi à des pays d'Afrique (comme le Mozambique et l'Angola).

Dans cette première partie qui fixe le contexte au sein duquel va prendre place l'introduction d'une 3^{ème} ligne de traitements antirétroviraux, nous présentons tout d'abord (chapitre 1) les données de l'épidémie du Sida au Brésil et dans le monde afin de bien préciser les conditions dans lesquelles va se mettre en place la politique nouvelle relative à la 3^{ème} ligne. Nous présenterons ensuite (chapitre 2) le fonctionnement du système de santé publique brésilien, les obstacles au déploiement de ce programme liés à la propriété intellectuelle pour l'accès aux médicaments, et le rôle du Brésil pour favoriser l'utilisation des flexibilités des ADPIC². Nous présenterons ensuite les protocoles thérapeutiques pour le traitement au Brésil, ainsi que les négociations entre le gouvernement et l'industrie pharmaceutique et la production actuelle d'antirétroviraux au Brésil. À la fin de ce chapitre à partir du cas de l'Efavirenz, l'expérience brésilienne d'émission de licences obligatoire sera exposée et sa pertinence discutée.

Une ultime précision est ici nécessaire, pour indiquer que sur les tous les points présentés et discutés dans cette partie nous ne nous prétendons nullement à

² L'accord sur les « Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce ».

l'exhaustivité. De nombreux travaux publiés couvrent – au demeurant plus ou moins complètement – la plupart des sujets abordés³. Notre objectif dans cette partie est seulement de mobiliser les éléments nécessaires à la compréhension des conditions dans lesquelles va se faire l'introduction de la 3^{ème} ligne au Brésil. De là découle la sélection des sujets traités dans cette partie, comme le mode d'exposition adopté.

³ Les références essentielles seront données au fur et à mesure, dans les deux chapitres qui composent cette partie.

Chapitre 1

L'épidémie du Sida et le système de santé publique au Brésil

Ce chapitre est divisé en 3 sections : la première section expose les données sur l'épidémie du Sida et ses caractéristiques dans la population brésilienne. La deuxième présente le fonctionnement du système de santé publique brésilien, l'offre des services aux porteurs du VIH et l'engagement du Brésil par rapport à la propriété intellectuelle. La troisième section introduit la problématique du traitement antirétroviral en relation avec les médicaments plus modernes qui sont importés par le Brésil, et qui représentent des coûts importants pour le système de santé publique.

Section I. Les grands traits de l'épidémie

Cette section a pour objectif de présenter les données sur l'épidémie du Syndrome de l'Immunodéficience Acquise (Sida) et les caractéristiques de la population vivant avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)⁴. Les informations sont présentées de façon à pouvoir comparer les données mondiales avec les données brésiennes, à aborder l'histoire de l'épidémie et ses spécificités au Brésil, et enfin à préciser le cadre actuel des principaux groupes affectés.

Depuis sa découverte le 5 juin 1981, le virus du Sida a déjà contaminé plus de 78 millions de personnes dans le monde. Le nombre de personnes vivant avec le VIH continue d'augmenter en raison de nouvelles infections, et de la possibilité pour les patients en traitement de vivre plus longtemps et en meilleure santé, grâce à l'accès à la thérapie antirétrovirale. En 2015, 36,7 millions de personnes vivaient avec le VIH dans le monde, dont 18,2 millions avaient accès au traitement. Le tableau 1 présente les nouvelles infections qui atteignent environ 2,1 millions de personnes par an dont 150 mille enfants.

⁴ Une personne vivant avec le VIH n'a pas obligatoirement atteint le stade du Sida. La maladie du Sida correspond à un stade où le virus a produit une infection capable de provoquer d'un côté la dégradation progressive des défenses immunitaires et de l'autre l'apparition de maladies opportunistes de façon importante.

Tableau 1 -Données sur l'épidémie mondiale du Sida

Nombre de personnes vivant avec le VIH	Total	36,7 millions (34,0 millions – 39,8 millions)*
	Adultes	34,3 millions (31,8 millions – 38,5 millions)
	Femmes	17,4 millions (16,1 millions – 20,0 millions)
	Enfants (<15 ans)	2,6 millions (2,4 millions – 2,8 millions)
Personnes nouvellement infectées par le VIH par an	Total	2,1 millions (1,8 – 2,4 millions)*
	Adultes	1,9 millions (1,9-2,2 millions)*
	Enfants (<15 ans)	150.000 (110.000-190.000)*

Source : ONUSIDA, 2015a et ONUSIDA, 2016*

Au Brésil, depuis les années 1980, le Ministère de la Santé a enregistré environ 843.000 cas de Sida. Le groupe d'âge le plus affecté est celui des 25 - 39 ans, et compte autant de femmes que d'hommes. Il faut remarquer que la plupart des personnes infectées ne sont diagnostiquées que tardivement, ce qui se traduit par de graves conséquences sur la santé de ces patients (Brasil, 2016a). Selon l'Onusida (2015b), 14.000 personnes environ sont décédées à cause du Sida au Brésil au cours 2015. Cependant, les taux de nouvelles infections restent stables depuis les cinq dernières années, soit 44 mille par an, dont 500 enfants.

L'épidémie du Sida au Brésil se manifeste de façon assez complexe et hétérogène. Elle se présente comme une mosaïque de sous-épidémies régionales selon le travail de Brito, Castilho & Szwarcwald (2001). Ces auteurs évoquent les inégalités territoriales qui ont une influence sur les taux de transmission du VIH. Cette idée est corroborée par Szwarcwald, Bastos, Esteves & Andrade (2000) : les taux d'incidence sont très différents sur l'ensemble du territoire brésilien. Ceci s'explique par des mouvements migratoires en relation avec le tourisme, au commerce, au transport et à la main-d'œuvre. Selon le gouvernement, les taux d'incidence nationale et de la région Centre-Ouest restent stables : la moyenne nationale est de 20,7 cas et dans la région Centre-Ouest de 18,5 cas pour 100 mille habitants. Toutefois, les régions Nord et

Nord-Est ont vu leur taux augmenter. Dans la région Nord, le taux passe de 14,9 en 2006 à 24,0 en 2015, et dans la région Nord-Est, le nombre de cas passe de 11,2 à 15,3 pour 100 mille habitants. La région Sud et surtout la région Sud-Est présentent une tendance à la baisse : la région Sud présente 30,1 cas en 2006 contre 27,9 en 2015, et la région Sud-Est passe de 23,5 à 18,0 cas pour 100 mille habitants. Les états aux taux les plus élevés sont Santa Catarina (31,9) et Rio Grande do Sul (34,7), situés dans la région Sud. L'état de Rio de Janeiro présente un taux de 34,1 cas en 2006 et passe à 27,8 cas pour 100 mille habitants en 2015. En 2015, la ville-capitale Rio de Janeiro est la 8^{ème} capitale au Brésil en taux d'incidence, concentrant 34,3 cas pour 100 mille habitants, un chiffre encourageant en comparaison au taux de 60,4 cas de l'année 2002 (Brasil, 2016a).

Le rapport Brasil (2016a) livre les données suivantes sur les personnes contaminées⁵ : 44,1% sont mulâtres, 43,3% blancs, 11,2% noirs, 0,7% jaunes⁶, 0,6% indiens et 7,9% sont inconnues⁷. Si l'on observe le genre et les modes de contamination, les hommes se contaminent plus par voie sexuelle : 50,2% des cas ont eu des relations homosexuelles, 9,3% bisexuelles et 36,7% hétérosexuelles. Pour les hommes dont la contamination se produit par voie sanguine, 2,2% sont des usagers de drogue injectable et 1,6% ont été contaminés par la transmission verticale⁸. Quant aux femmes, elles sont principalement contaminées par voie sexuelle : 95,9% des cas ont eu de relations hétérosexuelles ; par voie sanguine : 1,3% sont des usagers de drogue injectable, et 2,7% des femmes ont été contaminées par la transmission verticale.

Selon l'ONUSIDA (2015b), 1,1 millions de personnes sont décédées en 2015 de maladies liées au Sida, dont 150 mille des enfants. D'après le rapport Brasil (2016a), il y a eu 303.353 décès en relation avec le Sida dans l'ensemble du Brésil de 1980 à décembre 2015. Les données varient selon la région du Pays : le Sud-Est (60,3%), suivi par le Sud (17,5%), le Nord-Est (12,6%), le Centre-Ouest (5,1%) et le Nord (4,4%). Les taux de mortalité au Brésil varient peu d'une année à l'autre, et maintiennent depuis 2005 une moyenne de 6,0 cas pour 100 mille habitants. Toutefois

⁵ Voir les données page 25 du Rapport, tableau 4 (Brasil, 2016a). Les pourcentages des variables « mulâtres, blancs, noirs, jaunes et indiens » sont calculés sur la base du nombre total de réponses complètes. Dans ce cas, les données inconnues sont donc exclues. Le pourcentage de la variable « inconnu » est calculé sur la base du nombre total de réponses, y compris les réponses incomplètes.

⁶ Au Brésil, ces termes sont d'usage.

⁷ « Inconnu » signifie qu'il s'agit d'une personne qui n'a pas déclaré la couleur de sa peau. Aucune information sur la couleur de sa peau n'est donc disponible.

⁸ La transmission mère-enfant.

les différences régionales sont importantes : dans la région Sud, le taux de mortalité a chuté de 9,0 en 2005, à 8,5 pour 100 mille habitants en 2015, ainsi que dans la région Sud-Est : le chiffre diminue et passe de 7,7 à 6,1 pour 100 mille habitants. Cependant, dans les régions Nord, Nord-Est et Centre-Ouest le nombre de décès augmente. La région Nord passe de 3,9 à 6,6, comme dans la région Nord-Est où le chiffre croît, de 2,9 à 4,6. Dans la région Centre-Ouest, ce taux passe de 4,5 à 5,2 pour 100 mille habitants.

Selon les travaux de Szwarcwald et al (2000), l'histoire de l'épidémie du Sida au Brésil connaît trois phases caractérisées par les groupes affectés. Dans sa phase initiale, 1980-1986, l'épidémie est prédominante chez les hommes dont la scolarité est élevée. Elle se concentre dans les centres urbains, principalement dans la région Sud-Est et, chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. Dans ce cas précis, le rapport homme/femme de contamination par le VIH est de 24/1⁹.

La deuxième phase, 1987-1991, est caractérisée par la transmission par le sang, en particulier dans la sous-catégorie de consommateurs de drogues injectables. Il est important aussi de relever que l'épidémie touche désormais davantage de personnes dont le niveau scolaire est plus modeste¹⁰. L'épidémie s'étend aussi aux petites et aux moyennes villes. Autres observations : lors de la deuxième phase, l'épidémie s'étend désormais aux femmes. Le rapport homme/femme de contamination passe à 6/1. Elle se développe également parmi les hétérosexuels, et concerne les populations à faible revenu, et les états des régions Nord, Nord-Est et Centre-Ouest¹¹. Au cours de cette deuxième période, des taux élevés de prévalence de la maladie continuent de se maintenir parmi les groupes sociaux historiquement touchés par l'épidémie, à savoir les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, les usagers de drogues et les travailleurs du sexe¹².

⁹ Szwarcwald et al., 2000

¹⁰ Selon l'IBGE - l'Institut Brésilien de Géographie et Statistiques, l'analphabétisme touche en 2013 8,5%, soit 13 millions de personnes. Il faut compter encore les analphabètes fonctionnels qui représentaient 20,3% de la population lors d'une étude réalisée en 2009. Selon l'Unesco, l'analphabétisme fonctionnel concerne des personnes qui n'ont pas acquis les compétences d'alphabétisation fondamentales, à savoir des compétences en lecture, écriture et calcul leur permettant de participer pleinement à la société. Ces personnes reconnaissent les signes, les lettres et les chiffres mais elles ne peuvent interpréter et reproduire un texte.

¹¹ Szwarcwald et al., 2000; Fonseca, Szwarcwald & Bastos, 2002

¹² Brito, Castilho et Szwarcwald, 2001

Le Brésil promeut un programme de sensibilisation auprès de la population dès le début de l'épidémie, notamment en ce qui concerne les premières personnes atteintes par le VIH. En 1989, après la mort du jeune acteur *Lauro Corona*, 32 ans, au cours de la projection d'une série de la Globo, série dont il était l'un des héros, la société brésilienne donne large écho et une grande répercussion de la maladie du jeune chanteur *Cazuza*¹³. Cependant, les premières personnalités concernées sont le sociologue *Betinho*¹⁴ et ses frères. Ils étaient tous les trois hémophiles, et ont été contaminés lors d'une transfusion sanguine. En 1987, *Betinho* et d'autres activistes fondent l'Association Brésilienne Interdisciplinaire sur le Sida¹⁵. Ainsi s'initie une forte pression de la part des artistes et des intellectuels appuyés par la société civile afin que le gouvernement prenne ses responsabilités et s'engage dans la lutte contre la maladie. De plus, les résultats des recherches menées aux États-Unis et en Europe montrent que la réalisation de tests dans les banques de sang peut éviter la propagation du virus. Cette conjoncture amène le gouvernement brésilien à introduire ce système à partir de 1988, ce qui entraîne une réduction significative du nombre de nouveaux cas contaminés par transfusion sanguine.

La troisième phase de l'épidémie commence après 1992, où l'on peut noter une augmentation de la maladie par contact hétérosexuel, et notamment une progression substantielle de cas chez les femmes. Il faut souligner que depuis 1997, le rapport homme/femme de contamination par le VIH s'accroît pour 2/1, c'est-à-dire qu'il passe de 24/1 dans les années 1980 à 2/1 (Szwarcwald et al., 2000 ; Brasil, 2016a).

Si l'on s'arrête un instant sur le cas des femmes dans les Pays en développement et sur leur vulnérabilité au Sida, il faut mettre en évidence l'asymétrie sexuelle des femmes par rapport aux hommes et la soumission de la femme aux hommes¹⁶, ainsi que les mariages d'enfants et la répression sexuelle instituée par des préjugés et des mythes qui affectent l'éducation des jeunes filles. L'ONU dans la Stratégie Mondiale

¹³ Cazuza - Agenor de Miranda Araújo Neto (1958-1990) : chanteur qui a connu un grand succès dans les années 80.

¹⁴ Betinho - Herbert José de Souza (1935-1997) : personne très connue au Brésil pour son travail d'activiste pour les droits de l'Homme. Il a travaillé pour plusieurs campagnes de lutte contre la faim.

¹⁵ ABIA - Associação Brasileira Interdisciplinar de AIDS. De nos jours, cette association travaille sur deux fronts : le premier consiste à appuyer des personnes porteuses du VIH (aide psychologique, juridique, matérielle) ; le deuxième est un observatoire des politiques sur le SIDA. Il se consacre aussi à des recherches liées à cette thématique afin de lutter pour les droits des porteurs du VIH. Pour plus d'informations : <http://abiaids.org.br>

¹⁶ La subordination des femmes aux hommes est la conséquence de la marginalisation, du manque d'éducation sexuelle et du manque d'accès universel aux services de soins de santé sexuelle, dont la planification familiale.

pour la Santé de la Femme, de l'Enfant et de l'Adolescent pour la période de 2016 à 2030 constate que « *les femmes, les enfants et les adolescents doivent encore faire face à de nombreux problèmes de santé qui sont liés entre eux et dont les causes profondes sont la pauvreté, les inégalités et la marginalisation.* » (Chaque femme chaque enfant, 2015).

Au Brésil, les initiatives politiques pour les femmes se développent à partir de 2003 par le biais de la Politique Nationale de l'Attention Intégrale à la Santé de la Femme. Celle-ci établit des actions sur les thèmes des droits sexuels et sur la reproduction, afin d'améliorer l'assistance obstétrique, la planification familiale, l'assistance après un avortement à risque, la prévention et le traitement du VIH, la lutte contre la violence domestique et sexuelle. Cependant, l'avortement n'est pas légalisé au Brésil¹⁷, sauf dans le cas où la vie de la femme est en danger, dans les cas de viol ou dans le diagnostic de l'anencéphalie. La population Brésilienne est divisée sur la légalisation du droit à l'avortement, même s'il n'y a jamais eu un référendum sur cette question. Selon Drezett (2013), l'argument pour la légalisation se justifie par les données suivantes : l'avortement clandestin est la quatrième cause de mortalité chez les femmes enceintes au Brésil ; la première cause à Salvador-Bahia dans la région Nord-Est ; la troisième cause dans la capitale São Paulo dans la région Sud-Est. Cet auteur constate que les femmes noires ont un risque de mortalité plus élevée que les femmes blanches, car les premières, en général, sont plus touchées par la pauvreté¹⁸ et n'ont pas toujours accès aux services de santé¹⁹.

La question sur la vulnérabilité des femmes au VIH et sa croissance pendant les dernières années a comme conséquence directe la transmission verticale du VIH, soit de la mère infectée à l'enfant pendant la grossesse, pendant l'accouchement ou

¹⁷ Le Brésil souffre d'une vague conservatrice appuyée par une dizaine de députés et d'autres politiques qui paralysent tous les projets qui vont contre les concepts religieux. Le nombre de parlementaires liés aux segments conservateurs, y compris militaires/policiers (55 députés), religieux (52 députés), les grands propriétaires ruraux (257 députés) et les entrepreneurs (190 députés) est très important. Contre les 46 députés qui luttent pour les intérêts des travailleurs. Pour plus d'informations voir : Martins H., Mais conservador, Congresso eleito pode limitar avanços em direitos humanos, Agência Brasil, 09/10/2014.

¹⁸ Selon l'Institute Brésilien de Géographie et Statistiques (IBGE), les 3/4 des personnes pauvres sont de couleur. (Vieira, 2016).

¹⁹ Au Brésil, les personnes qui ont les moyens peuvent pratiquer l'avortement dans des cliniques privées, clandestine et de bonne qualité, tandis que les personnes pauvres restent plus vulnérables dans les cliniques clandestines moins chères et de mauvaises qualités. De plus, si un problème de santé survient après un avortement, les femmes qui ont la possibilité de payer un service de santé privé ont plus de chance de se faire soigner, contrairement à celles qui n'ont pas d'argent et qui doivent se tourner vers un service de santé publique précaire.

l'allaitement au sein. Selon les données de l'UNICEF (2016a), depuis l'an 2000 les actions pour prévenir la transmission mère-enfant ont fait baisser le taux de transmission de 70%, et ont permis d'éviter 1,6 million de nouvelles infections chez les enfants dans le monde. Cela inclut les pays d'Afrique Sub-saharienne, la région avec le plus grand nombre d'infections et de décès dus au VIH.

En 1995, le Ministère de la Santé Brésilien offre le test anti-VIH à toutes les femmes enceintes identifiées comme à risque d'infection, et adopte à partir de la 14^e semaine de grossesse le traitement prophylactique²⁰. En 1997, dans le but de connaître leur séropositivité le plus tôt possible, et aussi pour prévenir une transmission à l'enfant, le Ministère de la Santé propose le test à toutes les femmes enceintes (Velooso, 1999). Suite à cette norme gouvernementale, le Brésil atteint, selon les données de Brasil (2016a), des résultats encourageants sur la santé des enfants : le taux de détection nationale du Sida chez les enfants de moins de cinq ans a diminué de 6,7 cas en 2002 à 2,8 cas en 2015 pour 100 mille habitants, tandis que l'état de Rio de Janeiro a vu son taux baisser de 13,8 cas en 2002 à 5,0 cas en 2015 pour 100 mille habitants²¹. Cependant, le Brésil est encore loin d'atteindre les données des pays développés comme la France, où la transmission mère-enfant est de l'ordre de 9 pour 1 million de naissances par an (Morlat, 2015).

Selon l'ONUSIDA, la Stratégie Mondiale pour la Santé met en évidence que les adolescents meurent ou tombent malades par manque d'informations et de conseils, mais aussi par une pénurie de services de santé sexuelle adaptés à leurs besoins (ONUSIDA, 2016). Notons que cette absence d'informations les rend vulnérables, et favorise l'augmentation de nouveaux cas de Sida. Selon l'UNICEF, le nombre de décès liés au sida chez les adolescents de 15-19 ans a plus que doublé depuis l'an 2000. En 2015, la situation a atteint le sommet mondial de 29 nouvelles infections par heure dans ce groupe d'âge. Les jeunes filles sont particulièrement vulnérables, et représentent 65% des nouvelles infections chez les adolescents. En outre, le document UNICEF (2016) rappelle que, selon un sondage, les adolescents ont peur du dépistage. Les raisons pour lesquelles ils déclarent ne pas vouloir être dépistés tiennent à la peur d'être déclarés positifs mais aussi à la stigmatisation sociale.

²⁰ Les traitements antirétroviraux prophylactiques permettent une prévention quasi-complète de la transmission mère-enfant.

²¹ Brasil, 2016a, page 39, tableau 18.

Au Brésil, selon le rapport Brasil (2016a), à partir de 2006, les données exposent une tendance croissante du VIH chez les jeunes de 15-24 ans, avec une moyenne de 15 mille nouvelles infections par an. Les taux des nouvelles infections grandissent de manière importante entre 2006 et 2015. Ainsi les infections dans la tranche d'âge de 15 -19 ans passent de 2,4 à 6,9 cas pour 100 mille habitants ; et celles de 20- 24 ans doublent de 15,9 à 33,1 cas pour 100 mille habitants.

Dans le cas des jeunes brésiliens, on peut constater que ceux qui vivent dans les centres urbains ont une grande connaissance sur la prévention du Sida et sur les autres maladies sexuellement transmissibles. On observe également une négligence personnelle qui tient à un manque de responsabilité. La maladie au Brésil est en effet dans une phase mature où les jeunes d'aujourd'hui ne connaissent pas la période des années 1980 considérée comme dramatique par les personnes atteintes du VIH. Les spécialistes²² dénoncent l'absence de peur chez les jeunes brésiliens pour qui prendre le TARV est aussi simple que prendre une aspirine.

À ce propos, afin de combattre cette nouvelle tendance de l'épidémie, l'Onusida encourage l'usage de connaissances en marketing, afin d'élargir l'efficacité des programmes de promotion des préservatifs auprès des jeunes. L'Onusida rappelle aussi l'importance de conduire des actions et des campagnes spécifiques pour garantir la distribution des préservatifs en nombre suffisant chez les jeunes et les populations clés (UNAIDS, 2016). Au Brésil, le Département des Maladies Sexuellement Transmissibles, du Sida et des Hépatites Virales (DDAHV) conçoit à partir des années 2015 des campagnes publicitaires destinées à ce public, en utilisant les réseaux sociaux et les applications numériques. L'une des campagnes publicitaires se développe sur une application de rencontres où le DDAHV a créé 5 profils, 2 femmes et 3 hommes, aux préférences sexuelles différentes. Le slogan reste le même : « *Le sexe sans fioritures et sans limites. J'aime bien le sexe sans préservatif.* ». Après avoir interagi avec l'un de ces personnages, la personne reçoit le message : « *C'est difficile de savoir qui a le VIH. Amuse-toi, mais il faut se protéger. Il s'agit d'une campagne du Ministère de la Santé. Pensez à cette astuce et #Allez-testez.* ». Ce type de stratégie au Brésil semble plus efficace auprès des jeunes que les annonces publicitaires consacrées aux rapports sexuels protégés.

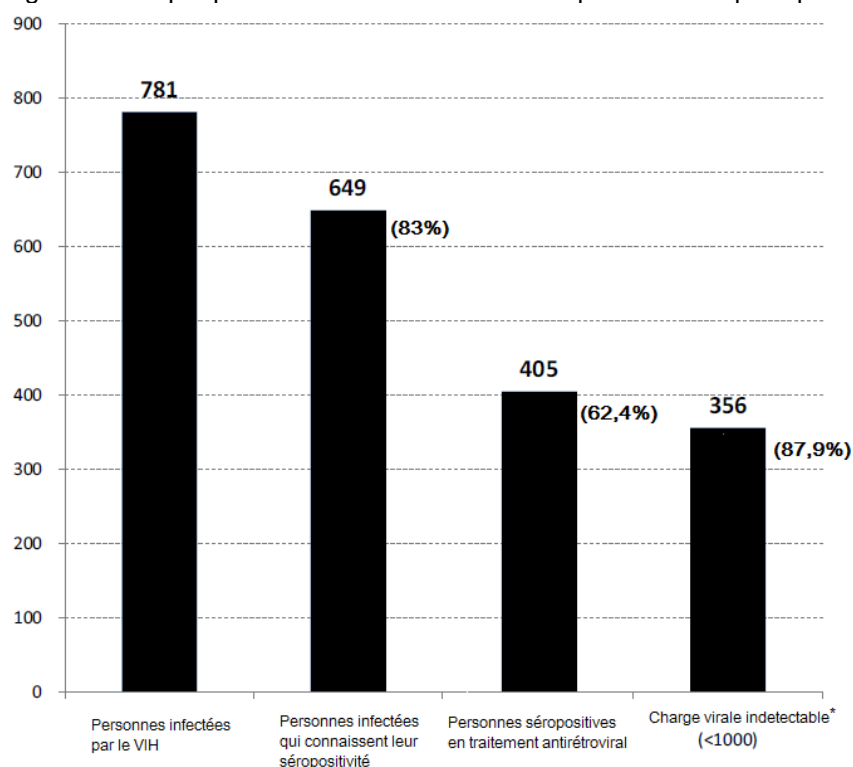
²² Selon les professionnels de santé interviewés pendant la préparation de cette thèse.

En ce qui concerne les stratégies mondiales de contrôle de l'épidémie du Sida, depuis 2014, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande la distribution du traitement antirétroviral à tous les porteurs séropositifs, quel que soit leur statut immunitaire, autrement dit, indépendamment de leur état clinique et du nombre de cellules de défense appelés CD4. Par le biais de la méthode de modélisation, l'OMS estime que l'épidémie pourrait être « contrôlée » voire « éliminée » si l'on traite correctement et le plus tôt possible l'ensemble de la population infectée. Les modélisations suggèrent un dépistage généralisé, un traitement précoce pour toute personne diagnostiquée, et un suivi optimal sur une longue période de manière à obtenir une charge virale à un niveau indétectable. D'après Keita (2014), la nouvelle stratégie *seek-test-treat-and-retain* est fondée sur cette logique de diminution de la transmission liée à la réduction de l'infection des personnes vivant avec le VIH sous traitement.

Cette stratégie pour élargir l'accès au traitement est mise en pratique à travers un nouvel ensemble de cibles nommées « 90-90-90 », et dont la finalité est de mettre fin à l'épidémie du Sida en 2030. Le nom fait référence à ses trois objectifs à atteindre d'ici à 2020. Le premier but étant que 90% des personnes vivant avec le VIH puissent connaître leur statut sérologique. Le deuxième objectif, que 90% de toutes les personnes séropositives reçoivent un traitement antirétroviral durable. Le dernier, que 90% des personnes sous traitement antirétroviral atteignent une charge virale durablement supprimée (indétectable). Selon l'Onusida (2014), mettre fin au sida est possible. Cependant, pour des millions de personnes, il faut assurer un accès ininterrompu au traitement, ce qui exige la mise en place de systèmes communautaires et sanitaires solides et flexibles, d'une protection et d'une promotion des droits humains ainsi que des mécanismes de financement durables capables de soutenir des programmes de traitement.

Le Programme National brésilien suit la stratégie de l'Onusida pour mettre fin à l'épidémie du Sida. Actuellement, il y a au Brésil 781 000 personnes vivant avec le VIH. Elles représentent un taux de prévalence de 0,39% de la population brésilienne. Selon les données du dernier rapport, la cible du traitement 90-90-90 est encore en cours de développement, puisque 405 mille personnes sont sous traitement antirétroviral (Brasil, 2016a). À partir du modèle élaboré par l'Onusida, le rapport brésilien fait une analyse des données de l'épidémie au Brésil, selon la Figure 1 présentée ci-dessous.

Figure 1 - Graphique 90-90-90 sur le nombre de patients multipliés par mille au Brésil en 2015



Source : Brasil, 2016a

Le graphique montre que sur les 781 000 personnes vivant avec le VIH au Brésil, 83% des personnes connaissent leur séropositivité et 62,4% de ce dernier groupe suivent le traitement antirétroviral. Le Ministère de la Santé Brésilien expose un pourcentage de 87,9% de personnes ayant une charge virale indétectable, bien que ce chiffre soit surestimé puisqu'il indique des personnes ayant moins de 1.000 copies par mm³. Autrement dit, il y a un nombre considérable de patients qui n'ont pas atteint une charge virale indétectable, puisque le terme indétectable se réfère au paramètre commun international²³, soit moins de 40 copies par millimètre cube. Soulignons qu'au Brésil, il n'existe pas à ce jour de données disponibles sur le pourcentage réel des personnes ayant une charge virale de moins de 40 copies par millimètre cube.

²³ Les appareils en laboratoire ne parviennent à détecter le virus que lorsqu'il y a plus de 40 copies/mm³. Ainsi, le résultat indétectable signifie qu'il y a tellement peu de virus dans le sang que les instruments de laboratoire sont incapables de le détecter.

En définitive, même s'il y a encore du travail pour atteindre la cible 90-90-90²⁴ fixée par l'OMS le Brésil progresse dans la lutte contre le VIH. Il faut noter que depuis cinq ans, le Pays connaît un taux de nouvelles infections stable et qu'il adapte ses campagnes de prévention à un public jeune, étant donné que, dans les dernières années, il s'agit du public le plus touché par l'épidémie. Enfin, les données épidémiologiques s'améliorent, et l'initiative qui consiste à distribuer gratuitement les médicaments antirétroviraux depuis des années s'avère efficace.

²⁴ L'expression 90-90-90 fait référence à trois objectifs à atteindre en 2020 : celui que 90% des personnes vivant avec le VIH puissent connaître leur statut sérologique ; celui que 90% de toutes les personnes séropositives reçoivent un traitement antirétroviral durable ; et enfin celui que 90% des personnes sous traitement antirétroviral aient une charge virale durablement supprimée (indétectable).

Section II. Les modes de prise en charge

1. Le cadre légal du Système Unique de Santé (SUS)

L'objectif de cette section est de présenter le système de santé publique brésilien, d'expliquer son fonctionnement et d'exposer les principales données de progression relative à la santé de la population touchée par le Sida.

Il faut prendre en compte le fait que la Constitution Fédérale Brésilienne de 1988 est le résultat d'une lutte populaire pour les droits collectifs ayant comme modèle le concept d'État Providence qui assure un ensemble de protections sociales au bénéfice de ses citoyens. Ainsi, la Constitution de 1988, après de longues discussions garantit-elle le droit à la santé à toutes les personnes et considère que l'État Brésilien a le devoir de le maintenir. Le texte expose par ailleurs que l'État doit recourir à des politiques sociales et économiques pour favoriser la réduction des risques de maladies ainsi que d'autres problèmes de santé. Il assure aussi l'accès universel et égalitaire à tous les citoyens. L'État est donc censé poser des actions favorables à la promotion, la protection et le rétablissement de la santé.

L'article n°198 de la Constitution Fédérale a favorisé la création du Système Unique de Santé (SUS)²⁵. Cette disposition précise que les actions et les services publics font partie d'un réseau régionalisé et hiérarchisé. Le SUS s'appuie sur trois lignes directrices à suivre : la décentralisation, la prise en charge intégrale et la participation de la communauté. D'un point de vue institutionnel, le cadre créé par le SUS offre aux citoyens des services et des actions de santé. Le SUS est garanti par les trois sphères du gouvernement : les Municipalités, les Etats et le Gouvernement Fédéral, lesquels sont responsables de la gestion. Ainsi, les municipalités et les Etats s'occupent de l'exécution des services, tandis que le gouvernement Fédéral prend en charge la planification, le suivi, la supervision et le contrôle. La participation communautaire est assurée par les sièges des conseils de santé présents dans toutes les sphères du gouvernement. Ces conseils ont le pouvoir de planifier mais aussi de surveiller les

²⁵ Le SUS est créé en 1990, avec la loi n.8080, appelée Loi Organique de la Santé. Cette loi « prévoit les conditions pour la promotion, la protection et le rétablissement de la santé, l'organisation et le fonctionnement des services correspondants ». Dans l'article 4 de la Constitution Fédérale, il est établi que « l'ensemble des actions et des services de santé sont conduits par des organismes et des institutions publiques fédérales, étatiques ou municipales, d'administration directe et indirecte ainsi que des fondations maintenues par le pouvoir public, constituent le Système Unique de Santé » (Oliveira & Passador, 2014).

actions et les services de santé. De cette façon, il contribue à l'efficacité de l'application des ressources de la politique de santé.

Le Ministère de la Santé est responsable de la mise en œuvre des actes juridiques qui orientent les politiques de santé des Municipalités, des Etats et du Gouvernement Fédéral. Il gère les programmes d'assistance à la santé comme le Programme de Santé Familiale et le Programme Faim Zéro. Ce Ministère investit dans la production de médicaments à travers des programmes stratégiques, en finançant des laboratoires officiels publics comme Farmanguinhos et l'Institut Vital Brasil, mais aussi en participant à la promotion de campagnes de vaccination et de combat contre des maladies comme la dengue et la leishmaniose. C'est par le biais de l'Agence Nationale de Surveillance à la Santé²⁶ (ANVISA pour le sigle en portugais) que le Ministère procède à l'autorisation et à la surveillance des laboratoires pharmaceutiques et à l'enregistrement des produits. A travers la Chambre de Réglementation du Marché des Médicaments, (CMED pour le sigle en portugais), sont définies les politiques des prix des médicaments. Le rôle de la CMED est de déterminer la liste et les réductions sur la valeur des médicaments. En général, la CMED fixe l'application du Coefficient d'Ajustement de Prix pour la vente au gouvernement ou aux institutions publiques des médicaments listés. La réduction pratiquée est de 21,92% sur le « prix-factory », c'est-à-dire le prix maximal de vente au public. Selon le rapport de l'ANVISA (2013), nous pouvons souligner que certains médicaments du Programme Brésilien MST/SIDA sont inclus dans cette liste.

Le financement du SUS est possible grâce au régime de protection sociale brésilien basée sur la collecte des cotisations salariales et patronales par la Sécurité Sociale. Ainsi les ressources pour la santé proviennent principalement des contributions sur les revenus, sur le bénéfice net et de l'amendement constitutionnel 29 qui fixe le pourcentage des recettes fiscales collectées par les municipalités (au moins 15%) et par les États (au moins 12%). En 1991, le gouvernement Fédéral participait à 73% au financement du SUS ; les états et les municipalités à 27%. Il faut préciser qu'en 2010, la situation s'est améliorée puisque les Etats et les Municipalités contribuaient à 55% et la sphère Fédérale à 45% (Servo, Piola, Paiva & Ribeiro, 2011). Pour autant, les

²⁶ L'ANVISA est la haute autorité de santé. Elle donne son approbation pour la commercialisation des médicaments au Brésil. L'ANVISA s'occupe de tous les secteurs en relation aux produits et services qui peuvent affecter la santé de la population. Cette agence travaille au niveau national pour la régulation, la supervision et le contrôle sanitaire.

gouvernements locaux commencent à assumer le financement de la santé lors de la conception d'un système décentralisé.

Toutefois le SUS souffre d'un manque de recettes importantes dû au fait que le Gouvernement Fédéral attribue des réductions d'impôt sur le revenu à toutes les personnes ou entreprises qui souscrivent à des assurances de santé privées²⁷. Selon les données du Service Public sur le Revenu²⁸, il faut ajouter à cela les exonérations fiscales offertes aux organismes à but non lucratif et aux industries pharmaceutiques. Le montant total de ces pertes fiscales s'élève à 4,6 milliards en 2004 et à 20 milliards en 2012, (soit une perte de recettes fiscales multipliée par 5 pour le Gouvernement Fédéral). Ces montants sont autant de recettes perdues pour le SUS.

Un autre obstacle au développement des dépenses de santé publique trouve son origine dans la politique macro-économique établie par les gouvernements de Fernando Henrique Cardoso, Lula da Silva et Dilma Rousseff. L'un des objectifs de la politique macro-économique était alors de parvenir à un excédent budgétaire annuel²⁹, afin de garder sous contrôle le niveau de la dette du pays. Pour cette raison, le Brésil a maintenu des niveaux d'investissement/PIB en santé publique inférieurs à ceux des pays possédant un système de santé publique universel. Ainsi la sphère Fédérale a-t-elle contenu les investissements en santé publique : en 1995 les dépenses étaient seulement de 1,79% du PIB et en 2012 de 1,86% (Datusus, 2017).

En dépit de ces modestes chiffres de dépenses, les données relatives au nombre d'actions et de services dispensés, placent le SUS au rang d'un des plus grands systèmes de santé publics universels dans le monde³⁰, sans doute en partie du fait de l'importance de la population Brésilienne (environ 200 millions de personnes). Selon Barbosa (2013) les services de santé, les programmes de santé maternelle et infantile, les campagnes de vaccination, l'allaitement au sein et les programmes de

²⁷ En contrepartie, le gouvernement permet aux personnes ou aux entreprises qui payent une assurance de santé privée l'utilisation de cette dépense annuelle pour réduire l'impôt sur le revenu de l'année postérieure. Ce qui pousse d'une certaine manière les personnes à se rapprocher des assurances privées, évitant l'utilisation du SUS pour les consultations et même les prestations qu'il est censé couvrir.

²⁸ Barbosa (2013).

²⁹ Recettes moins dépenses, dans les trois sphères du gouvernement, sans tenir compte de l'intérêt sur la dette publique.

³⁰ Pour l'année 2012 : 3,3 millions d'interventions chirurgicales, (y compris 215.000 chirurgies cardiaques et 11.300 greffes), les 3,7 millions de procédures ambulatoires, les 531 millions de rendez-vous de soins et les 11,3 millions d'hospitalisations (Barbosa, 2013).

réhydratation orale ont une influence majeure sur l'amélioration des conditions de santé de la population brésilienne³¹.

Le Programme de Santé Familiale est créé en 1994, mais ce n'est qu'à partir de 1998 que le Ministère de la Santé le consolide en faisant un programme prioritaire. Dans les années 2000, le Ministère de la Santé constate que le diagnostic du VIH est fait trop tardivement chez la plupart des patients, et cela conduit à de graves conséquences sur la santé. Aussi le gouvernement met-il en place des actions nouvelles en relation à la lutte contre le Sida. Le rapprochement des services de santé³² à travers des équipes du Programme de Santé Familiale facilite les actions de soutien³³, la prévention, le diagnostic, l'éducation sanitaire, la fourniture de préservatifs et la communication avec les conjoints des patients séropositifs³⁴. Sont également proposées des actions de cartographie des groupes vulnérables dans la communauté et des offres d'orientations vers des établissements de santé spécialisés.

Selon Barbosa (2013), le Programme de Santé Familiale comporte 33.404 équipes³⁵ qui couvrent 54,84% de la population, en plus des 257.265 agents de santé communautaire, le tout permettant une couverture de 65,4% du territoire. Le degré de couverture varie selon les régions et les municipalités. Par exemple, en 1998 dans les communes de moins de 20.000 habitants³⁶, seulement 9,41% de cette population était couverte par ces équipes. Toutefois, en 2010, ce chiffre atteint 80% de cette même population. D'autres auteurs constatent que plus la zone de couverture de ces équipes

³¹ Le Brésil a réussi entre 1990 et 2010 à réduire le taux de mortalité maternelle qui est passé de 143,2 à 68,2 pour mille habitants mais aussi la mortalité infantile, de 45,3 à 16,0 pour mille naissances vivantes (Barbosa, 2013). Selon le même auteur, cette baisse de la mortalité semble être liée aussi à l'augmentation de la couverture de l'assainissement de base et à l'approvisionnement en eau qui sont des éléments déterminants pour la santé. Mais ils ne sont pas inclus directement dans le champ d'application des services coordonnés par le Ministère de la Santé.

³² L'OMS recommande que les prestataires communautaires ayant reçu une formation peuvent délivrer de manière autonome des services sûrs et efficaces de dépistage du VIH en utilisant des tests diagnostiques rapides (OMS, 2016).

³³ Le Programme de Santé Familiale est responsable pour les soins généraux de ces patients. Les services spécialisés ont la responsabilité de suivre des personnes vivant avec le VIH, comme l'observance, les conséquences psychologiques et sociales, les demandes d'examen de sang, etc.

³⁴ Les équipes du Programme de Santé Familiale sont censées apporter un soutien au patient diagnostiqué positif, notamment en l'aidant à parler de sa séropositivité à son partenaire sexuel-conjoint, en exposant les conséquences et les précautions à prendre au quotidien, en fournissant des informations relatives au VIH-Sida etc.

³⁵ Les équipes sont formées par un médecin, un infirmier, un auxiliaire et par quatre à six agents de santé communautaire.

³⁶ Soit 80% des municipalités brésiliennes.

est grande, plus le taux de mortalité infantile post-néonatale est bas³⁷. On note aussi une réduction du taux d'admissions à l'hôpital³⁸.

Cependant, s'il y a une extension positive du SUS, certaines défaillances doivent encore être surmontées : la difficulté d'accès, selon Barbosa (2013), due à la répartition inégale de l'offre de services dans les régions, les États et les municipalités, et une faible offre des services dans les grandes villes du Brésil. Un autre problème à vaincre est l'inégalité liée à l'usage des services du SUS par ses usagers, et cela indépendamment de la disponibilité, du type, de la quantité des services et des ressources. Ainsi, il faut constater que les résidents ruraux âgés y recourent moins que ceux des zones urbaines, même parmi ceux qui affirment avoir des problèmes de santé (Szwarcwald, Souza-Junior & Damacena, 2010).

Certains auteurs constatent que les profils sociaux, culturels et d'environnement sont les déterminants dans un pays où le manque de connaissances sur la prévention des maladies a des effets sur les habitudes saines, les modes de vie et sur l'utilisation des services de soins de santé. Aussi, la disponibilité de ces services ne garantit en rien leur utilisation.³⁹ Szwarcwald et al. (2010) signalent que pour les inégalités socio-économiques des usagers, le niveau de scolarité⁴⁰ peut déterminer l'usage des services de santé. Cependant, dans les cas d'urgence, ces inégalités diminuent ou disparaissent. L'auteur montre la nécessité d'élaborer des politiques de promotion de la santé et d'élargir l'offre des services de santé en fonction des caractéristiques territoriales, culturelles et sociales de la population.

En ce qui concerne le cadre des lois, selon la Constitution Fédérale, la Loi n. 8.742/1993 expose l'organisation de l'assistance sociale pour protéger la vie, réduire les méfaits et prévenir l'incidence des risques. Cette loi a été remplacée par la Loi n. 12.435/2011. Elle propose la lutte contre la pauvreté, garantit l'aide sociale, intégrée aux politiques sectorielles, assure les conditions sociales minimales ainsi que la promotion de l'universalisation des droits sociaux. Cette nouvelle rédaction favorise

³⁷ La diminution de taux de mortalité infantile post-néonatale est associée à la baisse des décès due aux maladies diarrhéiques et aux infections respiratoires (Aquino, Oliveira & Barreto, 2009 ; Rasella, Aquino & Barreto, 2010).

³⁸ À partir de 1999, il y a une réduction de 15% pour les admissions évitables à l'hôpital (Guanais & Macinko, 2009).

³⁹ Franks, Gold & Clancy, 1996 ; Monteiro, Moura, Conde & Popkin, 2004 ; Dinsa, Goryakin, Fumagalli & Suhrcke, 2012.

⁴⁰ Gardons à l'esprit que l'analphabétisme touche 8,5% ; et l'analphabétisme fonctionnel atteint 20,3% de la population brésilienne.

également l'octroi d'un salaire minimum pour les personnes qui ont un revenu familial inférieur au quart d'un salaire minimum par personne. La demande peut se faire aux bureaux de l'Institut National de la Sécurité Sociale. Cette loi inclut les personnes âgées en situation de dépendance et les personnes handicapées. Il faut remarquer que les porteurs de VIH qui ne peuvent pas travailler sont intégrés à ce dernier groupe. Jusqu'en 2012, selon le Ministère du Développement Social, 3,6 millions de personnes avaient accès à ce droit, dont 1,9 millions de personnes handicapées et 1,7 millions de personnes âgées (Brasil, 2012a). Toutefois, les porteurs du VIH ont actuellement des difficultés à bénéficier de ce droit, puisque seulement ceux qui présentent une charge virale élevée peuvent y accéder, et dans la plupart des cas ceux qui se situent dans la phase finale de la maladie⁴¹ (Brandão, 2014).

La Loi n. 9.313 promulguée en 1996 vise particulièrement la lutte contre le Sida. Elle garantit l'accès universel et gratuit au traitement antirétroviral pour les porteurs du VIH et malades de Sida. Il faut souligner que le Brésil est le premier pays en développement à assurer l'accès universel et gratuit dans la lutte contre le Sida. Après la mise en place de l'accès universel, selon Bastos et al. (2004), l'espérance de vie pour le porteur du Sida a augmenté, et est passée de 18 mois en 1985 à 58 mois en 1996.

Le Ministère de la Santé centralise l'organisation de la politique de lutte contre le Sida par le biais du Département des Maladies Sexuellement Transmissibles, du Sida et des Hépatites Virales (DDAHV). Ce département se consacre à renforcer le réseau et les lignes de soins. Il est créé en 1985, en pleine épidémie mondiale du Sida. Tout d'abord, le DDAHV cherche à réduire la transmission du VIH, des Maladies Sexuellement Transmissibles (MST) et des hépatites virales. Dans un second temps, il travaille pour améliorer la qualité de vie des personnes porteuses des MST, du VIH, du Sida et des hépatites virales. Ce département organise les recommandations thérapeutiques, les achats, la distribution des médicaments antirétroviraux, les actions de prévention et le dépistage de routine et de saison.

En ce qui concerne l'élaboration des protocoles de prise en charge de l'infection par le VIH, ce département dispose de trois groupes de travail technique : le premier se consacre au traitement pour les adultes, le deuxième à celui des enfants et des adolescents, le troisième à celui des femmes enceintes. Ces groupes techniques se

⁴¹ Quand les conditions de santé du patient sont graves et irréversibles.

réunissent au moins une fois par an pour examiner les critères médicaux d'admissibilité ainsi que pour échanger sur les changements nécessaires de soins médicaux et sur la disponibilité de nouveaux traitements. Nous devons aussi évoquer la Commission Nationale d'Incorporation des Technologies - CONITEC soumise aussi au Ministère de la Santé, mais fait partie du Secrétariat des Sciences, Technologies et Intrants Stratégiques (SCTIE). Cette commission créée en 2011 a pour objectif de répondre aux exigences de la présentation d'études sur l'efficacité, la sécurité, l'évaluation économique et l'impact budgétaire de nouvelles technologies avant leur incorporation ou leur désinvestissement dans le SUS. Ainsi sont analysés les différents impacts qu'une nouvelle technologie peut apporter au système de santé.

Il faut souligner qu'une fois acceptée par la CONITEC, cette nouvelle technologie, que ce soit un médicament, un équipement médical ou une nouvelle technique, n'est pas automatiquement intégrée au SUS. Il y a des normes à appliquer avant qu'elle ne soit accessible. Par exemple, l'actualisation du protocole thérapeutique : le protocole soutient l'indication d'usage et autorise la prescription dans le SUS⁴². Tous les médicaments antirétroviraux sont intégrés au Programme et au protocole thérapeutique pour la prise en charge de l'infection du VIH après l'approbation de la CONITEC.

Le rôle de la CONITEC s'est avéré fondamental en 2012, lors d'un conflit d'intérêt entre le Brésil et le laboratoire Glaxo, en relation à l'incorporation du médicament Maraviroc. Glaxo commercialisait et conduisait le test d'indication du médicament (le test de détermination du tropisme viral). Cette entreprise a mis à disposition le test de génotropisme⁴³, qui était coûteux. Tous les échantillons étaient analysés aux États-Unis. Après quelques mois, la CONITEC affirme être capable de réaliser le test au Brésil, à travers le réseau des laboratoires publics, et à un prix plus avantageux. Ainsi elle donna un avis favorable pour l'intégration de ce médicament au Programme National.

Afin de contrôler et de détecter de nouveaux cas de VIH, le Ministère de la Santé met à disposition des services de dépistage au sein du système de santé publique à travers des Centres de Dépistage et Conseil - CTA. Les CTA sont composés d'une équipe pluridisciplinaire et permettent aux patients de faire les examens pour le VIH, la syphilis

⁴² Selon le Décret 7.508 de 2012.

⁴³ L'utilisation du médicament est utile seulement pour les patients qui ont la protéine CCR5 à la surface du VIH.

et les hépatites de façon anonyme et gratuite. Ces patients reçoivent des conseils avant et après les tests, et sont informés sur les attitudes saines à adopter pour éviter la propagation des maladies sexuellement transmissibles. L'offre et l'accès au dépistage du VIH dans le SUS, facilités par l'utilisation du test rapide de routine⁴⁴, permettent de donner au patient le résultat de son examen en 30 minutes. Grâce à l'utilisation de ces tests rapides, on passe de 528 mille tests en 2005 à 6,4 millions en 2015, selon les données du Portal Brasil (2016). Dans le cas d'un résultat positif, le patient est adressé à un service ou à un centre de référence pour le traitement du VIH. Mais il peut poursuivre le suivi au CTA, si les services sont disponibles au sein du CTA sélectionné. En 2016, il y a 517 CTA, 712 services de référence et 724 locaux pour la distribution des médicaments pour les porteurs du VIH. L'Etat de Rio de Janeiro compte 15 CTA, dont 6 dans la ville de Rio de Janeiro et 74 services de référence, dont 38 dans la ville de Rio de Janeiro.

2. L'obstacle de la propriété intellectuelle (les ADPIC et la Loi 1997 « Pipeline »)

Dans le but d'exposer les obstacles à l'accès aux médicaments, liés aux droits de propriété intellectuelle, cette section présente les accords internationaux, la loi brésilienne et les spécificités de ces documents en relation à notre sujet.

Avant toute chose, il faut définir ici ce qu'on appelle un brevet. Un brevet est un droit exclusif d'exclure concernant une invention. Un brevet est octroyé par l'Etat ou une agence spécialisée à celui qui a investi dans la recherche et le développement en échange d'une divulgation de l'invention⁴⁵. Ainsi, l'innovateur obtient un monopole partiel et limité dans le temps sur la commercialisation du résultat de ses investigations, mais il est obligé de livrer la connaissance du résultat obtenu qui est mise à la disposition du grand public par le document de brevet. L'objectif principal

⁴⁴ Ce test rapide est fait à partir d'une goutte de sang sur le bout du doigt. L'autre examen employé est le test Elisa qui en cas de résultat positif doit être confirmé par le test d'immunofluorescence indirecte ou le western blot.

⁴⁵ Pour plus d'informations consulter la page : http://economie.fgov.be/fr/entreprises/propriete_intellectuelle/Brevets/#.WUQoNIVolic

déclaré de l'échange entre le public et le privé est de stimuler l'investissement privé dans l'innovation⁴⁶.

En 1994, les brevets pharmaceutiques sont inclus dans l'accord sur les « Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce (ADPIC)⁴⁷ ». Ce document a été signé par 123 membres lors de la création de l'OMC, y compris par le Brésil. Cet accord oblige les États membres de l'OMC à concéder un brevet pour les inventions de produits pharmaceutiques et les procédés de leur fabrication. Mais cet accord comprend plusieurs particularités.

Premièrement, l'OMC spécifie que l'objectif des ADPIC est d'implémenter des normes internationales concernant la protection de la propriété intellectuelle. Sur le thème de la brevetabilité, l'accord de l'OMC (1994) établit qu'« *un brevet pourra être obtenu pour toute invention, de produit ou de procédé, dans tous les domaines technologiques* ». À partir du 1^{er} janvier 1995⁴⁸, les pays signataires de l'accord doivent accorder des brevets dans tous les secteurs, y compris dans le domaine de la pharmacie. Dans ce contexte, il faut souligner qu'au Brésil une ancienne loi⁴⁹ excluait le secteur pharmaceutique du champ du brevet. De plus, l'accord de l'OMC (1994) dans son Art.27.1 spécifie que les produits et les procédés doivent être : « nouveaux, impliquer une activité inventive et susceptibles d'application industrielle ».

L'article 28 des ADPIC quant à lui précise que le brevet empêche un tiers de recourir à « *la fabrication, l'utilisation, l'offre à la vente, la commercialisation ou l'importation du produit breveté* » sans le consentement de l'inventeur. L'article 33 affirme que les brevets pour les procédés de fabrication et les produits sont valables au moins vingt ans. Ces droits exclusifs se traduisent par un monopole au profit de l'inventeur sur le produit breveté. Cet accord ajoute par ailleurs que seuls les médicaments brevetés par les producteurs après 1995 peuvent faire l'objet d'une demande de brevet dans les pays membres de l'OMC. De plus l'article 8.1 affirme que les États membres peuvent légiférer de façon à sauvegarder « *la santé publique et l'intérêt public dans des secteurs d'une importance vitale pour leur développement socioéconomique et*

⁴⁶ Cf. sur ce point les contributions séminales des économistes Arrow (1962) et Nelson (1959).

⁴⁷ La sigle en anglais : TRIPS – Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights.

⁴⁸ Des délais supplémentaires sont accordés à certains groupes de pays, voir infra.

⁴⁹ Sous le gouvernement militaire, le décret-loi n. 1005 de 1969 établit que le secteur pharmaceutique peut obtenir des brevets pour les processus de fabrication des médicaments, mais le produit final et le médicament ne peuvent pas faire l'objet d'un brevet. À cette époque, les militaires sont au pouvoir. Aussi la production de médicaments, de produits chimiques et d'aliments sont classés parmi les denrées stratégiques du pays.

technologique ». Au terme de l'article 8.2, des mesures appropriées sont prévues pour « éviter l'usage abusif des droits de propriété intellectuelle par les détenteurs de droits ou le recours à des pratiques qui restreignent de manière déraisonnable le commerce ou sont préjudiciables au transfert international de technologie ». En outre, les ADPIC contiennent des « flexibilités ». Ainsi ils ne font pas obstacle au non respect du critère d'exclusivité des brevets, lorsqu'il s'agit « protéger l'ordre public ou la moralité » ou encore « pour éviter de graves atteintes à l'environnement » (Art 27.2).

Finalement, l'accord ne constitue pas une « obligation absolue et unique » puisque l'OMC reconnaît le besoin des États membres à satisfaire les objectifs de développement et de santé publique. Le brevet doit donc, selon l'article 7 :

« ...contribuer à la promotion de l'innovation technologique et au transfert et à la diffusion de la technologie, à l'avantage mutuel de ceux qui génèrent et de ceux qui utilisent des connaissances techniques et d'une manière propice au bien-être social et économique, et à assurer un équilibre de droits et d'obligations. »

De ce fait, les ADPIC prévoient un temps d'adaptation. Les pays les plus riches ont commencé à appliquer ces nouvelles règles dès le 1^{er} janvier 1995. Les pays en développement, comme l'Inde et le Brésil, devant se conformer à ce document à partir du 1^{er} janvier 2005. Les pays les moins avancés avaient jusqu'à 2015 pour s'y adapter.

C'est dans ce contexte que le Brésil promulgue la loi n° 9279/96 sur les droits et les obligations conférées par la propriété industrielle, et signée par le président Fernando Henrique Cardoso. Par cette loi promulguée le 14 mai 1996, et entrant immédiatement en application le Brésil se prive de la période de transition accordée aux pays en développement (2005 pour lui-même). Cette loi brésilienne se met donc de manière anticipée en conformité avec les exigences des ADPIC mais comporte une particularité, l'exigence pour les détenteurs de brevets de fabriquer sur place (au Brésil même) les produits destinés à l'écoulement sur le marché intérieur⁵⁰. Cette condition est contestée par les États-Unis. Selon Oliveira et Moreno (2007), les États-Unis usent alors de leur influence et de la menace d'imposer des sanctions et des représailles si cette disposition n'est pas retirée. Cette dispute se prolongera dans le cadre de l'OMC jusqu'en 2001. Accompagnée d'une forte pression internationale des États-Unis, et malgré le soutien de nombreux États du Sud, l'affaire se soldera par un compromis

⁵⁰ Sur ce point voir notamment : Oliveira & Moreno, 2007.

peu fructueux pour le Brésil : l'article incriminé n'est pas retiré de la loi Brésilienne, mais au Brésil il ne sera pas appliqué.

Au nombre des « flexibilités » permettant de défendre les intérêts nationaux des pays du Sud il faut encore mentionner l'article 31 des ADPIC lequel autorise, dans certains cas, l'usage du brevet sans l'autorisation du détenteur de droits : « *Un pays pourra déroger à cette prescription dans des situations d'urgence nationale ou d'autres circonstances d'extrême urgence ou en cas d'utilisation publique à des fins non commerciales* ».

Par ailleurs – et la loi Brésilienne contient des dispositions dans ce sens – les ADPIC prévoient la possibilité d'émettre des licences volontaires et des licences obligatoires en cas « d'urgence nationale » ou « d'intérêt public ».

Dans des cas qui doivent donc être précisées on admet ainsi que l'intérêt public est considéré comme plus important que l'intérêt privé du titulaire d'un droit exclusif, et que des licences obligatoires peuvent être émises, y compris si nécessaire afin de permettre à un pays tiers (capable de produire le médicament concerné) d'alimenter le pays qui a émis la licence obligatoire. Toutefois, l'utilisation de telles licences obligatoires est, dans les ADPIC, soumise à conditions et restrictions. Comme le fait remarquer Coriat, Orsi, d'Almeida (2006) :

« Bien que l'accord sur les ADPIC n'empêche pas les pays membres d'émettre des licences obligatoires aux fins d'importation, dans la pratique, cette utilisation est fortement limitée par les restrictions sur l'exportation de biens fabriqués sous licence obligatoire ».

À cet égard, une des principales conséquences de ces dispositions est la difficulté des pays dépourvus de capacités technologiques d'utiliser les licences obligatoires de façon efficace.

Lors de la conférence interministérielle de l'OMC à Doha (Qatar) en 2001, cette situation de licences obligatoires provoque des débats visant à clarifier l'interprétation et l'application des ADPIC dans le contexte de la santé publique, alors qu'après les attentats de 2001 aux Etats Unis, une conjoncture mondiale nouvelle s'impose⁵¹.

⁵¹ Le 11 septembre 2001 et la menace terroriste de contamination par l'Anthrax encourage le gouvernement américain à décréter une licence obligatoire pour le médicament ciprofloxacine de l'entreprise Bayer. Le prix du médicament étant élevé, mais les États-Unis décident de ne pas attribuer de licence obligatoire. Suite aux débats sur les brevets et les intérêts de santé publique, l'opinion publique était déjà convaincue.

Enfin la déclaration finale de la conférence de Doha en 2001, il est souligné que les intérêts de santé publique priment sur la défense de la propriété intellectuelle, et l'accès aux médicaments à tous doit être accéléré. Autrement dit, après la Déclaration de Doha⁵², on reconnaît la gravité des problèmes de santé publique qui affectent de nombreux pays en développement et des pays à ressources limités, notamment ceux qui sont particulièrement touchés par le VIH/Sida, la tuberculose, le paludisme et d'autres épidémies. Ainsi, ce document souligne le caractère fondamental de la défense de la santé comme bien public global, sans pour autant qu'il soit associé à un statut juridique garantissant l'accès au soin (Coriat *et al.*, 2006).

La Déclaration de Doha stipule que la fonction sociale de la production de médicaments et d'équipements est placée au-dessus des intérêts commerciaux. Cette déclaration est sur le principe un outil puissant pour favoriser l'inclusion sociale, en proclamant que l'accès aux médicaments procède d'une responsabilité universelle et doit relever d'engagements envers les droits de l'homme. Virtuellement son accomplissement fait progresser l'idée d'un droit d'accès aux médicaments pour des millions de personnes atteintes de maladies comme la lèpre, la tuberculose, le diabète, le cancer, l'Alzheimer, la maladie de Parkinson ou l'hépatite. En pratique cependant la déclaration ne se traduira pas par les effets espérés. Les firmes titulaires de brevets seront à même dans la plupart des cas, de conserver le moyen d'imposer de faire valoir les droits qui leur ont été attribués, même dans les cas d'épidémie et d'urgence avérées⁵³

En 2003, la Déclaration de Doha est annexée à l'ADPIC et intégrée aux lois nationales de chaque pays membre de l'OMC, afin de permettre qu'un pays délivre une licence obligatoire et importe le produit d'un pays classé comme « pays membre exportateur »⁵⁴. Toutes les négociations sont soumises au comité des ADPIC : premièrement les pays importateurs sont invités à prouver leur incapacité à produire le médicament et à déclarer la quantité requise ; deuxièmement les pays exportateurs doivent respecter les règles (comme l'étiquette différenciée) et divulguer les quantités exportées sur la page électronique.

⁵² Dans un second temps, cette déclaration est incorporée aux ADPIC comme Declaration on the TRIPS Agreement and Public Health.

⁵³ Dans Costa-Couto et Nascimento (2008), on trouvera une longue discussion sur les motifs qui expliquent la portée finalement limitée que connaîtra la déclaration de Doha.

⁵⁴ Le Pays Membre Exportateur est le porteur d'une licence obligatoire pour l'exportation.

Pour Chaves, Oliveira, Hasenclever et Melo (2007), ces exigences ont comme objectif de minimiser les risques d'une nouvelle exportation du produit à d'autres pays qui n'ont pas d'autorisation. Toutefois, ces normes créent des obstacles qui compliquent ce processus pour les rendre plus coûteux ou plus bureaucratique.

C'est dans ce contexte que à partir de ce moment les États-Unis signent avec chaque État des accords bilatéraux appelés « ADPIC-plus » qui contiennent des dispositions plus « dures » que celles des ADPIC afin d'assurer le droit aux brevets des firmes américaines et de mettre en place des mécanismes qui sont directement opposés à ce qui avait concédé à Doha. De nombreux membres de l'OMS ont ainsi été amenés à accepter des accords de type ADPIC-plus⁵⁵ qui présentent des clauses de propriété intellectuelle plus strictes⁵⁶ que celles contenues dans les ADPIC, au bénéfice des entreprises du secteur pharmaceutique.

Le travail de Chaves *et al.* (2007) illustre les clauses ADPIC-plus qui affectent directement le secteur pharmaceutique. Une première disposition permet de prolonger la protection accordée aux brevets, au-delà de la période réglementaire de vingt ans. Il s'agit d'une « compensation » obtenue au prétexte que la période d'analyse du brevet par les bureaux de propriété intellectuelle s'est allongée. Ou encore par le fait que le temps recuis pour l'enregistrement du médicament par les autorités locales s'est lui-même allongé. Ces dispositifs ont pour effet de reporter au-delà de la période de 20 ans le lancement des produits génériques. Ce mécanisme est prévu par exemple dans les accords entre les États-Unis et Singapour, mais aussi en particulier entre les États-Unis et le Chili ou les États-Unis et l'Amérique Centrale.

Une autre clause souvent présente dans les accords de type « ADPIC plus » concerne « la protection des données » des recherches cliniques⁵⁷ qui doivent être transmises aux agences compétentes au moment de la demande d'enregistrement du médicament pour sa commercialisation locale. La non divulgation de ces données peut avoir pour conséquence de retarder et de surenchérir le cout des génériques, le producteur du médicament générique n'ayant plus la possibilité d'utiliser les données des essais cliniques du médicament princeps. Sur ce point notons que Chaves (2016)

⁵⁵ Ces accords sont des accords régionaux ou concernent un groupe de pays. Par exemple, l'Accord de libre-échange d'Amérique Centrale (ALEAC) signé par les États-Unis, la République Dominicaine, le Guatemala et quatre autres pays d'Amérique Centrale.

⁵⁶ Cette situation s'éloigne de la flexibilité des ADPIC.

⁵⁷ Clause est connue en anglais sous le nom de « data exclusivity ». Il s'agit non d'un DPI, mais d'une protection administrative sur le secret des données transmises par les pharmas. Inexistante dans les ADPIC, cette protection de données figure dans nombre d'accords de type ADPIC plus

remarque que les informations sur l'efficacité et la sécurité des médicaments sont nécessaires pour leur utilisation correcte et rationnelle... Ce mécanisme est prévu dans les accords entre les États-Unis et la Jordanie, entre les États-Unis et Singapour, entre les États-Unis et le Chili, mais aussi entre les pays liés par le NAFTA (les États-Unis, le Canada et le Mexique).

Certaines clauses ADPIC-plus veulent imposer des restrictions sur l'utilisation des licences obligatoires ce qui rend l'émission de licences obligatoires conditionnées à l'autorisation du détenteur du brevet. Une situation insoutenable peut se présenter lorsque le titulaire du brevet doit donner son consentement⁵⁸ pour l'approbation commerciale du générique. Cette situation s'éloigne de la flexibilité des ADPIC qui existe justement pour éviter de soumettre l'accès aux médicaments au bon vouloir des détenteurs de brevets en cas d'urgence sanitaire⁵⁹.

Notons enfin qu'il existe des clauses qui visent à imposer des restrictions sur les critères de brevetabilité et sur l'abrogation de brevets. Dans cette perspective, il est certain qu'il y a un fort mouvement en cours pour rendre le système de protection de la propriété intellectuelle plus favorable au titulaire du brevet, et moins favorable aux droits des populations pour l'accès aux nouvelles technologies qui peuvent prolonger leur vie et réduire leur souffrance (Chaves et al., 2007).

Différentes initiatives s'inscrivent pourtant à contrecourant de ces tendances. Ainsi en 2008, l'OMS adopte la résolution WHA61.21 afin d'encourager l'innovation et faciliter l'accès aux produits sanitaires aux habitants des pays en développement. Ce document, sur la Stratégie Mondiale et le Plan d'Action pour la Santé Publique, l'Innovation et la Propriété Intellectuelle, reconnaît la valeur de la production locale et établit de nouvelles mesures liées au sujet comme : « *contribuer à l'échange d'informations et au renforcement des capacités d'application et de gestion de la propriété intellectuelle* »⁶⁰. Dans le même esprit, il est envisagé de :

« *fournir, sur demande, selon les besoins et en collaboration avec les autres organisations internationales compétentes, un appui technique, y compris, le cas échéant, pour les processus politiques, aux pays qui ont l'intention de se*

⁵⁸ Pendant la durée du brevet.

⁵⁹ Sur ce point voir : Correa, 2005 ; Lago & Costa, 2010.

⁶⁰ Voir l'article 5.1 page 46 du WHA61, OMS (2008).

prévaloir des dispositions prévues dans les ADPIC, y compris les flexibilités reconnues dans la Déclaration de Doha... »⁶¹.

Ce document affirme l'importance de « *promouvoir la concurrence pour améliorer la disponibilité et l'accessibilité économique des produits sanitaires... »* à travers

« l'élaboration de lois et/ou de politiques nationales qui encouragent la production et l'entrée sur le marché de produits génériques, en prévoyant notamment une «exception réglementaire» ou une disposition de type « Bolar »⁶², et qui soient compatibles avec les ADPIC... »⁶³.

En ce qui concerne l'exception réglementaire concernant la recherche aussi appelée « disposition *Bolar* », il faut rappeler que ce dispositif permet aux fabricants de médicaments génériques de commercialiser leurs produits dès l'expiration du brevet. Au titre de la recherche il est en effet permis de concevoir des tests à partir de l'invention brevetée dans le but d'obtenir l'autorisation de commercialisation du générique sans l'autorisation du titulaire et avant l'expiration du brevet. Ainsi la commercialisation du médicament générique pourra débuter immédiatement après l'expiration de la période de protection conférée par le brevet.

En 2011, l'Organisation des Nations Unies propose un guide de référence⁶⁴ sur la propriété intellectuelle, où des mesures sont présentées afin de mettre en pratique les flexibilités des ADPIC et encourager la production locale des médicaments dans les pays en développement. Ainsi, la création de capacités locales de production et d'approvisionnements pharmaceutiques réduit la dépendance à l'importation de produits coûteux pour ces pays. L'ONU classe les mesures en deux catégories. La première catégorie expose les mesures à prendre avant la délivrance du brevet par les bureaux de propriété intellectuelle ; la deuxième catégorie concerne les mesures à prendre après la délivrance du brevet. Il faut souligner que les mesures sont suggérées pour les pays en développement mais il n'y a aucune restriction pour l'utilisation dans les pays développés. Le tableau 2, ci-dessous, présente un résumé de ces mesures.

⁶¹ Voir l'article 5.2 page 47 du WHA61 OMS (2008).

⁶² Pour plus d'informations consulter Guennif & Chaisse, 2007.

⁶³ Voir l'article 6.3 page 50 du WHA61 OMS (2008).

⁶⁴ UNCTAD, 2011.

Tableau 2 – Mesures présentées par l'ONU

Les flexibilités avant la délivrance du brevet	Les flexibilités après la délivrance du brevet
Période d'adaptation du pays pour l'octroi des brevets dans le secteur pharmaceutique	Exception aux droits conférés par le brevet : l'usage expérimental et la disposition <i>Bolar</i>
Possibilité sous certaines conditions de s'opposer au brevet	Recours aux importations parallèles
Liste de produits non brevetables : les produits de la nature, les méthodes thérapeutiques, les produits qui ne sont pas aussi efficaces que les précédents	Emission de licences obligatoires
Critères de brevetabilité se basant de manière stricte sur les nouveaux concepts, sur l'activité inventive et sur l'application industrielle	Contrôle des abus des droits de brevets et des pratiques anticoncurrentielles
Disposer des informations sur l'invention	Opposition au brevet
	Ne pas adopter les dispositifs ADPIC-plus

Source : adapté de Chaves, 2016

Parmi les mesures suggérées par l'ONU, il faut souligner que l'opposition au brevet est mise en œuvre fréquemment par des industriels concurrents, mais également par la société civile afin de soutenir l'accès aux médicaments dans les pays qui en ont besoin. Il y a deux exemples intéressants à mentionner ici : le premier concerne le Brésil, le deuxième l'Europe. Au Brésil, en 2008, l'ABIA⁶⁵, soutenue par le gouvernement, s'est opposée au brevet du médicament Tenofovir avant la décision finale de l'INPI, c'est-à-dire avant sa délivrance. L'argument avancé pour l'opposition était le « manque d'activité inventive », sachant que le bureau des États-Unis a refusé le brevet pour la même raison. L'INPI a finalement refusé le brevet et le Tenofovir est tombé dans le domaine public.

Un autre exemple d'opposition à un brevet apparaît en 2015, cette fois-ci en Europe, opposition portée par l'ONG Médecins du Monde. Le médicament Sofosbuvir⁶⁶ a subi la procédure d'opposition de son brevet en Europe après la délivrance du brevet. Les raisons de cette demande s'appuient sur les critères de brevetabilité. L'ONG signale

⁶⁵ L'ONG ABIA - Associação Brasileira Interdisciplinar de AIDS – l'Association Brésilienne Interdisciplinaire du Sida.

⁶⁶ Connu sous le nom Sovaldi® de l'entreprise Gilead.

le manque d'activité inventive puisque la structure chimique de la molécule dérive de l'association de composés déjà connus⁶⁷. Les deux exemples d'opposition de brevet illustrent bien les possibilités de mettre en pratique les flexibilités des ADPIC. Ce type de mesure limite la délivrance de brevets sur des produits déjà connus ou déjà commercialisés.

À propos du contrôle des abus des droits de brevets et des pratiques anticoncurrentielles, le Brésil applique la loi 10.196 de 2001. Cette loi établit le principe d'une nécessité d'une approbation préalable dans le processus de délivrance des brevets du secteur pharmaceutique par l'Agence Nationale de Surveillance à la Santé - ANVISA. Ainsi, le consentement émis par l'ANVISA vise à contrôler la délivrance de brevet mais aussi à éviter les monopoles abusifs⁶⁸ qui tendent à fixer des prix élevés et à empêcher l'accès aux médicaments. La loi protège l'intérêt social en évitant des préjudices à la santé publique et au développement technologique du pays. Nonobstant, les sociétés pharmaceutiques critiquent ces dispositions étant donné qu'elles impliquent de passer par deux institutions publiques qui évaluent la demande du brevet, ce qui retarde la délivrance du brevet.

De plus, en ce qui concerne l'exception aux droits conférés par le brevet, l'ONU indique deux choix : l'usage expérimental et la disposition *Bolar*. La première mesure, l'usage expérimental, permet qu'une invention brevetée soit utilisée à des fins de recherche. Ainsi il y a la possibilité de développer le produit considéré et d'estimer les coûts de sa production. La deuxième mesure, la disposition *Bolar*, facilite l'arrivée immédiate des médicaments génériques sur le marché après l'expiration du brevet, puisque les tests nécessaires sont réalisés et l'enregistrement sanitaire est demandé avant la fin du brevet.

Concernant notre objet propre dans cette thèse : l'introduction d'une 3^{ème} ligne d'ARV, il est à noter qu'en dépit du fait que la possibilité d'émettre de licences obligatoires lorsque l'obligation de fabriquer sur place n'est pas respectée figure dans la loi, ces dispositions n'ont pas été suivies d'effets. Rappelons en effet que, aux termes de la loi même si le titulaire du brevet peut prouver que la production locale n'est pas possible,

⁶⁷ Notons qu'un autre argument a été avancé : ce brevet a été déposé avant que la preuve de l'efficacité du médicament soit effectuée en contredisant une prémisse de la loi de brevets en Europe. Il faut cependant noter sur ce point que l'absence de preuve d'efficacité est une situation commune concernant les dépôts de brevets des médicaments.

⁶⁸ L'industrie en profite pour investir dans les innovations incrémentales, c'est-à-dire basées sur des produits ou des procédés déjà connus qui génèrent une gamme de brevets et offrent un profit financier aux détenteurs.

le gouvernement peut émettre une licence obligatoire donnant l'autorisation à un autre producteur de produire le médicament considéré. L'absence de recours à ces dispositions met en lumière le contexte éminemment « politique » du développement des politiques de santé publique (Costa-Couto & Nascimento, 2008).

Un point sur lequel nous souhaiterions insister concernant la loi de PI Brésilienne, pour finir de broser le cadre dans lequel la 3^{ème} ligne a été introduite, concerne la question très conservée du mécanisme dit du *pipeline*⁶⁹. Le terme *pipeline* se réfère aux produits qui sont en cours de tests cliniques, en voie d'autorisation pour la commercialisation. De là leur désignation comme étant dans le *pipeline* de développement de médicaments. Ce mécanisme, inclus dans l'art. 230 de la loi, rend au Brésil l'octroi de brevet automatique pour les procédés pharmaceutiques et les produits qui ont obtenu des brevets dans un pays autre que le Brésil, alors même que l'examen au Brésil est encore en cours.

Pour bénéficier de ce mécanisme, le titulaire du brevet ne peut pas avoir commercialisé son produit sur le marché international, et la demande doit être faite dans un délai d'un an à partir de la date de publication de la loi sur les brevets brésilienne (1996). Le Brésil fait une analyse formelle des exigences, mais la délivrance du brevet est conditionnée à celle du pays d'origine, où le premier brevet est concédé. Pourtant, la décision de délivrance du brevet ne passe pas par l'analyse technique des exigences de nouveauté, d'activité inventive et d'application industrielle⁷⁰. Coriat *et al.* (2006) mettent en évidence que cette forme de protection a permis entre 1996 et 1997 le dépôt de 340 médicaments, y compris six nouveaux antirétroviraux : l'Abacavir, l'Amprénavir, Éfavirenz, Lopinavir/r, Nelfinavir et Ritonavir. Hasenclever, Lopes, Chaves, Reis & Vieira (2010) montrent que la perte financière du gouvernement brésilien avec les antirétroviraux, dont il a bénéficié grâce au dispositif *pipeline*, est d'environ US\$ 519 millions de dollars. Ce montant reflète l'utilisation irrationnelle du budget public qui serait plus utile s'il était investi dans l'achat, dans la recherche et développement ou dans l'innovation pour nouveaux médicaments.

Possas (2008a) souligne que le Brésil a inséré ce dispositif dans sa loi de brevet même s'il n'est pas obligatoire selon les ADPIC. Chaves (2016) remarque que cette mesure

⁶⁹ Le mot « pipeline » n'est pas écrit dans la loi brésilienne mais le mécanisme existe. Pour plus d'informations, consulter Barbosa, 2006.

⁷⁰ Pour plus d'informations sur les exigences, consulter les ADPIC.

favorise essentiellement le secteur privé international, contrairement aux dépôts d'origine nationaux qui sont soumis à une procédure qui, elle, suppose de satisfaire pleinement aux exigences de brevetabilité⁷¹.

Enfin, concernant la loi brésilienne, sa promulgation précoce (dès 1996), pendant la période de transition accordée par les ADPIC, doit retenir l'attention. Les pays en développement (dont le Brésil) disposaient d'un délai de dix ans (allant ainsi jusqu'à 2005), pour s'adapter aux nouvelles règles de la propriété intellectuelle. Mais le Brésil a choisi de ne pas profiter de ce délai en promulguant sa loi de manière anticipée. Ce, au contraire par exemple du secteur pharmaceutique indien, qui lui a su tirer profit de cette transition pour renforcer et développer ses industries en développant sa capacité de recherche et sa production de médicaments. Entre 1996 et 2005⁷², l'Inde a été ainsi le principal pays à produire des médicaments génériques à des prix abordables, destinés au marché national, mais aussi aux pays en développement dépourvus de capacités de production.

Au Brésil, en raison de fortes pressions exercées sur le Congrès brésilien par le lobby de l'industrie pharmaceutique et par les menaces transnationales de représailles concernant notamment les exportations de produits agricoles, l'approbation de la loi sur la propriété intellectuelle a été anticipée. La capacité de répondre à la demande d'une production nationale de médicaments par les entreprises brésiliennes s'est trouvée de ce fait fortement entravée. Contrairement à l'Inde et à la Chine, le Brésil, qui a renoncé au bénéfice de la période de transition qui lui était offert, n'est pas parvenu pendant la période après la signature des ADPIC à renforcer sa capacité de fabrication nationale dans le secteur pharmaceutique (Hoirisch, 2010).

Ceci a déterminé le chemin du développement des sociétés pharmaceutiques nationales. L'inefficacité de l'industrie brésilienne est aujourd'hui manifeste, puisque 84,6% des 30.219 brevets sollicités au cours de l'année 2015 auprès du bureau de propriété intellectuelle brésilien (l'INPI) appartenaient aux étrangers (WIPO, 2016). Dans ce contexte, la dépendance externe du pays se traduit par une mauvaise performance du secteur productif national en termes de production de nouvelles technologies. Cela a compromis plusieurs programmes publics, y compris ceux qui relèvent de la santé publique. Les actions possibles pour relever ce défi font l'objet

⁷¹ Exigences de nouveauté, d'activité inventive et d'application industrielle.

⁷² L'année limite pour l'acceptation du système de brevets de la part des pays en développement comme l'Inde.

d'un apprentissage de la part des acteurs concernés, et sont présentées dans les sections suivantes de cette thèse.

Section III. Les stratégies internationales de l'industrie pharmaceutique et leur signification pour la 3^{ème} ligne

Cette partie expose les stratégies internationales de l'industrie pharmaceutique dans le domaine des médicaments antirétroviraux, et met en évidence les questions ayant trait à l'accès et à l'offre de ces médicaments. La première stratégie présentée est la différenciation des produits selon le marché ciblé. La deuxième est la mise en place de partenariats pour accroître la puissance de l'industrie pharmaceutique. La troisième est la globalisation des essais cliniques comme forme de diffusion des produits.

1. La stratégie de différenciation et l'extension des combinaisons à dose fixe

En ce qui concerne la stratégie de différenciation des produits dans le domaine des antirétroviraux, l'industrie pharmaceutique mondiale offre dans les pays développés des produits qui combinent des molécules récemment brevetées avec des molécules déjà connues. Ces nouveaux produits facilitent l'observance⁷³ et/ou réduisent les effets indésirables. La plupart de ces médicaments sont des Associations à Dose Fixe⁷⁴, une combinaison de médicaments à prendre selon la posologie⁷⁵. La dernière nouveauté industrielle est l'indication du Régime à Comprimé Unique qui est une Association à Dose Fixe à prendre une fois par jour.

Par exemple, le médicament Stribild®, fabriqué par Gilead, est un Régime à Comprimé Unique. Il combine quatre médicaments : l'Elvitégravir, l'Emtricitabine, le Ténofovir et le Cobicistat. Autre exemple : le Triumeq®, fabriqué par ViiV Healthcare, se compose de l'Abacavir, de la Lamivudine et du Dolutégravir. Ces deux exemples de médicaments sont recommandés pour les groupes de patients dits naïfs⁷⁶. Il s'agit de Régimes à Comprimé Unique qui facilitent la routine du patient. Au lieu de 3 ou 4 comprimés à prendre, deux ou trois fois par jour, le patient prend seulement 1 comprimé par jour. Ces médicaments sont disponibles dans les pays développés comme les États-Unis et les pays d'Europe. En France, le traitement est totalement remboursé. Le coût n'en demeure pas moins élevé : Stribild® coûte 980€ par mois et par patient. Triumeq® coûte 930€ par mois et par patient.

⁷³ Adhésion à la prescription médicale, de façon qu'il prenne correctement ses doses tous les jours, c'est-à-dire, le patient doit prendre correctement les doses prescrites.

⁷⁴ Aussi appelé Combinaison à Dose Fixe.

⁷⁵ Par exemple : 2 ou 3 fois par jour. Ce médicament peut être une dose, une capsule ou un comprimé.

⁷⁶ Les patients naïfs sont ceux qui n'ont pas pris d'antirétroviraux précédemment.

En ce qui concerne la différenciation des produits dans les pays en développement, l'industrie pharmaceutique mondiale offre des antirétroviraux récemment brevetés sous la forme de monothérapies, c'est-à-dire un seul médicament dans un comprimé, lequel sera associé à d'autres monothérapies pour composer le traitement antirétroviral complet.

A la différence des pays développés où il est possible de trouver les Associations à Dose Fixe ou les Régimes à Comprimé Unique, l'offre de produits dans les pays en développement est plus limitée, et exige un effort de la part du patient qui doit prendre plus de médicaments pour constituer son traitement. Pour différentes raisons, les Associations à Dose Fixe ou les Régimes à Comprimé Unique ne sont pas commercialisés par les entreprises internationales dans les pays en développement. D'une part, les gouvernements préfèrent stimuler la production nationale des Associations à Dose Fixe génériques pour assurer la forte demande des patients en début de traitement (1^{ère} ligne). Les coûts de ces formulations, notamment les Régimes à Comprimé Unique, sont d'autre parts inabordables pour la majorité de ces pays.

Au Brésil, les entreprises internationales vendent les monothérapies antirétrovirales de 2^{ème} et 3^{ème} ligne⁷⁷. Il existe des produits associés comme le Lopinavir/ritonavir vendu par ABBVIE, néanmoins cette combinaison n'est pas considérée comme une Association à Dose Fixe puisque le patient a besoin de compléter la thérapie avec d'autres antirétroviraux. Ici le Ritonavir de la formulation est présent en faible concentration⁷⁸. Les autres médicaments d'Associations à Dose Fixe sont fabriqués à l'échelle nationale et sont recommandés pour les patients en début de traitement (c'est-à-dire la 1^{ère} ligne) : Le Zidovudine/Lamivudine, le Tenofovir/Lamivudine (appelé 2 en 1) et le Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz (appelé 3 en 1). Ce dernier est un Régime à Comprimé Unique.

Les producteurs de génériques au Brésil sont des laboratoires publics ou des entreprises familiales ou d'origine familiale, de taille moyenne, qui produisent des médicaments sans brevets et qui investissent insuffisamment en recherche et développement. Selon Guennif & Mfuka (2005), l'industrie pharmaceutique innovante dépose des brevets dans les pays en développement, comme au Brésil, soit pour le niveau d'attractivité d'un marché national, soit pour éviter une concurrence potentielle

⁷⁷ Comme expliqué dans le chapitre 2, section II-2 de cette thèse.

⁷⁸ À savoir que l'association d'un Inhibiteur de Protéase (IP) au Ritonavir (aussi IP) est conseillée pour renforcer son action. Le Ritonavir fonctionne en tant que *booster* et augmente l'effet de l'IP.

de la part des producteurs de génériques. Il faut souligner que les demandes de brevet permettent de bloquer la concurrence. Ainsi les fabricants évitent le risque d'investir dans la production d'un médicament qui peut avoir la délivrance du brevet plus tard.

Possas (2008b) constate qu'au Brésil la politique pour la production de médicaments génériques, y compris les antirétroviraux, a réussi à s'imposer par l'importation d'Inde et de Chine des matières premières à des coûts avantageux⁷⁹, et ceci malgré les restrictions de la loi sur la propriété industrielle. Ces importations se maintiennent jusqu'en 2005, quand termine la période d'adhésion aux ADPIC pour les pays en développement.

Il faut souligner que ces dix années d'adaptation aux ADPIC se sont révélées insuffisantes pour certains pays en développement, ce qui entraîne de graves conséquences pour leur production pharmaceutique puisque à partir de cette date les pays en développement deviennent dépendants des accords de licences obligatoires⁸⁰ ou volontaires. Dans ce contexte de dépendance, Chaves et al. (2007) ajoutent que l'équilibre entre le système pour stimuler l'innovation et le droit d'accès aux produits brevetés est nécessaire, même si ce déplacement de frontière n'est pas aisé à réaliser. Un autre aspect important est la formation de ressources humaines afin d'apprendre à négocier et à organiser les accords ou les licences obligatoires. Dans ce domaine, cette formation donne la priorité au développement dans le but d'augmenter l'accès aux médicaments.

2. Les Partenariats

La deuxième stratégie internationale de l'industrie pharmaceutique dans le domaine des médicaments antirétroviraux présentée dans cette thèse est la formation de partenariats pour accroître sa puissance sur le marché des spécialités médicales. Depuis les années 80, cette relation de partenariat est courante entre les entreprises pharmaceutiques. Ce type de politique permet aux entreprises pharmaceutiques de réduire les risques et de se spécialiser dans les lignes de traitement qui offrent plus d'avantages financiers, en renonçant à la fabrication de lignes jugées comme déficitaires. Selon Abecassis et Coutinet (2008), ce processus de cession-fusion

⁷⁹ L'Inde et la Chine ont adopté la période de conformité de dix ans, concédée par les ADPIC pour adapter leurs législations nationales.

⁸⁰ Celles-ci ne sont accordées que dans des situations exceptionnelles d'après les ADPIC.

conduit en général à un recentrage des activités et à une forte spécialisation des entreprises dans certaines classes thérapeutiques, ou dans certaines étapes de production, en particulier en recherche et développement. Ce processus se traduit finalement par la formation de trois types d'entreprises : les grandes, traditionnellement appelées les *Big Pharma*, celles de taille moyenne et les *Start-ups*.

La stratégie des *Big Pharma* consiste à couvrir toutes les classes thérapeutiques et privilégier des médicaments prescrits par les généralistes. Face à la concurrence, ces firmes occupent une position dominante sur le marché mondial du médicament, et ce, grâce à une importante politique commerciale.

Les sociétés de taille moyenne sont spécialisées dans une classe thérapeutique ou se concentrent sur une zone géographique. Par ailleurs, elles ne sont pas toujours présentes à toutes les étapes de la production. Ces firmes adoptent des stratégies de niche, c'est-à-dire qu'elles choisissent des classes thérapeutiques dans lesquelles les *Big Pharma* sont peu présentes. Elles investissent pour des besoins non satisfaits⁸¹, qui concernent néanmoins une partie très importante de la population.

Les *start-ups* sont quant à elles des entreprises de biotechnologies qui subissent une forte concurrence sur un marché très dynamique. Ainsi, ces entreprises sont contraintes d'acheter d'autres sociétés ou de fusionner. Cette fusion des petites entreprises permet d'enregistrer des brevets rentables grâce à la recherche fondamentale/moléculaire. Cependant, la plupart de ces nouvelles entreprises de biotechnologie ne sont pas considérées comme des producteurs pharmaceutiques intégrés⁸², du manque de compétences dans le domaine des essais cliniques et/ou dans le domaine marketing et la capacité de pénétration des marchés (Malerba & Orsenigo, 2002). Ces *start-ups* sont souvent rachetées par les *Big Pharma* lorsqu'elles disposent de brevets de molécules prometteuses.

Dans le domaine antirétroviral, les restructurations des *Big Pharma* montrent un intérêt certain pour le marché très important que constitue le VIH/Sida. Par exemple, l'entreprise ViiV, qui possède 19% du marché mondial des médicaments contre le VIH, est une *joint-venture* entre GSK (85%) et Pfizer (15%). Le portfolio de médicaments de l'alliance est composé de douze antirétroviraux, y compris un Régime à Comprimé

⁸¹ Par exemple, les médicaments pour les maladies régionales.

⁸² Les producteurs pharmaceutiques intégrés participent à toutes les étapes de production d'un médicament.

Unique, le Triumeq® et trois Associations à Dose Fixe, le Kivexa®, le Trizivir® et le Combivir®.

L'association entre les sociétés peut également se réaliser par des accords entre grandes entreprises. Ces accords visent à rationaliser les coûts de recherche sur une même ligne ou bien à profiter de brevets complémentaires pour lancer des médicaments combinés. Récemment, Johnson & Johnson a signé un accord avec ViiV, dans le but de développer une Association à Dose Fixe composée de la Rilpivirine, médicament de Johnson & Johnson, et la Dolutegravir, médicament de ViiV⁸³. Cette combinaison facilite l'observance du patient puisque la dose du médicament est d'une seule pilule par jour.

3. La globalisation des essais cliniques et sa diffusion au Brésil

La troisième stratégie internationale de l'industrie pharmaceutique est la globalisation des essais cliniques. L'expansion des essais cliniques au niveau mondial – lorsqu'il ne consiste pas en une simple recherche d'abaissement des coûts par délocalisation des essais dans des pays à bas coûts - est une façon de faire connaître le médicament innovant directement auprès des médecins. Cette diffusion locale fournit aux professionnels une occasion de tester de nouveaux produits, de bénéficier d'un apprentissage et de participer à des projets internationaux. A cela s'ajoute un autre objectif : celui de toucher un grand nombre de personnes et d'étudier la variabilité des populations d'un point de vue génétique et phénotypique.

De ce fait, au Brésil la nouvelle génération de professionnels de santé participe de plus en plus aux essais cliniques internationaux, ce qui contribue au développement du secteur de la santé soit par des opportunités de formation, soit par le renforcement des capacités des professionnels (Dainesi & Goldbaum, 2012).

Relevons que la résistance de l'infection au VIH, l'absence de remède contre la maladie, le caractère épidémique, les intérêts industriels, le travail des scientifiques et la mobilisation de la population directement touchée, soutenue par les organisations non gouvernementales, accélèrent dans le monde la recherche et la fabrication de

⁸³ Ces médicaments sont vendus sous les noms d'Edurant et de Tivicay. La nouvelle combinaison est actuellement en test clinique.

nouveaux médicaments dans la lutte contre le VIH. Le Tableau 3 ci-dessous expose le nombre de recherches cliniques réalisées au Brésil et dans le monde sur les antirétroviraux de 3^{ème} ligne.

Tableau 3 - Nombre total d'études cliniques (en cours et terminées) au Brésil et dans le monde, sur les antirétroviraux de 3^{ème} ligne

	Brésil	Dans le monde	Pourcentage au Brésil
Darunavir	14	220	6,3%
Raltegravir	14	308	4,5%
Tipranavir	7	76	9%
Etravirine	9	80	11,25%
Maraviroc	6	150	4%
Enfuvirtide	1	65	1,5%

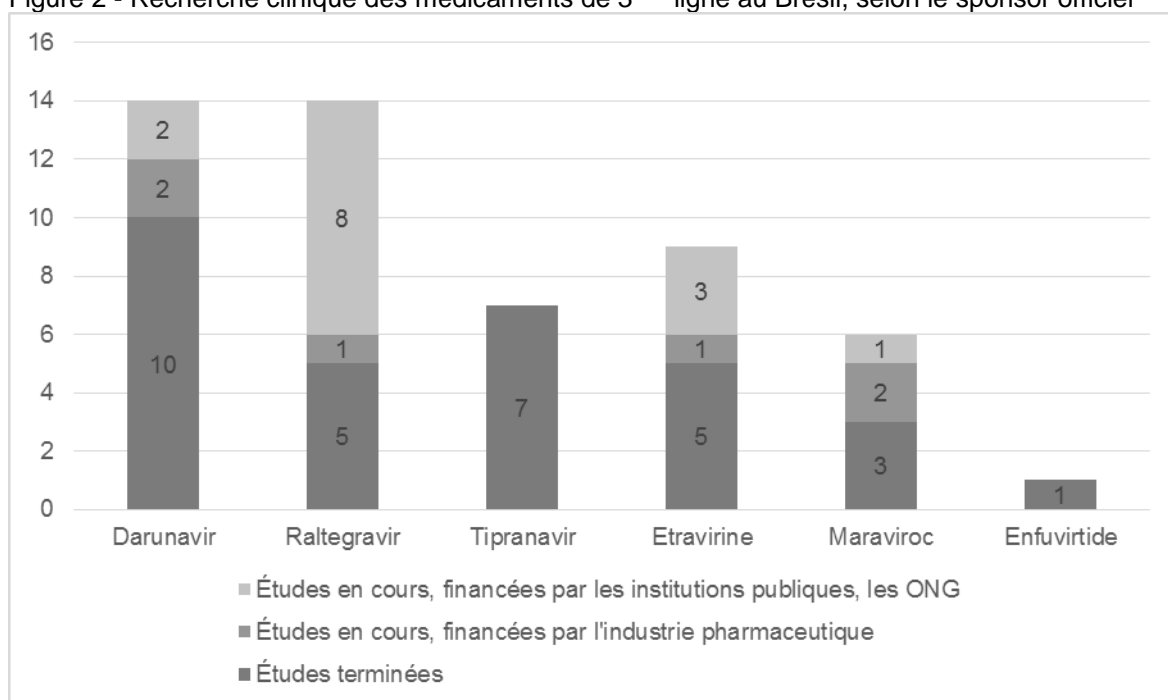
Source : *Clinical trials*, 2017

Selon ces données, le nombre d'études sur les médicaments de 3^{ème} ligne enregistrés au Brésil est encore insuffisant. On compte 14 études sur le Darunavir (ce qui représente 6,3% des 220 études au mondial), 14 études sur le Raltegravir (4,5% de 308), 7 études sur le Tipranavir (9% de 76), 9 études sur l'Etravirine (11,25% de 80), 6 études sur le Maraviroc (4% de 150) et 1 étude sur l'Enfuvirtide (1,5% de 65).

Il est vrai que le Brésil, avec ses hôpitaux équipés situés dans les grands centres urbains et ses professionnels de santé, offre un environnement favorable pour la recherche clinique conduite depuis l'étranger. Toutefois, le nombre d'études cliniques réalisées au Brésil est décevant car loin de ce que l'on peut espérer pour un grand pays. L'explication réside dans le coût élevé du secteur de la réglementation et dans les retards pris pour l'approbation des protocoles de la recherche.

La Figure 2 ci-dessous présente les études cliniques conduites au Brésil pour les médicaments de 3^{ème} ligne et leurs sponsors officiels. Elle montre une faible participation de l'industrie pharmaceutique locale dans la recherche clinique des médicaments de 3^{ème} ligne au Brésil. La plupart des études cliniques sont terminées. Celles qui sont en cours sont principalement financées par des institutions publiques ou par des ONG.

Figure 2 - Recherche clinique des médicaments de 3^{ème} ligne au Brésil, selon le sponsor officiel



Source : Clinical trials, 2017

La législation brésilienne sur la recherche clinique a été actualisée en 2015 par une norme de l'ANVISA (RDC n° 9)⁸⁴, dans le but d'améliorer la participation brésilienne à la recherche, et de réduire le temps d'attente pour l'approbation des essais. Cependant, cette loi met en place certains aspects qui, à première vue, découragent la recherche clinique au Brésil, notamment la réglementation qui limite la participation des Sociétés de Recherches Contractuelle (les CRO)⁸⁵. Cette limitation signifie que seules les entreprises non présentes sur le sol brésilien ont le droit de contracter avec une CRO. Toutes les autres doivent assumer par elles-mêmes les recherches cliniques menées au Brésil.

Cette exigence qui vise à favoriser les entreprises locales fonctionne cependant comme un obstacle pour le développement de la recherche clinique au Brésil. Notons sur ce point que Selon Homedes & Ugalde (2014), la croissance du nombre de recherches cliniques en Amérique Latine est le reflet de la croissance des entreprises de type CRO. Ce succès est le résultat d'une gestion qui repose sur le recrutement

⁸⁴ ANVISA, 2015.

⁸⁵ Sigle en anglais de Contract Research Organization et qui désigne les entreprises spécialisées dans les essais cliniques et qui en général travaillent en sous traitance pour les grandes pharmas.

rapide des patients : cela réduit la durée des essais, sur 4 ou 5 mois et représente une économie de US\$ 120 à 150 millions de dollars pour l'industrie pharmaceutique.

À la lumière des stratégies de l'industrie pharmaceutique exposées dans cette section, la situation du marché pharmaceutique brésilien, surtout depuis l'application des ADPIC⁸⁶, est marquée par des facteurs négatifs, et n'est guère adaptée à la diffusion des antirétroviraux plus modernes. Le pays en effet se maintient dans une position de dépendance, et doit payer les prix élevés des médicaments brevetés. Cependant, et comme nous le verrons dans le chapitre 2, le Brésil commence à explorer des voies nouvelles et s'engage dans des politiques innovantes d'acquisition des médicaments.

⁸⁶ En 2015 s'est achevée la période d'adhésion des pays les moins développés. Désormais, tous les pays membres de l'OMC sont en accord avec les ADPIC.

Conclusion

Dans ce chapitre, qui se ne prétend nullement exhaustif mais qui avait pour objet de rappeler quelques traits essentiels du cadre institutionnel dans lequel s'insère la politique d'introduction de la troisième ligne d'ARV au Brésil, quelques conclusions doivent être soulignées.

Tout d'abord il faut rappeler que le Brésil, a mis en place et bénéficie d'un système de santé publique universelle et d'autres institutions propres à un État-providence telles que la redistribution du revenu sous la forme de bénéfices sociaux et l'assistance aux plus nécessiteux. Même si ce système souffre de limites ou de défaillances qui peuvent être importantes, il s'agit d'un fait notable qui va influencer les politiques mises en place concernant le VIH et la 3^{ème} ligne en particulier.

La centralisation est un autre trait marquant du système. Le Ministère de la Santé assume une responsabilité d'ensemble qui va de la production des médicaments à l'agence de surveillance de la santé, ce qui facilite la congruence d'intérêts et la synergie des actions. La disponibilité des services et l'assistance universelle aux citoyens mis en place à travers le SUS, a abouti à un système de santé publique de très grande dimension qui compte 149 millions d'utilisateurs.

Il faut cependant noter que le gouvernement qui doit faire face au coût élevé d'un système de santé universelle a choisi de favoriser le développement des organismes à but non lucratifs et celui des assurances privées, ce qui se traduit par une dépense fiscale et une perte de recettes importantes pour le budget de l'état.

En ce qui concerne plus spécifiquement le Sida, le Département des Maladies Sexuellement Transmissibles, du Sida et des Hépatites Virales (DDAHV) prend en charge 405 mille personnes qui sont sous traitement antirétroviral. Le succès du programme brésilien est confirmé par le pourcentage de personnes qui suivent le traitement antirétroviral, soit 62,4% de personnes séropositives, et par la diminution des taux de morbidité/mortalité au Brésil.

L'un des obstacles majeurs à la prise en charge tient au coût des médicaments, et donc aussi aux contraintes de propriété intellectuelle attachées aux prix des traitements. Le Brésil est en effet signataire des ADPIC⁸⁷ ce qui l'oblige à respecter des conditions et des critères drastiques de brevetabilité. Deux éléments s'imposent :

⁸⁷ L'accord sur les Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce.

l'incorporation du mécanisme « pipeline » et la promulgation de la loi brésilienne de brevets, 10 ans avant le délai fournit par les ADPIC. Ces deux particularités ont largement entravé la production locale de médicaments. Le mécanisme du « pipeline », non obligatoire dans l'ADPIC, a créé une distorsion, celle d'accorder des brevets pour des produits dont certains peuvent appartenir au domaine public.

De plus, il faut souligner la difficulté liée à l'usage des « flexibilités » contenues dans les ADPIC⁸⁸. Compte tenu des pressions exercées par les pays du Nord sur les pays du Sud, ces derniers sont directement ou indirectement contraints le plus souvent de renoncer aux droits dits de « licence obligatoire ».

Enfin il faut noter qu'en dépit des tendances fortes à l'internationalisation de la production des industries pharmaceutiques et malgré la forte croissance du segment des ARV, le Brésil ne bénéficie que peu de ces tendances. Ainsi il ne participe que de façon restreinte aux essais cliniques des médicaments antirétroviraux de 3^{ème} ligne. Cela s'explique par les coûts élevés du secteur de la réglementation mais aussi par les retards apportés par les Agences publiques à l'approbation des protocoles de recherche. Afin d'améliorer la recherche clinique, le gouvernement a modifié la législation. Cependant, la nouvelle loi limite le champ de travail des CRO⁸⁹ et n'apporte qu'une réponse partielle à la question.

⁸⁸ Pour plus d'informations voir page 47 de cette thèse.

⁸⁹ Sigle en anglais de Contract Research Organization, les organisations responsables de la plupart des recherches cliniques au monde.

Chapitre 2

L'accès aux soins : recommandations thérapeutiques et politique d'acquisition des médicaments

Après la présentation du cadre institutionnel dans lequel se déploie la politique de santé publique et en particulier la mise en place de la politique contre le SIDA, ce chapitre est consacré à la question centrale de l'accès aux soins. Ici encore nous avons choisi de nous concentrer sur des questions décisives pour la compréhension des problèmes posées par l'introduction de la 3^{ème} ligne. C'est ainsi que l'attention est ici portée sur deux séries de questions.

La première section présente les protocoles thérapeutiques de 1^{ère} et 2^{ème} ligne pour le traitement du VIH au Brésil. La question est importante car le Brésil est un des rares pays du Sud qui dans ce domaine, tout en suivant les recommandations de l'OMS, dispose de sa propre commission qui élabore et met en place ses propres recommandations, et donc effectue ses propres choix en matière de traitements. Cette section met en évidence le grand nombre et la variété des médicaments utilisés suivant les classes thérapeutiques.

La deuxième section présente alors les politiques d'acquisition de ces médicaments. Ce qui permettra de distinguer entre le cas i) des médicaments produits sur le territoire national ; celui des (ii) médicaments importés ; et enfin (iii) le cas particulier de l'Efavirenz, intéressant en qu'il s'agit d'un des rares cas de production sous licence obligatoire.

Section I. Les protocoles thérapeutiques pour le traitement du VIH

Afin d'illustrer les principaux défis à relever pour la lutte contre le VIH, cette partie présente les protocoles thérapeutiques et l'évolution du traitement antirétroviral. Nous nous centrons ici sur le cas des médicaments de 1^{ère} et de 2^{ème} ligne, ses mécanismes d'action et ses principaux effets secondaires, le cas de la troisième ligne étant exposé dans la seconde partie de la thèse.

Cette présentation permettra d'introduire à la complexité des traitements et à la multiplicité des effets secondaires qui peuvent se produire ainsi qu'à leur caractère nécessairement évolutif, le virus du Sida présentant la propriété de muter au cours du temps, ce qui oblige à modifier les traitements. Cet exposé des médicaments et des traitements est indispensable pour bien comprendre la nature des difficultés que les pouvoirs publics doivent surmonter pour acquérir et rendre localement disponibles des médicaments dont certains, notamment les plus récents et les plus novateurs, sont couverts par des brevets et des monopoles.

Au Brésil, comme partout dans les pays du Sud tout au moins, la plupart des patients commencent le traitement par les médicaments de 1^{ère} ligne ; et selon l'évolution de la maladie, ils doivent passer aux médicaments de 2^{ème} ligne.

Depuis le début de l'épidémie, dans les années 1980, l'accès aux soins pour les patients porteurs du VIH a été amélioré. Dans un premier temps, les médicaments anti-VIH testés sont proposés en monothérapie⁹⁰. Les essais cliniques ont montré que la Zidovudine (AZT) apporte des bénéfices cliniques : l'allongement de l'espérance de vie, l'augmentation des cellules CD4 et la réduction des infections opportunistes. Mais les recherches postérieures ont toutefois établi que ces effets encourageants sont parfois transitoires, dans le cas des souches de virus résistants à l'AZT. Ceci sera vrai également pour d'autres médicaments. La caractéristique du VIH tient dans sa haute variabilité car il peut connaître plusieurs mutations par cycle de réplication. Une fois qu'une souche résistante émerge, la présence permanente du médicament fera en sorte qu'elle devienne la souche prédominante (United Kingdom, 1998).

À partir des années 1990, de nouveaux médicaments apparaissent sur le marché. La pratique clinique a démontré que la combinaison de trois médicaments, ou plus, s'avère efficace. Il s'agit du Traitement Antirétroviral Hautement Actif (TAHA), plus

⁹⁰ Monothérapie : traitement composé d'un seul médicament.

connu sous son sigle anglais HAART (Highly active antiretroviral therapy). Le traitement HAART utilise une combinaison de médicaments antirétroviraux plus efficace. Elle réduit aussi le risque de pharmacorésistance. Précisons que HAART n'est pas un remède contre l'infection du VIH. Il s'agit d'un traitement qui a pour vocation de mettre un terme à la réplication du VIH et au développement de souches résistantes - mutantes⁹¹. Selon De Clercq (2007), les combinaisons de médicaments visent en principe à obtenir une synergie entre les composants, tout en réduisant la probabilité de développement de la pharmacorésistance.

Le médecin, guidé par un protocole thérapeutique, peut avec l'accord du patient prendre la décision de commencer ou de changer le traitement, à partir du résultat des examens sanguins. Ces derniers permettent d'évaluer deux paramètres nécessaires à l'orientation du traitement anti-VIH. Le premier paramètre est la numération des cellules CD4, qui définit l'étendue du VIH. Le deuxième paramètre est la charge virale détectable dans le sang. Il donne une information sur le taux de réplication du virus. Les lignes directrices du protocole thérapeutique considèrent ces deux paramètres comme les outils essentiels de diagnostic pour assurer l'efficacité du traitement. Rappelons que ces tests doivent être réalisés à intervalles réguliers.

Le démarrage d'une thérapie anti-VIH est un moment critique. Au stade précoce de l'infection, la question de la résistance croisée⁹² est en effet essentielle dans le choix du traitement. La première exposition d'un patient aux antirétroviraux va déterminer les traitements qu'il sera susceptible de recevoir dans le futur. Le médecin doit donc anticiper le comportement du patient : dans la plupart des cas, le profil socio-professionnel va jouer un rôle important, et peut être un élément d'appréciation dans la réussite ou l'échec thérapeutique. Les patients, qui sont dans une impasse thérapeutique en raison de l'émergence de souches résistantes au VIH, se trouvent confrontés à un choix limité. Le virus peut en effet résister à l'administration de nouveaux médicaments qui appartiennent pourtant à la même classe thérapeutique du traitement initial.

⁹¹ Les mutations se produisent lorsque le virus se réplique, donc moins de réplication moins de probabilité pour les mutations.

⁹² Une fois qu'une résistance à un médicament anti-VIH s'est développée, le VIH peut être résistant à d'autres médicaments anti-VIH similaires bien qu'ils n'aient jamais été administrés. Informations à consulter sur le site <http://www.actions-traitements.org/info-traitements/la-resistance/>

Nonobstant le progrès des connaissances pour combattre l'infection du VIH, l'accès aux soins est encore inégal entre les pays développés et les pays en développement. Les pays développés disposent de Combinaisons à Dose Fixe⁹³ pour toutes les lignes de traitements et plusieurs options de tests de dépistage ; tandis que les pays en développement offrent seulement des Associations à Dose Fixe pour la première ligne de traitement. Les tests de dépistage sont quant à eux moins accessibles, surtout dans les pays à bas revenu qui dépendent de l'importation des outils diagnostics.

En 2013, l'OMS publie les Recommandations pour une Approche de Santé Publique. Les spécialistes encouragent la mise en place du traitement antirétroviral chez les adultes dès que la numérisation de CD4 est inférieure à 500 cellules/mm³, autrement dit lorsque le système immunitaire est encore suffisamment fort pour résister à l'infection. À propos des schémas thérapeutiques, l'OMS recommande de privilégier les traitements contenant du Tenofovir (TDF) avec la Lamivudine (3TC) et l'Efavirenz (EFV), ou encore du Tenofovir avec l'Emtricitabine (FTC) et l'Efavirenz, et de préférence sous la forme d'Association à Dose Fixe. La littérature scientifique comparative montre que ces deux schémas thérapeutiques actuellement disponibles limitent les risques d'infections graves, et apportent par ailleurs une meilleure réponse thérapeutique. Ce traitement est à prendre une ou deux fois par jour.

Au Brésil, le Protocole Clinique et les Directives Thérapeutiques pour la prise en charge de l'infection du VIH des adultes recommandent le traitement antirétroviral précoce, soit dès l'identification de l'infection⁹⁴. Ce protocole précise, qu'au-delà des avantages constatés, telles que la réduction de la morbidité⁹⁵ et de la mortalité chez les patients porteurs du VIH, on constate aussi une diminution de la transmission du VIH et un impact sur la Tuberculose, principale cause de décès au Brésil (en cas de coïnfection VIH-Tuberculose). Ce protocole démontre que l'efficacité du traitement tient précisément à une bonne observance thérapeutique⁹⁶.

Actuellement, il y a au Brésil vingt-quatre composés anti-VIH autorisés dans le cadre d'une utilisation clinique⁹⁷. L'ANVISA maintient un catalogue standard, connu sous le

⁹³ Association à Dose Fixe est une dose, un comprimé ou une capsule qui comprend plusieurs médicaments.

⁹⁴ Brasil, 2015a.

⁹⁵ État des maladies et séquelles.

⁹⁶ Adhésion à la prescription médicale, de telle façon que le patient prenne correctement le traitement.

⁹⁷ L'annexe 1 présente un résumé de l'ensemble des antirétroviraux, comprenant les sigles et les classes thérapeutiques.

nom de *Lista C4*. Cette liste indique les noms génériques des médicaments et les critères administratifs pour la distribution de médicaments antirétroviraux.

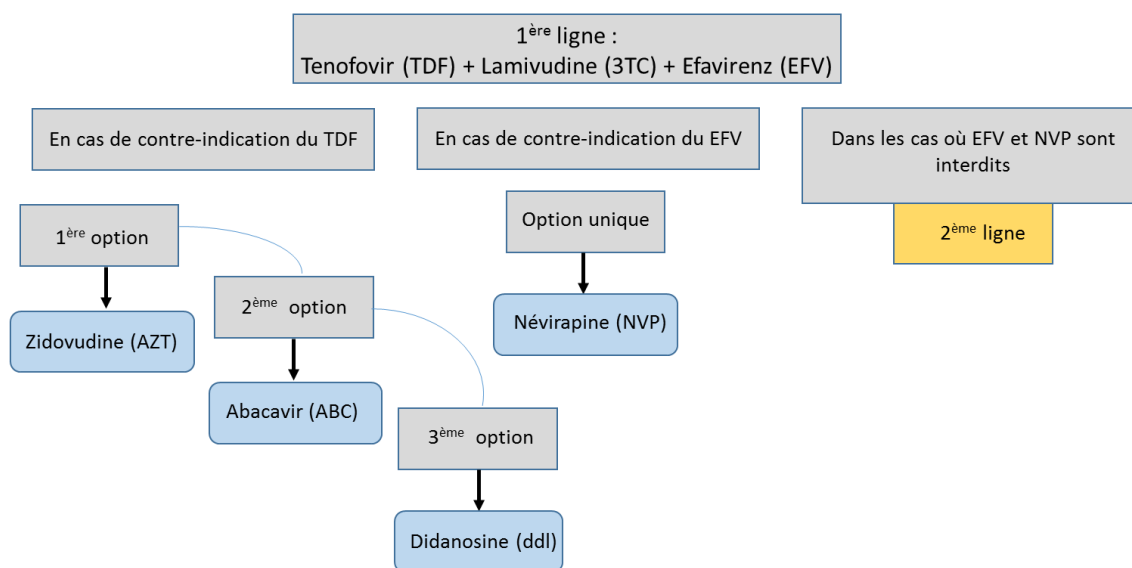
En matière d'antirétroviraux, le Brésil a introduit des médicaments innovants de manière précoce. Comme le remarquent Nunn, Fonseca, Bastos, Gruskin et Salomon (2007), le Brésil a inscrit dans ses directives de traitement, les antirétroviraux Lopinavir-Ritonavir, Atazanavir, Tenofovir et Enfuvirtide bien avant les autres pays en développement, à la fois pour les avantages thérapeutiques qu'ils présentent, et pour le confort des patients. Ces options thérapeutiques au Brésil résultent d'une combinaison de multiples facteurs cliniques et sociaux. Les facteurs cliniques sont les suivants : (i) l'émergence et la transmission de souches de VIH résistantes ; (ii) les événements indésirables et les effets secondaires dus au traitement pris sur une longue durée ; (iii) la gestion des cas complexes de coinfections sida avec l'hépatite C et la tuberculose ; (iv) les complications liées à la dépendance aux drogues et aux troubles psychiatriques. À ces facteurs, il faut ajouter la pression exercée par la société civile et les malades du Sida qui demandent à l'État de fournir les antirétroviraux les plus récents. Les décisions judiciaires ont aussi joué un rôle important : elles ont confirmé que le droit constitutionnel à la santé comprend l'accès aux nouveaux antirétroviraux. Pour répondre à l'appel de la société civile, le Brésil a décidé de fournir des antirétroviraux récents et disponibles sur le marché international (Nunn et al., 2007).

Les antirétroviraux sont classés selon la cible d'action. Dans cette thèse, nous retenons les médicaments antirétroviraux relevant des six classes suivantes : les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), les inhibiteurs d'entrée cellulaire ou inhibiteurs de fusion (IF), les inhibiteurs de corécepteur (ICR), les inhibiteurs de la protéase (IP) et les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INtTI). L'annexe 1 présente dans un tableau les antirétroviraux selon la classe thérapeutique.

1. Les médicaments composants la 1^{ère} ligne : bénéfiques et effets attendus

A ce jour, la première ligne de traitement pour les adultes est disponible en Association à Dose Fixe. Elle est composée de trois antirétroviraux : le Tenofovir (TDF), la Lamivudine (3TC) et l'Efavirenz (EFV). Cette combinaison, suggérée par l'OMS, facilite le suivi du traitement. En cas de contre-indication au Tenofovir, il existe trois options d'antirétroviraux : Zidovudine, Abacavir et Didanosine. Si l'Efavirenz est contre-indiqué chez le patient, on peut lui proposer la Névirapine ou passer à la deuxième ligne si aucune des deux formules ne lui conviennent. La Figure 3, ci-dessous, présente les recommandations concernant la première ligne de traitement antirétroviral.

Figure 3 – Recommandations de la première ligne de traitement antirétroviral



Source : Brasil, 2015a

L'antirétroviral Tenofovir a été développé à la fin des années 1990. Il est le seul à entrer dans la classe thérapeutique des Inhibiteurs Nucléotidiques de la Transcriptase Inverse (INTTI). Il a subi une transformation intracellulaire pour devenir du Tenofovir mono-phosphate, puis du Tenofovir di-phosphate, lequel constitue le métabolite actif. Le Tenofovir di-phosphate inhibe la transcriptase inverse du VIH-1 et la polymérase

du VHB⁹⁸ par liaison compétitive directe. Le Tenofovir n'est pas métabolisé par les enzymes hépatiques mais il est éliminé par les reins, ce qui explique la contre-indication de la co-administration du Tenofovir et de la Didanosine, au risque d'augmenter les effets indésirables. Cette combinaison est déconseillée car la Didanosine diminue les fonctions rénales⁹⁹ pouvant accroître la concentration sérique du Tenofovir. Les effets indésirables¹⁰⁰ vont généralement de troubles gastro-intestinaux légers à des troubles modérés. Les patients atteints d'hépatite B ou C chronique, et qui reçoivent un traitement antirétroviral, sont susceptibles de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals (EMA, 2016).

Les antirétroviraux Lamivudine, Zidovudine, Didanosine, Zalcitabine, Stavudine et Abacavir sont des Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI). C'est la première classe d'antirétroviraux mise sur le marché en 1987. La Zidovudine, le AZT, est le premier inhibiteur nucléosidique à obtenir cette autorisation. Selon Bally (2010), les INTI sont tous qualifiés de pro-drogues, car ils subissent une triphosphorylation par le biais de certains enzymes intracellulaires avant d'être actifs sur la transcriptase. Ils sont ensuite utilisés par la transcriptase inverse et bloquent l'élongation de l'ADN viral. Les INTI agissent sur l'enzyme de la transcriptase inverse, en s'incorporant à la chaîne d'ADN modifiée par le virus. Cette action transforme cette chaîne défectueuse et empêche le virus de se reproduire.

L'effet secondaire fréquent provoqué par les INTI est la redistribution de la masse grasse corporelle appelée lipodystrophie. Celle-ci produit une perte du tissu adipeux sous-cutané périphérique et facial, une augmentation de la masse grasse intra-abdominale et viscérale, une hypertrophie mammaire et une accumulation de la masse grasse au niveau rétro-cervical. D'autres effets secondaires fréquents sont des anomalies métaboliques telles que l'hypertriglycémie, l'hypercholestérolémie, la résistance à l'insuline, l'hyperglycémie et l'hyperlactatémie.

La Lamivudine opère comme un nucléosidique actif sur le VIH et sur le virus de l'Hépatite B (VHB). Elle est également active sur les souches cliniques de VIH résistantes à la Zidovudine. Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec la

⁹⁸ Il est aussi prescrit pour combattre le virus de l'hépatite B (VHB).

⁹⁹ Il entre aussi en compétition dans la sécrétion tubulaire active.

¹⁰⁰ Effet indésirable ou effet secondaire. Définition : une réaction nocive et non voulue, se produisant en réaction aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique.

Lamivudine et les autres médicaments antirétroviraux testés : Abacavir, Didanosine, Névirapine et Zidovudine (EMA, 2016).

Les antirétroviraux Efavirenz, Névirapine et Etravirine¹⁰¹ sont des Inhibiteurs Non-Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI). Les INNTI sont des inhibiteurs très puissants, mais aussi très sélectifs de la transcriptase inverse du VIH de type 1 - VIH-1. Ils sont inactifs sur le VIH de type 2 - VIH-2¹⁰². Contrairement aux inhibiteurs nucléosidiques, les INNTI ne sont pas considérés comme des pro-drogues puisqu'ils sont actifs sans phosphorylation. Les INNTI bloquent directement l'action de l'enzyme en provoquant la déstabilisation du site catalytique de l'enzyme, ainsi ils favorisent l'interruption du cycle de réplication virale. D'après Bally (2010), ils sont métabolisés uniquement par la voie hépatique, et notamment par le cytochrome P450, ce qui entraîne de nombreuses interactions médicamenteuses. L'effet secondaire le plus fréquent de cette classe est l'éruption cutanée. Dans le cas de l'Efavirenz, on relève des troubles du système nerveux central, principalement caractérisés par des vertiges. L'Etravirine peut provoquer des éruptions cutanées, des diarrhées, des nausées et des céphalées. Selon l'EMA (2016), après l'échec virologique d'un traitement comportant l'Etravirine, il est déconseillé de traiter les patients avec l'Efavirenz et/ou la Névirapine à cause de la résistance croisée.

Soulignons que la combinaison du Tenofovir avec la Lamivudine présente un profil de toxicité pouvant favoriser la lipotrophie, et que sa combinaison avec la Zidovudine est susceptible d'être à l'origine d'une toxicité hématologique. Cette association est également recommandée dans les cas de coïnfection par le VIH-VHB. Autres effets secondaires du Tenofovir : la néphrotoxicité, en particulier chez les personnes âgées, les personnes à peau noire mais aussi chez les patients qui souffrent de diabète et d'hypertension, ou qui utilisent d'autres médicaments néphrotoxiques. La diminution de la densité osseuse est provoquée par le Tenofovir. Aussi les patients atteints d'une maladie rénale doivent utiliser d'autres combinaisons INTI (Brasil, 2015a).

L'Efavirenz favorise la suppression de la réplication virale à long terme. Il a un profil de toxicité admissible. Les effets indésirables les plus fréquents sont les étourdissements, les troubles du sommeil, les hallucinations, qui disparaissent généralement entre la deuxième et la quatrième semaine d'utilisation. L'indication de

¹⁰¹ L'Etravirine est au Brésil un antirétroviral de la 3^{ème} ligne.

¹⁰² Il existe le VIH 1 et le VIH 2. Le VIH-1 est la souche la plus courante du virus, et est présente partout dans le monde. On retrouve le VIH-2 en Afrique occidentale, principalement.

L'Efavirenz est évaluée avec soin chez les personnes souffrant de dépression ou insomniaques.

Les schémas structurés avec les INNTI, en particulier avec l'Efavirenz, ont une toxicité plus réduite, à savoir une puissante inhibition de la réplication virale par rapport aux traitements structurés avec des inhibiteurs de la protéase. Ceci se traduit par des taux d'observance plus élevés, notamment dans le cas des traitements à long terme. La longue demi-vie¹⁰³ de l'Efavirenz permet de supprimer la réplication virale dans le cas de prise irrégulière du dosage (soit un décalage de 1 à 2 heures selon la prescription initiale du médecin). Cependant, il y a un risque plus élevé d'échec quand il y a la perte de doses¹⁰⁴. Par rapport aux inhibiteurs de la protéase, les INNTI sont rarement associés aux manifestations gastro-intestinales, telles que les nausées, les vomissements ou la diarrhée. En outre, la dyslipidémie¹⁰⁵ et la résistance à l'insuline sont moins fréquentes en utilisant les INNTI (Brasil, 2015a).

2. La 2^{ème} ligne

La deuxième ligne est composée par le Tenofovir, la Lamivudine et un Inhibiteur de la Protéase (IP) qui, selon le Brasil (2015a), est préférentiellement le Lopinavir associé au booster¹⁰⁶ Ritonavir (LPV/r). Comme nous pouvons l'observer dans la figure 3 (page 76), la deuxième ligne est recommandée en cas d'échec thérapeutique avec le traitement de première ligne, ou encore si l'Efavirenz et la Nevirapine, (deux INNTI), sont contre-indiqués.

¹⁰³ Ce paramètre correspond au temps nécessaire pour que, après l'administration d'un médicament, sa concentration plasmatique diminue de moitié. Définition disponible sur le site : <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique-et-variabilite-de-reponse-au-medicament/38-quantification-du-devenir-des-concentrations-plasmatiques/80-demi-vie>

¹⁰⁴ Quand le patient ne prend pas le médicament. Par exemple, il oublie la prise du matin et la prend seulement la nuit. Selon la Monographie de Sustiva®, disponible sur http://hivclinic.ca/main/drugs_fact_files/efavirenz_french.pdf : « Si vous oubliez des doses d'efavirenz, la quantité de VIH dans votre sang (appelée charge virale) augmentera et votre système immunitaire sera affaibli. Quelques doses oubliées peuvent être suffisantes pour que l'efavirenz cesse d'être efficace. Il s'agit d'un phénomène appelé résistance. Lorsque cela se produit, d'autres antirétroviraux semblables à l'efavirenz peuvent aussi devenir inefficaces. Par conséquent, le fait d'oublier des doses d'efavirenz peut diminuer le nombre d'options de traitement dans l'avenir. Ne cessez pas de prendre l'efavirenz sans d'abord en discuter avec votre médecin. »

¹⁰⁵ Anomalie du taux de lipide (cholestérol) dans le sang.

¹⁰⁶ Booster – terme anglais, potentialiser l'action.

Les Inhibiteurs de Protéase (IP) sont des antirétroviraux comme Lopinavir, Ritonavir, Saquinavir (SQV), Indinavir (IDV), Nelfinavir (NFV), Fosamprénavir (FPV), Atazanavir (ATV), Tipranavir (TPV) et Darunavir (DRV)¹⁰⁷. Cette classe thérapeutique contribue à l'allongement de l'espérance de vie des patients, et ceci est une révolution. Les IP agissent sur l'enzyme protéase, bloquent son action et empêchent la production de nouvelles copies de cellules infectées par le VIH. Les IP sont métabolisés par certains cytochrome P450, et en particulier le cytochrome 3A4. Selon Bally (2010), le Ritonavir a un statut particulier dans la classe des inhibiteurs de la protéase, puisqu'il potentialise l'action pharmacologique d'autres IP et par conséquent, il est utilisé en association à dose faible (100-400 mg) comme *booster* d'autres molécules. Pourtant, l'utilisation du Ritonavir est recommandée pour augmenter les concentrations plasmatiques et la demi-vie d'autres Inhibiteurs de la Protéase mais aussi pour diminuer le nombre de comprimés ou de gélules par prise.

Le Lopinavir présente plusieurs avantages parmi lesquelles la possibilité de son association avec le Ritonavir. Il n'a pas besoin d'être conservé au froid. Enfin le traitement, très puissant, peut être administré pendant une longue période. L'utilisation du Ritonavir comme adjuvant pharmacologique augmente les niveaux du Lopinavir dans le sang pendant une longue période, ce qui produit moins de risque de mutations et moins de résistances virales. Cependant, les effets indésirables gastro-intestinaux, comme la diarrhée et les dyslipidémies, sont plus habituels par rapport aux associations d'INNTI, surtout l'Efavirenz.

Le tableau 4, ci-dessous, synthétise les recommandations pour la première et la deuxième ligne. La première ligne est composée par le Tenofovir (TDF), la Lamivudine (3TC) et l'Efavirenz (EFV). Il faut rappeler qu'en cas de contre-indication à l'Efavirenz et à la Névirapine, la deuxième ligne est prescrite. Pour le traitement de la deuxième ligne, le Ministère de la Santé prescrit le Tenofovir (TDF), la Lamivudine (3TC) et le Lopinavir/ritonavir (LPV/r). Dans le cas d'une contre-indication au Lopinavir/ritonavir, il existe comme alternative l'Atazanavir/ritonavir, ou encore le Fosamprénavir/ritonavir. Ces trois médicaments utilisent le Ritonavir comme *booster*.

¹⁰⁷ Le Tipranavir et le Darunavir sont au Brésil des antirétroviraux de la 3^{ème} ligne.

Tableau 4 - Recommandations au Brésil de la Première et Deuxième ligne d'antirétroviraux

Première ligne : TDF + 3TC + EFV		
Dans le cas où l'EFV et la NVP sont interdits. Deuxième ligne : TDF + 3TC + LPV/r		
En cas de contre-indication du LPV/r		
1 ^{ère} option	ATV/r	contre-indication au LPV/r
2 ^{ème} option	FPV/r	contre-indication au LPV/r et l'ATV/r

Source : *Brasil, 2015a*

Il faut redire que l'efficacité du traitement contre le VIH est définie par deux marqueurs biologiques : la charge virale¹⁰⁸ du virus, c'est-à-dire la quantité de virus contenue dans le sang, et le nombre de cellules CD4, autrement dit les cellules concernant la défense immunitaire. Ainsi, il y a deux types d'échec dans le traitement antirétroviral : l'Échec Virologique et l'Échec Immunologique. Ces deux échecs peuvent se manifester séparément ou ensemble.

L'Échec Virologique se caractérise par une charge virale qui augmente après une période d'indéteçtabilité (nulle ou charge virale très basse). L'augmentation de la charge virale révèle l'échec du traitement : résultat d'une mutation virologique après un traitement pris sur une longue période (le patient utilise le même médicament pendant plusieurs mois, et sans raison apparente la charge virale remonte); ou bien résultat d'un traitement inefficace. Dans ce dernier cas, la charge virale reste déteçtable après six mois de traitement ou lors du changement de thérapie.

L'Échec Immunologique se caractérise par le nombre insuffisant de cellules CD4, les cellules impliquées dans la défense immunitaire. Le patient risque par conséquent d'être exposé à des maladies opportunistes. Cependant, ceci n'est pas un facteur déterminant pour engager un changement de thérapie. Dans la plupart des cas, le patient a du mal à récupérer les taux de normalité de CD4. S'il maintient une charge virale basse, il n'a donc pas besoin de changer de thérapie antirétrovirale.

¹⁰⁸ Une charge virale pendant la prise d'un traitement antirétroviral efficace est de zéro à 50 (indéteçtable).

La cause la plus fréquente associée à l'échec du traitement est la mauvaise observance¹⁰⁹. Celle-ci tient à la complexité du dosage (par exemple, le fait de devoir absorber plusieurs comprimés par jour), et à des événements ou effets indésirables survenant en cours de traitement. Parmi les autres causes possibles : la faible action du traitement, le choix de combinaisons sous-optimales ou des facteurs pharmacologiques, tels les interactions médicamenteuses, les erreurs de prescription, ou encore l'affirmation d'une résistance virale.

3. La question des maladies opportunistes et des co-infections

Soulignons que les maladies opportunistes ne sont pas censées apparaître lors de l'échec du traitement, même en l'absence d'une situation d'échec virologique. Les maladies opportunistes surgissent dès lors où les réactions du système immunitaires sont insuffisantes : le manque de chimioprophylaxie pour les infections opportunistes ou le syndrome inflammatoire de la reconstitution immunitaire (Brasil, 2015a). Selon l'Onusida (2016), la Tuberculose est une des maladies opportunistes les plus fréquentes, et la principale cause de décès parmi les personnes atteintes par le VIH. La tuberculose est responsable d'un décès sur trois.

Le Brésil occupe la 18^{ème} place mondiale en nombre de cas de tuberculose, soit 0,9% de cas au monde et 33% de cas dans les pays d'Amérique. Entre 2005 et 2014, le Brésil a enregistré 70.000 nouveaux cas de tuberculose par an. Cette maladie reste un véritable problème de santé publique. En 2015, le Ministère de la Santé affirme que 9,7% des personnes dont le diagnostic de la tuberculose a été confirmé, sont également porteuse du VIH (Brasil, 2016a).

Dans ce contexte, le protocole brésilien souligne que la coïnfection VIH-tuberculose demande une évaluation spécifique : l'introduction du traitement antirétroviral entre la 2^{ème} et la 8^{ème} semaine du traitement contre la tuberculose, et la contre-indication du traitement avec l'Inhibiteur de Protéase. Le tableau 5 résume les recommandations en situations spéciales, telles que la coïnfection VIH-tuberculose, la coïnfection HIV-VHB, la néphropathie et la grossesse.

¹⁰⁹ Manque d'adhésion à la prescription médicale : le patient ne prend correctement les doses journalières

Tableau 5 – Traitements antirétroviraux en situations spéciales

Situations spéciales	Recommandations	Observations
Tuberculose	L'EFV est privilégié pour le traitement	À éviter l'usage d'IP/r. Commencer le TARV entre la 2 ^{ème} et la 8 ^{ème} semaine du traitement contre la tuberculose.
Hépatite B (VHB)	Les INTI / INtTI privilégiés sont 3TC + TDF	Ces médicaments combattent aussi le VHB
Néphropathie	Les INTI / INtTI privilégiés sont AZT + 3TC	Il faut éviter l'usage du TDF à cause de son potentiel de néphrotoxicité
Grossesse	Le traitement privilégié est l'AZT + 3TC + LPV/r	Contre-indication de l'EFV

Source : (Brasil, 2015a)

Pour conclure cette section on retiendra surtout la complexité des traitements à administrer qui varient suivant les patients et l'évolution de la maladie, et le fait que le Brésil tout en s'inscrivant dans la lignée des recommandations OMS, se distingue par le fait que ses propres recommandations font souvent appel à des traitements qui incluent des médicaments récents et innovants dont les couts sont élevés. Les politiques d'acquisition des médicaments sont ainsi déterminées par des considérations thérapeutiques dont les conséquences sont lourdes d'implications.

Section II. Les politiques d'acquisition des médicaments

Cette section, consacrée aux politiques d'acquisition des médicaments antirétroviraux de 1^{ère} et 2^{ème} ligne est divisée en 3 sous-sections. Nous présenterons d'abord les politiques de production locale des médicaments, ce qui a constitué une forte spécificité du Brésil qui longtemps a produit sous forme de génériques une partie des médicaments dont il avait besoin. Nous présenterons ensuite les politiques d'acquisition sur le marché international. Enfin une attention particulière sera apportée au cas de la licence obligatoire de l'Efavirenz

1. La production locale de génériques

Au Brésil, la stratégie de la production locale de médicaments non brevetés a débuté dans les années 70-80, lors de l'implantation de plusieurs laboratoires publics, dont l'objectif était d'élargir l'accès aux médicaments essentiels, y compris ceux destinés à soigner les maladies chroniques et négligées¹¹⁰. Des laboratoires privés spécialisés dans la production de génériques ont été créés les années suivantes et ont stimulé la création des industries de production chimique et d'intermédiaires.

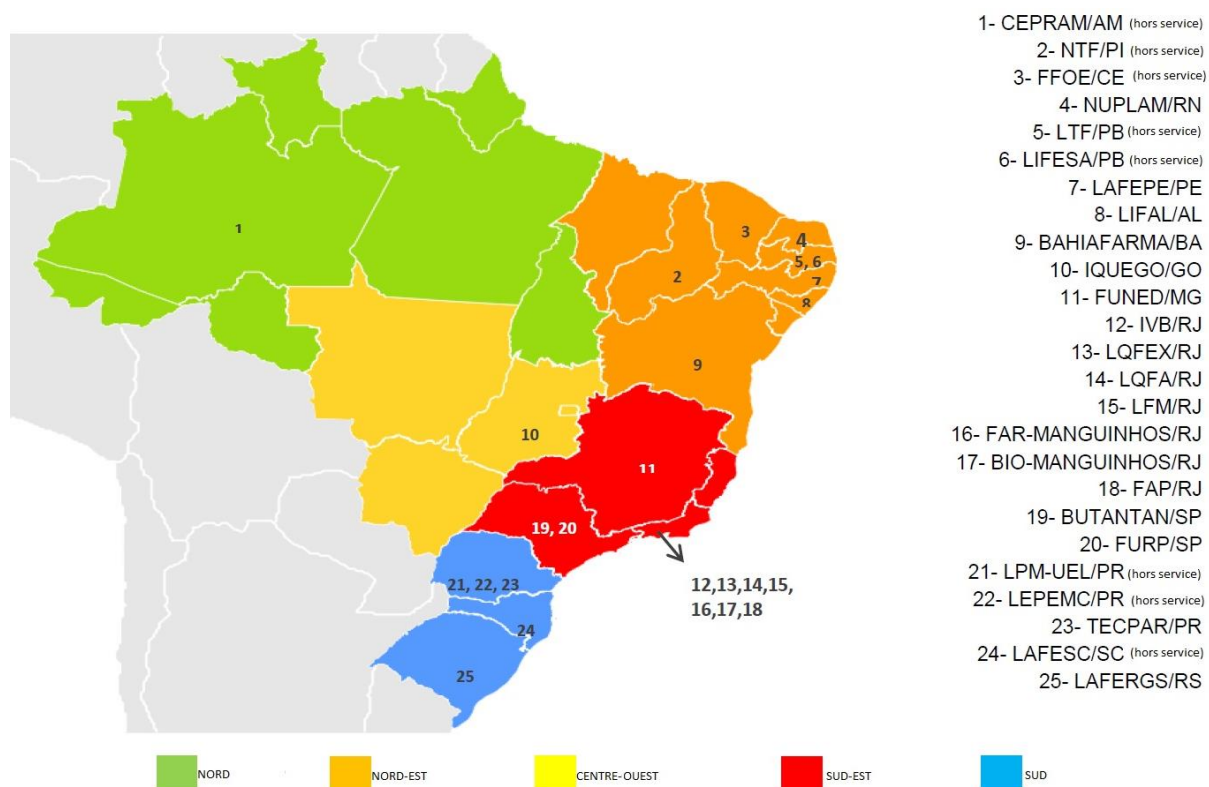
De nos jours, la production publique compte 25 laboratoires dont 17 laboratoires actifs : Lafepe, Bahiafarma, Funed, Far-manguinhos, Bio-manguinhos, Butantan, Furp, Tecpar, IVB, Iquego, LFM, Lqfex, Lqfa, Nuplam, Lifal, FAP et Lafergs. Ces laboratoires sont des instituts indépendants. Nonobstant, ils dépendent directement de l'investissement gouvernemental. Parmi les laboratoires publics, on peut noter que 8 installations sont aujourd'hui inactives. La cause principale de la fermeture de ces établissements est le manque d'investissement public pour maintenir leurs activités et renouveler leurs équipements, mais aussi pour répondre aux Bonnes Pratiques de Fabrication¹¹¹ et satisfaire aux normes sanitaires actuelles.

¹¹⁰ Les maladies négligées touchent principalement les populations les plus pauvres : plus de 70% des pays et territoires qui notifient la présence de maladies négligées ont des revenus faibles ou intermédiaires. Les maladies sont les suivantes : la dengue, la rage, le trachome responsable de cécité, l'ulcère de Buruli, les tréponématoses endémiques (pian), la lèpre (maladie de Hansen), la maladie de Chagas, la trypanosomiase humaine africaine (maladie du sommeil), la leishmaniose, la cysticercose, la dracunculose (maladie du ver de Guinée), l'échinococcose, les trématodoses d'origine alimentaire, la filariose lymphatique, l'onchocercose (cécité des rivières), la schistosomiase (bilharziose) et les géohelminthiases (vers intestinaux). Pour plus d'informations, consulter : <http://www.who.int/features/qa/58/fr/>.

¹¹¹ Le terme en anglais : Good Manufacturing Practices ou GMP. Le respect des bonnes pratiques de fabrication garantit la qualité des médicaments.

La figure 4 présente la localisation de chaque laboratoire, ainsi que les laboratoires qui ne sont plus en activité. Parmi les cinq régions brésiliennes, la Région Sud-Est se distingue par le nombre d'établissements en activité. L'État de Rio de Janeiro concentre sept laboratoires de production sur les dix que compte cette région. Selon l'Association des Laboratoires Publics Brésiliens (ALFOB, sigle en portugais), la plupart des laboratoires ont besoin de réaliser des travaux de rénovation et d'actualiser le processus de gestion et d'administration. Selon Oliveira, Chaves et Tavares (2014), ces travaux ont été réalisés depuis 2012, et le gouvernement a prévu d'investir plus de 1 milliards de reais ¹¹².

Figure 4 - Laboratoires publics brésiliens



Source : adapté d'Oliveira, Chaves & Tavares, 2014

Bien qu'il existe un réseau de laboratoires publics et d'entreprises impliquées dans sa production le Brésil ne participe pas à toutes les étapes de la production d'un médicament. Autrement dit, le pays souffre d'un faible degré de verticalisation¹¹³ dans

¹¹² Le réal brésilien est la monnaie du Brésil depuis 1994 (au pluriel réaux ; en portugais real sans accent, pluriel reais).

¹¹³ La verticalisation de la production de médicaments implique le travail à chaque étape, y compris les étapes de la production du principe actif jusqu'à la production du médicament.

la production de médicaments. Selon Guennif et Ramani (2009), les industries pour la production des matières premières n'ont pas réussi à se développer et à s'imposer, ce qui se traduit par une forte dépendance aux produits intermédiaires importés.

« ...loin d'être en progrès notable sur la voie de l'autosuffisante sanitaire, l'industrie brésilienne souffre d'un faible degré d'intégration verticale : les entreprises locales, à capitaux brésiliens ou étrangers, importent trop souvent un bien intermédiaire relativement avancé qui nécessite une ou deux opérations pour être converti en principes actifs, puis formuler en médicament. En outre, la production de principes actifs ne couvre pas la demande nationale, d'où des importations élevées et une dépendance extérieure forte. » (Guennif & Ramani, 2009)

Il faut ici distinguer entre les principes actifs qui entrent dans la composition des ARV, et les ARV eux-mêmes obtenus à partir des principes actifs et après une activité de « formulation » qui rend le principe actif et le médicament absorbable par le corps humain sans effets secondaires graves.

En matière de principes actifs la production locale Brésilienne est très déficiente et même, le plus souvent, inexistante. D'après Coriat et Orsi, (2003), l'absence de production locale des principes actifs est le résultat de la libéralisation du marché dans les années 90. Dans un contexte de libéralisation de l'économie, de concurrence accrue face aux producteurs internationaux et de baisse des taxes à l'importation, le Brésil perd une grande partie de ses capacités industrielles. Les entreprises brésiliennes n'arrivent pas à rivaliser avec les prix des produits importés. De nombreux secteurs industriels vont souffrir de l'abaissement des barrières douanières, ce qui va se traduire par des fermetures d'usines et des destructions de capacité locale de production. Ceci sera particulièrement vrai dans le secteur de la chimie fine et de la pharmaco-chimie, bases de la production des principes actifs, eux-mêmes au cœur des médicaments.

Dans ces conditions on peut aussi s'interroger sur la préférence systématique des autorités gouvernementales pour l'acquisition de médicaments auprès de laboratoires publics. Ce choix, positif pour le développement durable du programme brésilien, n'a créé aucune incitation en faveur de la production privée nationale. Cette préférence affirmée pour la production publique a contribué à la crise du secteur privé de

production chimique, et par contrecoup à la faible participation des entreprises privées locale, à la production des principes actifs ou à la formulation des antirétroviraux. Aujourd'hui l'offre de principes actifs acquis par les laboratoires publics, est presque entièrement assurée par des entreprises commerciales qui représentent les laboratoires pharmaceutiques indiens et chinois, sans pour autant que cette offre satisfasse toujours aux normes exigées¹¹⁴.

En ce qui concerne les antirétroviraux, le gouvernement a fait le choix d'investir dans les laboratoires publics afin de favoriser l'économie nationale, de contribuer à l'indépendance du programme brésilien face aux producteurs internationaux. Est ainsi assurée la pérennité du projet national de distribution gratuite des antirétroviraux. Cette politique marque aussi une volonté de soutenir la création d'emplois et la recherche scientifique sur le territoire national. Ainsi, la production locale des antirétroviraux au sein des laboratoires publics est un des piliers de la politique brésilienne. La politique gouvernementale effectue les achats sous une forme centralisée, afin d'augmenter le pouvoir de négociation et d'offrir une marge de préférence pour l'achat de produits nationaux. La marge de préférence permet l'achat d'un produit plus cher si celui-ci est un produit national. Cette marge de préférence est variable selon le médicament et peut atteindre 25%¹¹⁵. Cette politique est justifiée en premier par l'incitation donnée à la production locale et en deuxième parce qu'elle permet de soulager la contrainte extérieure en diminuant le montant des importations, vu que le bilan du commerce extérieur en matière de produits de santé est très déficitaire (Viana, Silva, Ibañez & Iozzi, 2016).

D'un point de vue pratique, et selon le rapport Brasil (2016c), les laboratoires brésiliens produisent 13 des ARV sur les 23 distribués par le Ministère de la Santé. Il s'agit de l'Atazanavir, la Didanosine¹¹⁶, l'Éfavirenz, la Stavudine, la Lamivudine, la Névirapine, le Tenofovir, le Ritonavir, le Saquinavir, la Zidovudine et les Associations à Dose Fixe de Zidovudine+Lamivudine ainsi que Tenofovir+Lamivudine et Tenofovir+Lamivudine+Efavirenz. A cela il faut ajouter l'association

¹¹⁴ Selon Antunes, Gusmão, Mendes, Tibau, Galera & Cartaxo (2013), dans la plupart de cas, les principes actifs importés n'ont pas la qualité permettant l'utilisation envisagée. Il est parfois nécessaire de rejeter jusqu'à 50 % des principes actifs livrés. Environ 30% seulement ont la qualité requise et les 20% restants doivent encore être raffinés avant d'être utilisés.

¹¹⁵ Ce, au titre d'une législation conçue pour le permettre : cf Brasil, Decreto 7.713 de 3 de abril de 2012.

¹¹⁶ En 2016, le Brésil a exclu le médicament Didanosine Entérique (ddl EC) 250 mg et 400 mg du protocole.

Lopinavir+Ritonavir¹¹⁷ qui est aussi produite sur le territoire national grâce à un Partenariat de Développement Productif (PDP) entre Far-manguinhos, Lafepe et Furp. (Voir sur ce point Vianna et al., 2016).

Il faut souligner que ces antirétroviraux, appartiennent à la première et à la deuxième ligne de traitements et donc la quasi-totalité d'entre eux ne sont pas ou plus couverts par des brevets¹¹⁸, ce qui permet licitement leur production locale. Ils couvrent une large partie des traitements administrés aux patients brésiliens. Notons encore que la Stavudine et le Saquinavir sont produits exclusivement par la compagnie privée Cristália qui fabrique elle-même le principe actif¹¹⁹ et le médicament. Tous les autres¹²⁰ antirétroviraux sont fabriqués par les laboratoires publics (Antunes, Gusmão, Mendes, Tibau, Galera & Cartaxo, 2013).

Dans 7 sur 14 des cas considérés, au moins une partie des principes actifs est produite localement. Le tableau 6, ci-dessous précise pour chacun des ARV produits au Brésil si le pays contribue (ou non) à la production des principes actifs ainsi que les établissements enregistrés à l'ANVISA autorisés à produire localement le médicament.

¹¹⁷ Entre 2009 et 2012, le laboratoire Cristália a contesté le brevet du médicament Kaletra, propriété de l'entreprise AbbVie (Abbott). Pour plus d'information consulter le procès judiciaire disponible sur : <<https://trf-2.jusbrasil.com.br/jurisprudencia/24917002/ac-apelacao-civel-ac-200951018083895-trf2/inteiro-teor-113423499>>

¹¹⁸ Les exceptions sont examinées plus bas, en particulier le cas de l'Efavirenz, produit à partir de l'émission d'une License obligatoire

¹¹⁹ Aussi appelée le principe actif du médicament.

¹²⁰ Selon Antunes et al. (2013), le pays dispose de trois laboratoires pharmaceutiques privés, Cristália, Blausiegel et Laborvida, qui produisent des antirétroviraux et participent aux appels d'offres du gouvernement. Ces laboratoires produisent l'efavirenz, la lamivudine, le ritonavir, le saquinavir et la zidovudine. Il convient de noter que les appels d'offres pour l'achat du produit fini sont lancés quand les antirétroviraux concernés ne sont pas fabriqués par le réseau des laboratoires publics ou, exceptionnellement, lorsqu'il y a une rupture de stock.

Tableau 6 - Antirétroviraux produits au Brésil et producteurs enregistrés à l'ANVISA

Ligne de traitement	Antirétroviral	Production	Principe actif national	Producteurs enregistrés à l'ANVISA
1 ^{ère}	Zidovudine	National	Oui	Far-manguinhos, Lafepe, Glaxo, Cristália
1 ^{ère} / 2 ^{ème}	Lamivudine	National	Oui	Far-manguinhos, Furp, Iquego, Glaxo, Cristália
1 ^{ère}	Stavudine	National	Oui	Cristália
2 ^{ème} / 3 ^{ème}	Ritonavir	National	Oui	Lafepe, Cristália, ABBVIE
2 ^{ème}	Saquinavir	National	Oui	Cristália
1 ^{ère}	Didanosine	National	Non	Iquego, Lafepe
1 ^{ère}	Névirapine	National	Non	Far-manguinhos, Funed
1 ^{ère}	Éfavirenz	National	Non	Far-manguinhos, Merck
1 ^{ère} / 2 ^{ème}	Tenofovir	National	Non	Funed, Lafepe, Cristália, Blanver
2 ^{ème}	Atazanavir	National	Non	Far-manguinhos, Bristol-Myers
1 ^{ère} / 2 ^{ème}	Zidovudine/Lamivudine	National	Oui	Far-manguinhos, Funed, Furp, Iquego, Lafepe
1 ^{ère} / 2 ^{ème}	Tenofovir/Lamivudine (2 en 1)	National	Non	Far-manguinhos
2 ^{ème}	Lopinavir/Ritonavir	National	Non	Furp, Cristália, ABBVIE
1 ^{ère}	Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz (3 en 1)	National	Oui	Lafepe, Far-manguinhos, Funed, Furp

Source : élaboré à partir des informations recueillis auprès de Antunes et al. (2013), ANVISA (2014), Puorro (2015).

Il faut ici préciser que la production des principes actifs dépend d'un produit « intermédiaire » (fabriqué par des installations de chimie fine) pour commencer le processus, et que certains intermédiaires sont utiles pour produire plus d'un principe actif. Selon Antunes et al. (2013), dans ce domaine le Brésil ne produit que trois intermédiaires destinés à la fabrication de principes actifs : la Bêta-thymidine pour la production de la Zidovudine et de la Stavudine, la Cytosine, ainsi que la L-menthyl glyoxylate, pour la production de la Lamivudine. Les auteurs estiment que cette situation s'explique en partie par les modalités d'achat mises en œuvre par le Ministère de la Santé qui, sans annonce préalable, lance des appels d'offres électroniques et de manière générale donne la priorité au prix le plus bas proposés par les offreurs étrangers chinois e-ou indiens. C'est une constante et un problème récurrent de la politique Brésilienne dans ce domaine, que le Ministère de la Santé dont les budgets

sont contraints cherche avant tout à minimiser ses couts d'achats en produits de santé, sans se soucier de favoriser l'essor d'une offre nationale même quand celle-ci est possible. De nombreux auteurs et observateurs plaident pour une inflexion de cette politique au motif que la dépendance aux importations compromet la balance commerciale et rend le pays vulnérable à la fourniture des principes actifs stratégiques. Selon Costa, Pagotto, Casas, Vargas, Barros et Bermudez (2014), environ 80% des médicaments consommés dans le pays sont fabriqués au Brésil, mais moins de 20% de ces médicaments sont fabriqués par des principes actifs brésiliens.

Dans ce contexte, la création de mécanismes pour inciter les entreprises nationales à produire des matières premières pour l'industrie pharmaceutique devient un sujet de préoccupations, notamment pour les acteurs en charge de la politique industrielle.

2. Les acquisitions sur le marché international

Nous présentons ici les politiques d'acquisition des ARV sur le marché international. Auparavant quelques données sont nécessaires concernant le commerce extérieur brésilien dans le domaine des médicaments.

Au regard du contexte mondial, le Brésil a développé un vrai potentiel sur le marché de la chaîne pharmaceutique. Il occupe la 6^{ème} position dans les ventes de médicaments, et en 2020, ce marché devrait atteindre US\$ 48 milliards (Interfarma, 2015). Cependant, cette solide performance brésilienne cache une forte dépendance liée à l'accès aux nouvelles technologies de la santé. Le pays présente un déficit commercial important dans la chaîne pharmaceutique estimé à US\$ 5,19 milliards par an, autrement dit, le pays importe plus qu'il exporte (Aliceweb / MDIC, 2016), une partie notable de ces importations est constitué par des principes actifs nécessaires à la production des médicaments. Ainsi comme nous l'avons indiqué dans la section précédente, l'industrie brésilienne dans ce domaine est loin d'être autosuffisante, 7 des 14 antirétroviraux produits sur le sol national dépendent de l'importation de principes actifs. Pour l'année 2016, les exportations de principes actifs comptent US\$ 667 millions contre US\$ 2,46 milliards en importations. Point notable, pour cette même

année 2016 les données pour l'année montrent que parmi les produits les plus importés, la plupart sont des produits sans brevets¹²¹ (ABIQUIFI, 2017).

En ce qui concerne les médicaments, les importations atteignent US\$ 5,96 milliards contre US\$ 952 millions pour les médicaments exportés (ABIQUIFI, 2017). Le Brésil importe des médicaments principalement de la Suisse, de l'Allemagne, de la Belgique, des États-Unis et de la France¹²². Ainsi, les médicaments les plus chers importés par le Brésil sont le Sofosbuvir, utilisé contre l'hépatite C et l'Eculizumabe utilisé pour l'insuffisance rénale : ces deux médicaments sont inclus dans la liste des produits stratégiques¹²³ du SUS.

Si l'on se penche maintenant sur les ARV, plusieurs observations s'imposent.

Tout d'abord en ce concerne les antirétroviraux de 1^{ère} et 2^{ème} ligne, et jusqu'à l'année 2016, le pays a importé l'Abacavir, le Fosamprenavir et la Didanosine Entérique. Cependant, à partir de novembre 2016, le DDAHV exclut le Fosamprenavir 700 mg et la Didanosine Entérique de 250 mg et 400 mg du protocole thérapeutique brésilien. Le motif avancé est que l'efficacité thérapeutique et la toxicité se sont révélés décevants pour ces médicaments. En plus ils présentent moins d'avantages que d'autres antirétroviraux du protocole brésilien. La recommandation de substitution apparaît dans un communiqué officiel¹²⁴. Les patients qui utilisent Fosamprenavir devront désormais se voir prescrit du Darunavir ; ceux qui utilisent la Didanosine doivent poursuivre le traitement avec un autre antirétroviral de la même classe thérapeutique (les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse - INTI ou les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse - INTTI). Les formulations de sirop du Fosamprenavir et de la Didanosine Entérique continuent d'être importées. Au total (si l'on ajoute l'Abacavir et des petites quantités de sirop du Fosamprenavir et de la

¹²¹ Comme l'acétate d'alphatocophérol (vitamine E), d'autres céphalosporines, le dipyrone, l'amoxicilline et ses sels.

¹²² <http://br.advfn.com/jornal/2016/07/lista-dos-principais-produtos-importados-pelo-brasil-em-junho-de-2016>.

¹²³ Une liste qui présente les médicaments stratégiques pour le SUS, c'est-à-dire des médicaments dans lesquels le gouvernement a tout intérêt à investir. À travers cette liste, le gouvernement diffuse à toutes les industries les médicaments qui sont autorisés à composer un Partenariat de Développement Productif (PDP).

¹²⁴ Nota Informativa n.246/2016 – DDAHV/SVS/MS. disponible sur : [http://azt.aids.gov.br/documentos/nota_tecnica/Nota%20informativa%20N%C2%BA246%20DDAHVS%20VSMS%20\(substitui%C3%A7%C3%A3o%20FPV%20e%20ddl%20EC\).pdf](http://azt.aids.gov.br/documentos/nota_tecnica/Nota%20informativa%20N%C2%BA246%20DDAHVS%20VSMS%20(substitui%C3%A7%C3%A3o%20FPV%20e%20ddl%20EC).pdf)

Didanosine Entérique importés en 2017), ceci signifie qu'une grande partie des ARV de 1^{ère} et 2^{ème} ligne est produite localement.

Cet état de fait change complètement lorsqu'il s'agit des médicaments de 3^{ème} ligne. Le Brésil importe en effet les six antirétroviraux de 3^{ème} ligne qu'il utilise, même ceux qui sont dépourvus de brevets, et qui donc pourraient être produits localement. Le tableau 7, ci-dessous, présente les antirétroviraux importés, y compris ceux de la 3^{ème} ligne.

Tableau 7 - Antirétroviraux importés par le Brésil et producteurs enregistrés à l'ANVISA (2014-2017).

Ligne de traitement	Antirétroviral	Production	Principe actif national	État du Brevet au Brésil	Validité	Producteurs enregistrés à l'ANVISA
1 ^{ère}	Abacavir	Importé	Non	Délivré	Fini	Glaxo
2 ^{ème}	Fosamprenavir	Importé	Non	Déposé/attente	-	Glaxo
3 ^{ème}	Enfuvirtide	Importé	Non	Délivré	Fini	Roche
3 ^{ème}	Darunavir	Importé	Non	Déposé/attente	-	Janssen
3 ^{ème}	Raltegravir	Importé	Non	Délivré	2021	Merck
3 ^{ème}	Etravirine	Importé	Non	Déposé/attente	-	Janssen
3 ^{ème}	Tipranavir	Importé	Non	Déposé/attente	-	Boehringer
3 ^{ème}	Maraviroc	Importé	Non	Déposé/attente	-	Glaxo

Source : élaboré à partir des informations recueillis auprès de Antunes et al. (2013), ANVISA (2014), Puorro (2015).

Notons que les médicaments qui ont fait l'objet d'une demande de brevet auprès des autorités locales mais qui n'en disposent pas encore, comme c'est le cas pour Fosamprenavir, Darunavir, Etravirine, Tipranavir, Maraviroc, sont vendus au Brésil, comme si le médicament disposait d'un brevet. Autrement dit, le médicament est vendu en monopole et au prix fixé par l'entreprise qui le commercialise. C'est ainsi que la seule perspective d'attribution d'un brevet, avant même que celui-ci ne soit attribué, génère une situation de monopole au bénéfice de l'offreur.

Précisons aussi que les laboratoires nationaux n'osent pas investir dans la production d'un médicament en attente de brevet, et se comportent donc là aussi, comme si le brevet était déjà attribué.

Les acquisitions de médicaments qui bénéficient d'un brevet (ou en attente de brevet) se font toujours à travers des négociations entre le gouvernement et le producteur du médicament, ce qui donne lieu de part et d'autre au déploiement de politiques spécifiques.

À partir des années 1990, une politique suivie par le Brésil a consisté à associer ses achats avec celle d'autres pays à bas et moyen revenu, afin d'augmenter les volumes d'achat et de procéder à des achats groupés permettant de faire baisser les prix (Waning, Kaplan, King, Lawrence, Leufkens & Fox, 2009).

Le cas du Darunavir vaut d'être rapporté. Car illustre une stratégie audacieuse dont les effets sont toujours en suspens. Entre 2015 et 2016¹²⁵, le Brésil a mené une négociation avec l'Organisation Panaméricaine de Santé (OPAS) et les industries pharmaceutiques pour tenter d'acquérir un médicament innovant à un prix soutenable. Le résultat de cette action a été l'acquisition du Darunavir au prix de US\$1.26 pour les pays qui s'étaient impliqués dans cette négociation. Ce médicament était délivré de l'entreprise indienne de générique Hetero (PortalBrasil, 2015). Cette négociation a soulevé nombre de discussions sur la décision brésilienne, qui dans ce cas a décidé de se procurer auprès d'une entreprise indienne un médicament sur le point d'être breveté¹²⁶. À travers le syndicat de l'industrie des produits pharmaceutiques, le Sindusfarma, l'entreprise Jassen s'est opposée à cet accord¹²⁷.

Dans tous les cas les stratégies mises en place au Brésil pour faire baisser les coûts, même si elles furent efficaces à l'époque du lancement des programmes Sida (Coriat et Orsi 2003, Meiners et al 2011)¹²⁸, elles ne paraissent plus du tout à même de

¹²⁵ Pendant la période 2015-2016, quand le gouvernement brésilien occupe la présidence du Mercosur (Marché Commun du Sud).

¹²⁶ Quant au médicament, le brevet a déjà été déposé mais il n'a pas encore reçu l'attribution.

¹²⁷ Cette négociation dérange le laboratoire Janssen, producteur du produit originel. Selon l'ABIA, la négociation est toutefois légale et offre des économies significatives au programme brésilien. Pour en savoir plus consulter : <http://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2016/08/1803794-sindicato-de-farmaceuticas-acusa-ministerio-de-infringir-regra-sanitaria.shtml>. Le cas est toujours en suspens.

¹²⁸ Voir aussi sur ce point Chaves (2016). Selon cet auteur depuis les années 90, on a pu observer que la production publique et massive d'antirétroviraux par le Brésil, associée à de grands volumes de principes actifs importés, a entraîné, au niveau international, une réduction des prix des principes actifs. L'expérience brésilienne montre donc les effets bénéfiques de l'augmentation de l'échelle de production sur la réduction des prix des médicaments. Au cours de la Conférence Internationale sur le Sida à Durban en 2000, le gouvernement brésilien s'est engagé à divulguer les résultats positifs de sa politique de distribution des antirétroviraux au Brésil. Cette situation modifie le paradigme fondé sur la prévention en raison de la complexité du traitement antirétroviral. Ce changement de paradigme a pour conséquence une augmentation de la demande internationale des antirétroviraux et une baisse des prix des médicaments (Chaves, 2016).

produire des effets significatifs. Rappelons en effet qu'entre 1999 et 2015, le Brésil a accru de 90% ses dépenses d'antirétroviraux. Selon Vieira, Fonseca, Villardi & Alves (2017), cela résulte certes de la croissance du nombre de patients mis sous traitement, mais aussi de l'augmentation du nombre de médicaments brevetés et/ou en situation de monopole (au sens précédemment indiqué). En 1999, il y avait deux antirétroviraux en situation de monopole : l'Éfavirenz et le Nelfinavir, contre onze antirétroviraux en 2015 : l'Abacavir, l'Atazanavir, la Didanosine, le Darunavir, l'Enfuvirtide, le Fosamprenavir, l'Etravirine, le Maraviroc, le Raltegravir, le Tipranavir et le Lopinavir/ritonavir.

Dans ce contexte, et malgré les efforts consentis pour localiser sur place la production, la situation actuelle de dépendance contribue au déséquilibre de la balance commerciale du pays. Certains antirétroviraux sont produits sur le territoire national mais à partir des principes actifs importés. De plus, les médicaments brevetés ou en situation de monopole sont directement importés. Tous ces paramètres pèsent lourdement sur le budget du Ministère de la Santé et sur la balance commerciale du pays.

3. Le recours à la licence obligatoire. Le cas de l'Éfavirenz et ses enseignements

Cette troisième section présente le cas du médicament Éfavirenz, pour lequel une licence obligatoire a été émise et qui a été produit localement. Comme nous l'avons vu dans le chapitre 1, l'émission de licences volontaires ou obligatoires est une stratégie envisagée lors d'un échec des négociations entre le gouvernement et l'industrie détentrice du brevet. Elle reste cependant très exceptionnelle. D'où l'intérêt de revenir sur le cas de ce médicament qui illustre les difficultés que présente aujourd'hui le recours à de telles licences.

Selon Médecins Sans Frontières (MSF), la réduction du prix du médicament, accordée par les détenteurs de brevets, est rarement significative, car elle dépend surtout de la concurrence entre producteurs. Ainsi les brevets ont un impact majeur sur les prix des produits car ils empêchent la compétition. Nonobstant si la concurrence augmente

avec l'arrivée de médicaments génériques sur le marché, les prix des médicaments baissent (MSF, 2008).

Ces difficultés vont conduire le gouvernement à menacer d'émettre des licences obligatoires pour l'Efavirenz et le Nelfinavir. À partir de principes actifs importés, le laboratoire Farmanguinhos était déjà capable de produire ces deux médicaments à l'échelle du laboratoire. Selon Chaves (2016), le gouvernement a tenté de renégocier les prix, affichant sa détermination à aller jusqu'à l'émission d'une licence obligatoire. Selon Flynn (2010), la négociation avec les entreprises Merck et Roche (les détenteurs de brevet sur les médicaments concernés) avait plusieurs objectifs. Il s'agissait à la fois de garantir l'importation de principes actifs en provenance de laboratoires indiens, de stimuler les entreprises privées nationales pour le développement des principes actifs¹²⁹, et de mobiliser les laboratoires publics pour le développement du médicament dans sa forme finale¹³⁰.

L'idée était de rendre possible que laboratoires publics brésiliens importent les matières premières des pays asiatiques et parviennent donc à produire des antirétroviraux à un prix raisonnable.

Le gouvernement brésilien fait savoir au laboratoire Roche que le prix du médicament Nelfinavir est surévalué, et tente d'obtenir une réduction du prix. Roche cède à la demande du gouvernement brésilien car le marché national brésilien est particulièrement important. Roche signe alors un accord dans lequel il s'engage à réduire le prix de 40%. La même année, un *modus operandi* similaire est observé avec la société Merck concernant les médicaments Efavirenz et Indinavir. Là aussi, le laboratoire accordera une réduction des prix (KOMMERSKOLLEGIUM, 2008).

Comme le souligne Chaves (2016), les négociations prennent place à un moment politique favorable. Le ministre de la santé José Serra est candidat aux Elections Présidentielles¹³¹ et un élément important de sa campagne est de favoriser l'accès aux médicaments. En 1999 il a créé l'Agence Nationale de Surveillance à la Santé (ANVISA), promu en une Politique Nationale de Médicaments et une loi favorisant la production des médicaments génériques.

¹²⁹ Les entreprises Labogen et Microbiológica commencent le développement des principes actifs mais le processus est interrompu à cause de non émission de la licence obligatoire.

¹³⁰ Les laboratoires publics Farmanguinhos et Lafepe s'engagent à développer le médicament.

¹³¹ José Serra est candidat à la Présidentielle en 2002 et 2010, mais il n'a pas été élu.

Bien qu'entre 1990 et 2001 la licence obligatoire n'ait pas été utilisée, le gouvernement resserre les relations entre le programme brésilien et les entreprises de production locale, ce qui contribue à favoriser l'expansion de ce secteur au Brésil. Le développement local des médicaments se révèle en effet constituer un outil précieux pour estimer les coûts de production des ARV et pour négocier leurs prix entre le Ministère de la Santé et les industries pharmaceutiques détentrices de brevets.

En cas d'échec des négociations entre l'industrie et le gouvernement, ce dernier se tient prêt à émettre des licences obligatoires, vu que le gouvernement dispose d'information fiable sur les coûts de production et d'infrastructure pour produire les médicaments. Le système de licences obligatoires fonctionne ainsi comme un outil de négociation, et son existence permet d'obtenir une réduction des prix ou des licences volontaires de la part des détenteurs de brevets.

Le gouvernement brésilien a maintenu cette stratégie « de menace » des entreprises et l'applique en 2005 lors des négociations¹³² avec l'entreprise Abbott. Il obtient ainsi une réduction de 46% sur le prix du Lopinavir/ritonavir, en échange d'un engagement de sa part à ne pas recourir à une licence obligatoire (KOMMERSKOLLEGIUM, 2008). Il faut cependant remarquer que le prix obtenu reste en-dessous de celui estimé pour la fabrication locale, et même du prix de référence mondial pendant cette période.

Une négociation similaire a aussi été menée dans le cas du Tenofovir. La société Gilead avait déposé la demande de brevet du Tenofovir en 1998 auprès du bureau de propriété intellectuelle brésilien - l'INPI, et en 2006 l'INPI n'avait toujours pas concédé de brevet. Le gouvernement entame alors les négociations¹³³ avec la société Gilead mais les résultats escomptés ne sont pas obtenus. Aussi, en 2008 le Ministère de la Santé sous prétexte d'accélérer l'analyse de cette demande de brevet, déclare-t-il le Tenofovir comme « d'intérêt public »¹³⁴. L'INPI est alors contraint de procéder de manière prioritaire à l'analyse du Tenofovir et de se prononcer sur la demande de brevet déposé.

Chaves (2016) rappelle que le gouvernement brésilien a souligné dans un document d'intérêt public l'importance financière et sociale de ce médicament pour le pays. De plus, ce document souligne que la demande de brevet a débouché sur un monopole : Gilead a pu fixer de manière discrétionnaire le prix de ce médicament malgré son utilité

¹³² Pour les détails sur cette négociation consulter Chaves, 2016.

¹³³ Pour les détails sur cette négociation consulter Chaves, 2016.

¹³⁴ Dernière étape avant l'émission de la licence obligatoire.

avérée. Le Brésil se sert encore d'un autre argument : le brevet du Tenofovir a été refusé aux États-Unis au motif d'un manque « d'activité inventive ».

Finalement, l'INPI refuse la demande de brevet du médicament, du fait du non-respect des critères de brevetabilité, invoquant elle aussi le manque « d'activité inventive ». Le Brésil renforce alors son investissement pour développer la production nationale du médicament. En 2011, la licence de commercialisation est homologuée par l'ANVISA, et le Tenofovir reçoit donc le droit de commerce en tant que médicament générique du laboratoire officiel de la Fondation Ezequiel Dias (FUNED), un laboratoire public du Gouvernement de l'État de Minas Gerais (Brasil, 2011).

Selon Nunn et al. (2007), la stratégie qui a consisté à négocier les prix plutôt qu'à déposer des licences obligatoires a vraisemblablement aidé le Brésil à éviter nombre de conflits commerciaux avec les États-Unis.

Cependant et pour revenir au cas de l'Éfavirenz¹³⁵, après de nombreuses tentatives de négociation infructueuses avec l'entreprise Merck détentrice du brevet, le gouvernement brésilien décide d'émettre une licence obligatoire. Il faut ici rappeler qu'à cette époque, l'Éfavirenz est le médicament importé le plus utilisé dans le traitement du Sida au Brésil. Les négociations avaient permis d'obtenir un prix d'US\$ 1.59 par dose quotidienne, ce qui n'a pas satisfait le gouvernement Brésilien qui révèle que Merck à la même période vend l'Éfavirenz en Thaïlande au prix de US\$ 0.65 par dose quotidienne (Brasil, 2007). Selon le Ministère des Affaires Étrangères, le prix offert par Merck correspond à un montant de US\$ 580 par patient/an, à comparer aux US\$ 163-166 par patient/an proposé par les laboratoires de génériques internationaux accrédités par l'Organisation Mondiale de Santé.

D'après Cassier & Correa (2013) cette licence obligatoire est le produit d'un engagement de multiples forces sociales : des acteurs industriels, associatifs, ministériels et universitaires. Ces auteurs attestent d'une forte mobilisation des laboratoires pharmaceutiques publics et privés dans la préparation de cette licence obligatoire. Ainsi « *le fait de posséder la technologie a pesé dans la décision de prendre ou non une licence obligatoire.* »

Il faut rappeler le rôle de l'ingénierie inverse dans la licence obligatoire de l'Éfavirenz. Selon Cassier & Correa (2008), d'un côté le laboratoire Farmanguinhos importe de

¹³⁵ Voir le décret présidentiel "Decreto 6.108 de 4 de maio de 2007", disponible sur : <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2007/Decreto/D6108.htm>.

l'Inde et utilise la matière première pour recherche depuis 2001, de l'autre, plusieurs laboratoires privés travaillent parallèlement dans le développement de la matière première. Ce développement était soutenu par la loi, puisque le développement sans buts commerciaux est assuré même en cas de molécules brevetés. Ainsi le gouvernement disposait-il d'arrière et d'arguments pour soutenir et défendre son engagement.

Le Brésil décrète la licence obligatoire de l'Éfavirenz en 2007, et commence à importer le générique indien. Simultanément la production nationale de ce médicament est développée. Les laboratoires Farmanguinhos et Lafepe signent un Partenariat de Développement Productif (PDP) avec les laboratoires privés nationaux Globequímica, Cristália et Nortec pour le principe actif dont les phases finales sont produites sur place. Ainsi, depuis 2009, le Brésil produit le médicament générique. En 2012, ce médicament est proposé à environ 104 000 patients, ce qui représente au Brésil à cette époque la moitié des personnes traitées (Brasil, 2012b), et le gouvernement renouvelle la licence obligatoire pour cinq ans.

L'épisode de l'émission de la licence obligatoire de l'Efavirenz a donné lieu au Brésil même à nombre de commentaires, souvent critiques, car la mise au point du médicament a rencontré nombre de difficultés. Ainsi par exemple. Les auteurs Lago et Costa (2010) après une longue analyse concluent-ils que la licence obligatoire doit être utilisée que dans des situations extrêmes. Dans tous les cas, la capacité nationale à produire le médicament concerné doit être vérifiée et le processus doit être conduit avec ténacité et prudence. Même si la menace de recours à ces licences a joué à différentes étapes un rôle important au Brésil, certains auteurs¹³⁶ rappellent que le Brésil, du fait de la faiblesse interne des producteurs locaux de génériques ou de matière première, ne dispose que d'un pouvoir limité de « menace » et doit en user avec modération.

Il faut souligner que les entreprises en position de monopole (ou d'oligopole) peuvent rationnellement pratiquer la discrimination des prix, c'est-à-dire, qu'ils offrent des prix différents pour le même produit en fonction des caractéristiques de chaque segment de la demande. La théorie économique souligne également qu'il est rationnel pour l'entreprise d'offrir des prix plus élevés pour les clients avec une élasticité-prix de la

¹³⁶ Grangeiro, Teixeira, Bastos & Teixeira, 2006 ; Meiners, Sagaon-Teyssier, Hasenclever & Moatti, 2011; MSF, 2008 ; Nunn et al., 2007;

demande positive (et les plus disposés à payer pour le produit) et vice-versa. La discrimination par les prix entre les différents pays et les différents secteurs sur le marché national (notamment pour les différentes indications thérapeutiques du même médicament) est une pratique courante. Entre les pays développés et les pays en développement, la discrimination des prix, n'est pas en soi une anomalie économique. Les différentes tarifications sont fondées dans une certaine mesure sur la richesse nationale d'un pays ou sur sa «capacité à payer». Et ceci peut être utilisé comme un outil réglementaire pour la promotion de l'accès aux ARV à faible coût dans les pays en développement (Lucchini, Cisse, Duran, Cenival, Comiti et al., 2003).

En outre, MSF (2008) souligne que les pays classés comme «à revenus intermédiaires», tels que le Brésil, la Thaïlande, la Chine et le Guatemala, sont normalement exclus des prix préférentiels et ne bénéficient que de réductions minimales du prix des médicaments brevetés. Cependant, il est évident que le modèle brésilien a affecté les prix des antirétroviraux dans le monde. Premièrement, il a créé un précédent dans l'histoire des négociations des prix mais aussi dans celle du système des prix différenciés pour les pays en développement. Deuxièmement, les politiques de traitement du Brésil ont contribué à créer un marché pour les antirétroviraux génériques. À son tour, la concurrence des génériques a favorisé la négociation des prix au Brésil, et cette situation a entraîné une baisse globale des prix des antirétroviraux. Troisièmement, d'autres pays ont également utilisé des licences obligatoires pour importer des médicaments et réduire les prix des médicaments. Par exemple, la Thaïlande a émis des licences obligatoires pour plusieurs médicaments antirétroviraux et cardio-vasculaires en 2006 et 2007, y compris le Lopinavir/r et l'Éfavirenz. (Nunn et al., 2007). Enfin 't Hoen (2009) assure que l'incapacité à fabriquer des médicaments mettra un terme à l'efficacité des licences obligatoires, dans l'attente qu'une solution plus satisfaisante soit trouvée pour encourager la concurrence et, en particulier, pour faciliter la capacité des pays à exporter des médicaments fabriqués sous licence obligatoire.

On observe désormais un scénario plus favorable au Brésil. Il a servi d'exemple à d'autres pays en développement afin de réduire les prix des antirétroviraux, bien que la question des brevets continue de susciter des polémiques, même en cas de nécessité dans les pays en développement. Toutefois, le Brésil accroît sa production

nationale à travers le Partenariat de Développement Productif (PDP)¹³⁷, soit pour produire des médicaments soit pour renforcer ses arguments lors de la négociation des prix avec l'industrie multinationale.

¹³⁷ Voir le chapitre 3 de cette thèse.

Conclusion

Au total ce chapitre consacré aux recommandations thérapeutiques et aux politiques d'acquisition des médicaments permet d'établir plusieurs points importants dans la perspective de l'étude l'introduction de la 3^{ème} ligne à laquelle la suite de cette thèse va procéder.

Tout d'abord l'examen du contenu des 2 premières lignes montre la complexité des traitements à administrer, complexité d'autant plus grande qu'elle doit s'appliquer à des patients individuels qui présentent chacun des caractéristiques propres et des réactions qui ne sont pas uniformes aux différents types de médicaments. Comme nous le verrons cette complexité croit encore avec les médicaments et traitements de 3^{ème} ligne.

On retiendra ensuite que l'acquisition des médicaments qui composent les lignes de traitement correspond à une charge financière élevée qui exerce une forte pression sur les budgets. Dans ces conditions le choix a été fait par le Brésil de s'orienter chaque fois que possible – c'est à dire lorsque les médicaments n'étaient pas couverts par des brevets - vers la production locale de médicaments sous forme de génériques. Quoique non dépourvue d'ambiguïtés et de difficultés, cette politique a connu de vrais succès et a permis des abaissements significatifs de prix au Brésil lui-même mais aussi dans d'autres pays du Sud, pour lesquels l'expérience Brésilienne a montré la voie.

Enfin ce chapitre montre aussi tout le poids que font peser les ADPIC sur l'approvisionnement en médicaments. A partir du cas de l'Éfavirenz se vérifie la difficulté à mettre en œuvre les licences obligatoires tant pour des motifs politiques (les pressions internationales pour empêcher d'y recourir) que « techniques ». Produire des ARV suppose de maîtriser une longue chaîne de produits intermédiaires et de principes actifs. Domaine dans lequel le Brésil pour des motifs multiples a peu d'expertises et de capacités installées.

Comme nous allons le vérifier maintenant, tous ces éléments sont essentiels pour comprendre les conditions dans lesquelles va s'engager l'introduction de la 3^{ème} ligne d'ARV au Brésil.

Deuxième partie

L'introduction d'une 3^{ème} ligne de traitement antirétroviral au Brésil : modalités et enjeux

Selon le Ministère de la Santé brésilien, près de 60% de patients en suppression virale partielle développent au bout de 18 mois de nouvelles mutations de résistance aux médicaments antirétroviraux¹³⁸. Le Ministère de la Santé estime que la fréquence de cette suppression incomplète implique la perte de futures options thérapeutiques, dont la proportion est celle d'un médicament pour trois patients, après un an de virémie persistante (Brasil, 2016a). Pourtant, la détection précoce de l'échec virologique et le choix du nouveau traitement dans un temps opportun sont des éléments essentiels pour minimiser les conséquences de la suppression virale partielle ou incomplète. Ainsi, les antirétroviraux de 3^{ème} ligne arrivent-ils sur le marché du médicament avec de vrais avantages face aux traitements déjà commercialisés. Ils présentent en effet une efficacité supérieure capable de sauver des patients en échec thérapeutique. Il faut souligner que certains de ces médicaments appartiennent à de nouvelles classes thérapeutiques, véhiculant des mécanismes d'action innovateurs contre l'infection du VIH. Au Brésil, le protocole thérapeutique de sauvetage des patients en échec comporte 6 antirétroviraux de 3^{ème} ligne : le Darunavir, l'Enfuvirtide, l'Etravirine, le Raltegravir, le Tipranavir et le Maraviroc.

Cette deuxième partie de la thèse est entièrement consacrée aux médicaments de 3^{ème} ligne disponibles au Brésil et donc aux conditions dans lesquels ces médicaments sont prescrits et administrés.

Pour rendre compte de la politique suivie nous procéderons en deux temps, qui correspondent aux deux grands chapitres qui composent cette partie.

Le chapitre 3 est consacré à la présentation des médicaments eux-mêmes, aux protocoles thérapeutiques dans lesquels ils sont inclus, et aux conditions et coûts de leur acquisition. Ce sera l'occasion de montrer la forte spécificité des classes de médicaments qui composent la 3^{ème} ligne, des conditions de leur administration et des problèmes particuliers et aigus qu'ils font peser sur les politiques et les budgets publics de lutte contre le Sida.

¹³⁸ Bien que le taux de succès du traitement contre le VIH soit élevé chez la plupart des patients, certains ont une charge virale qui reste détectable. Ceci va donc favoriser le développement de mutations virales et limiter les options thérapeutiques. Voir sur ce point : Kantor, Shafer, Follansbee, Taylor, Shilane, Hurley, Nguyen, Katzenstein & Fessel (2004).

Le chapitre 4, basé sur des enquêtes de terrain et des interviews originales présente une étude de cas concernant l'observance des patients qui utilisent les antirétroviraux de 3^{ème} ligne dans un hôpital public brésilien. Le fonctionnement concret de l'hôpital, les dispositifs mis en place pour l'accompagnement des patients seront ainsi mis sous examen, et une évaluation des succès comme des difficultés et des défaillances du système, sera proposée.

Chapitre 3

L'évolution des traitements et la question de la 3^{ème} ligne

Dans ce chapitre nous nous proposons d'abord présenter les médicaments de 3^{ème} ligne et les protocoles thérapeutiques dans lesquels ils sont insérés (section I). De là l'attention sera portée sur l'évolution de la demande des médicaments de 3^{ème} ligne et les attentes à venir à l'égard de ces médicaments, afin de bien mettre en évidence l'importance qu'ils revêtent déjà et qui est appelée à croître rapidement dans l'avenir (section II). Enfin (section III), nous présenterons les politiques d'acquisition et les coûts d'acquisition des antirétroviraux de 3^{ème} ligne au Brésil, ainsi que les promesses de Partenariats de Développement Productif (PDP) envisagés pour faire face aux nouvelles contraintes qu'ils font peser sur le programme de lutte contre le Sida.

Section I. La nouvelle génération d'ARV et les conditions de sa prescription

Après avoir présenté les caractéristiques des différents ARV qui composent la 3^{ème} ligne au Brésil, une brève comparaison des protocoles et conditions d'indication des ARV entre la France et le Brésil, permet de faire apparaître la relativité de la notion de 3^{ème} ligne, et les différences (qui sont des inégalités) de traitements entre les deux pays, pris ici comme représentatifs de pays du « Nord » et du « Sud ».

1. Les ARV de 3^{ème} ligne au Brésil : nature et implication

Aujourd'hui au Brésil six antirétroviraux dits de 3^{ème} ligne, sont disponibles et entrent dans les traitements administrés aux patients : le Darunavir, l'Enfuvirtide, l'Etravirine, le Raltegravir, le Tipranavir et le Maraviroc.

Quelques précisions sur la nature de ces médicaments et leur mode d'action sont indispensables. Ces précisions permettent de mieux comprendre la particularité de ces médicaments et le fait qu'ils ne peuvent être administrés que si un suivi efficace des patients est assuré.

Les antirétroviraux Darunavir et Tipranavir sont des Inhibiteurs de la Protéase (IP)¹³⁹, classe thérapeutique qui révolutionne le traitement puisqu'elle permet un allongement significatif de l'espérance de vie des patients. Ces antirétroviraux sont fréquemment utilisés en association avec le Ritonavir¹⁴⁰ à faible dose, qui est capable d'augmenter l'effet des autres IP. L'Agence européenne des médicaments (EMA) spécifie que le Darunavir doit toujours être administré par voie orale avec une faible dose de Ritonavir, et en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. Le Darunavir est métabolisé principalement par une enzyme que l'on trouve essentiellement dans le foie¹⁴¹ tandis que le Ritonavir inhibe cette même enzyme. De façon indirecte, le Ritonavir entraîne une augmentation importante des concentrations plasmatiques du Darunavir. Cet ARV, puissant, peut aussi être à l'origine d'effets indésirables. Ceux qui sont souvent rapportés comme les plus fréquents consistent en : diarrhées, nausées, éruptions cutanées, céphalées et vomissements.

Le cas du Tipranavir est similaire à celui du Darunavir. L'EMA indique qu'il doit toujours être administré avec du Ritonavir à faible dose en tant que *booster*¹⁴² pharmacocinétique, et en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. Le Tipranavir est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère, et les effets indésirables les plus fréquemment observés sont des troubles gastro-intestinaux tels que diarrhée et nausée ainsi que des hyperlipidémies (EMA, 2016). Le risque de survenue de ces effets secondaires implique donc un suivi de près des patients.

¹³⁹ Ils ont été exposés dans le chapitre 2 de cette thèse, section I-2, page 79.

¹⁴⁰ Aussi un IP. Pour plus d'informations consulter la page 80.

¹⁴¹ Le Cytochrome P450 type CYP3A. Une enzyme présente dans le foie et très importante pour la métabolisation de la plupart des médicaments.

¹⁴² Booster – terme anglais qui désigne l'acte d'augmenter l'effet, de potentialiser l'action.

Le Raltegravir, autre ARV majeur de la 3^{ème} ligne est l'unique médicament¹⁴³ relevant de la classe des inhibiteurs de l'intégrase (INI)¹⁴⁴ disponible au Brésil. Les ARV de cette classe de médicaments sont capables de bloquer l'activité de l'enzyme intégrase. Celle-ci est responsable de l'intégration de l'ADN du VIH 1 dans l'ADN cellulaire, processus indispensable à la réplication virale, et annule sa capacité à infecter de nouvelles cellules. Les INI offrent ainsi une nouvelle cible à la thérapie antirétrovirale puisqu'ils n'entrent pas dans le métabolisme de l'enzyme du foie, le cytochrome P450¹⁴⁵. Le Raltegravir agit de façon immédiate et efficace chez les patients en échec thérapeutique. Le traitement est bien toléré, toutefois quelques effets secondaires peuvent apparaître, tels que les diarrhées, les maux de tête et les nausées¹⁴⁶.

Quant à l'Enfuvirtide, il s'agit d'un peptide de 36 acides aminés et actif uniquement sur le VIH-1 (l'une seulement des classes du virus). Il appartient à la classe des Inhibiteurs d'Entrée Cellulaire ou Inhibiteurs de Fusion (IF), le seul représentant de cette classe qui empêche l'entrée du virus dans la cellule. Il se lie spécifiquement à la protéine virale gp41 dans le milieu extracellulaire. Ce mécanisme bloque la fusion entre la membrane virale et la membrane de la cellule cible et empêche ainsi le virus de se reproduire.

Selon le protocole brésilien, l'Enfuvirtide est un antirétroviral « réservé » aux patients qui n'ont pas d'autres options. Il permet de structurer des schémas de sauvetage. Mais il suppose une administration prolongée dans le temps, ce qui rend l'observance plus difficile à obtenir¹⁴⁷. De plus la toxicité de ce médicament est relativement forte et son coût est élevé (Brasil, 2009). Une évaluation personnalisée est nécessaire pour déterminer ce qui convient le mieux au patient. L'association de l'Enfuvirtide avec un traitement antirétroviral n'entraîne pas nécessairement une intensification des effets indésirables. Nonobstant, il faut remarquer que 98 % des patients ont des réactions au niveau de l'injection, et ils peuvent présenter des diarrhées et des nausées (EMA, 2016). Le suivi de près des patients à qui ce médicament est prescrit est donc un impératif.

¹⁴³ En 2017, pendant la révision du texte de la thèse, le Brésil intègre le Dolutegravir dans le Programme National.

¹⁴⁴ Dans les pays développés, Dolutegravir et Elvitegravir sont également disponibles.

¹⁴⁵ Les INI subissent plutôt une glucuronidation au foie.

¹⁴⁶ Chez certains patients : 2,2 % de diarrhées et 4,4% de nausées (Bally, 2010).

¹⁴⁷ De plus l'Enfuvirtide est injectable, ce qui complique encore l'observance chez la plupart des patients qui doivent apprendre à faire des injections sous cutanées. Contrainte qui n'existe pas lorsque les ARV sont prescrits sous forme de comprimés.

L'antirétroviral Etravirine appartient quant à lui à la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)¹⁴⁸. Cette classe¹⁴⁹ provoque l'interruption du cycle de réplication virale, c'est à dire qu'ils bloquent directement l'action de l'enzyme transcriptase. L'Etravirine est recommandé dans les cas où l'utilisation de Darunavir/ritonavir et Raltegravir n'assure qu'une faible probabilité de la suppression virale. L'usage de l'Etravirine est conseillé si test préalable de génotypage démontre son efficacité, et si le virus est déjà résistant aux autres inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse, comme l'Éfavirenz et la Névirapine. Ce médicament est soumis à des restrictions de prescriptions : l'Etravirine est ainsi incompatible avec Tipranavir, Fosamprenavir et Atazanavir (EMA, 2016). Comme on le voit dans ce cas encore la prescription ne peut se faire sans précautions particulières et sans surveillance des patients

Le dernier antirétroviral de la nouvelle génération de médicaments utilisés au Brésil est le Maraviroc. Il appartient à la classe des Inhibiteurs de Corécepteur (ICR)¹⁵⁰. Cette classe est active uniquement sur certaines souches du virus (celles qui présentent un tropisme viral pour le corécepteur CCR5). Ainsi, des analyses préalables sont nécessaires pour vérifier que le patient est bien porteur de souches de virus pour lesquelles le médicament est réputé efficace¹⁵¹ (EMA, 2016).

L'utilisation du Maraviroc est recommandée pour les patients expérimentés¹⁵², c'est-à-dire les patients qui ont déjà utilisé plusieurs traitements antirétroviraux. Ce médicament est métabolisé au niveau du foie¹⁵³, et la prise d'aliments ne modifie pas son absorption. Il peut être administré avec ou sans nourriture (Bally, 2010). Des cas d'hépatotoxicité et d'insuffisance hépatique avec des symptômes d'allergie sont rapportés en association avec le Maraviroc. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés par des études sont les nausées, les diarrhées, la fatigue et les céphalées (EMA, 2016). Le Maraviroc est conseillé¹⁵⁴ aux patients quand l'usage du Darunavir/ritonavir et du Raltegravir ne se traduit pas par une suppression virale.

¹⁴⁸ Les autres INNTI disponibles au Brésil sont la Névirapine et l'Éfavirenz.

¹⁴⁹ Comme nous l'avons vu au chapitre 2 de cette thèse, section I-1, page 76.

¹⁵⁰ Il s'agit d'une molécule antagoniste du corécepteur CCR5 qui se lie de façon sélective au récepteur chimiokines humain CCR5, empêchant ainsi le VIH-1 à tropisme CCR5 de pénétrer dans les cellules.

¹⁵¹ Ainsi, aucun virus à tropisme CXCR4 ou à tropisme double/mixte n'est détecté sur un échantillon sanguin récemment prélevé en utilisant le test de tropisme.

¹⁵² Les résultats d'une étude clinique de cette population confirment que le médicament est déconseillé chez les patients naïfs de traitement.

¹⁵³ Via le cytochrome P450

¹⁵⁴ Cependant, l'indication du Maraviroc est conditionnée à la présence exclusive du virus avec corécepteur CCR5 prouvé par le test de tropisme.

La prise en charge des patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale est complexe, et exige l'interaction de spécialistes pour la gestion de la résistance virale.

2. L'administration des ARV de 3^{ème} ligne : une comparaison France/Brésil

En ce qui concerne les différences entre les pays développés et les pays en développement pour ce qui est de la prescription de traitements de sauvetage¹⁵⁵, des éléments de comparaison entre France et du Brésil peuvent être proposés.

Tout d'abord, il faut préciser que le concept même de « lignes » de traitement est différent dans les deux pays. Ainsi la catégorisation « par lignes de traitement » n'est pas présente en France. De plus, les médicaments et l'ordre d'indication ne sont pas les mêmes. Par exemple, les patients français utilisent les médicaments les plus modernes dès le premier traitement antirétroviral : les médicaments Darunavir, Raltegravir et Dolutegravir sont disponibles en France pour les patients naïfs¹⁵⁶, alors qu'au Brésil, la prescription des médicaments Darunavir et Raltegravir n'est engagée que lors d'une thérapie de sauvetage¹⁵⁷. Il faut encore préciser que certains médicaments encore utilisés aujourd'hui au Brésil en 1^{ère} ligne ont été retirés des prescriptions en France. Enfin il faut noter que la plupart des médicaments sont proposés en France sous forme de Combinaison à Dose Fixe, ce qui allège les contraintes pour les patients, qui n'ont plus en général qu'un seul comprimé à absorber dans la journée. Plus généralement on peut dire qu'alors qu'au Brésil les recommandations s'appliquent à des séries de patients, en France l'objectif est d'adapter le traitement à chaque cas particulier.

En ce qui concerne la prescription elle-même, en France dans la plupart des cas, les décisions sont être prises en réunion multidisciplinaire pour respecter l'état de l'art en matière de recommandations thérapeutiques. Au Brésil, la politique du Ministère de la Santé concernant la prescription de la 3^{ème} ligne s'appuie sur les comités locaux et des conseils techniques d'État, ou encore encourage la réorientation du patient vers des cliniques qui ont une expérience dans la multi résistance qui doivent alors se prononcer

¹⁵⁵ Le traitement de sauvetage est celui que l'on utilise lorsque le patient est en échec thérapeutique.

¹⁵⁶ Les patients naïfs sont ceux qui n'ont pas pris d'antirétroviraux auparavant.

¹⁵⁷ Au Brésil, une récente actualisation du protocole en 2017 préconise pour les patients naïfs la possibilité de commencer la thérapie avec Dolutegravir ou le Darunavir.

sur les types de traitements à proposer. La prescription de la 3^{ème} ligne doit être approuvée par l'un des médecins de référence¹⁵⁸ qui confirme la nécessité d'une 3^{ème} ligne. En pratique pour le patient brésilien, il s'agira donc de suivre un long parcours bureaucratique avant de recevoir les médicaments de 3^{ème} ligne.

Les critères d'indication de la 3^{ème} ligne ne sont pas exactement les mêmes en France et au Brésil. En France, la constatation de charge virale détectable auprès du patient (une réplication virale faible - inférieure à 200 copies par millilitre) déclenche des mesures immédiates pour rétablir une charge virale indétectable. Parmi ses mesures, le médecin doit renforcer l'observance, corriger une possible interaction pharmacologique ou adapter la dose, guidée par les résultats de dosages pharmacologiques. Le protocole¹⁵⁹ souligne que le changement de traitement est normalement considéré en cas de non-observance liée à des effets indésirables ou à une inadéquation du schéma posologique au rythme de vie du patient. Pour les patients qui reçoivent un traitement d'ARV de la classe INNTI ou INI, et en dehors de situations de non-observance, le médecin est autorisé à faire une modification rapide du traitement pour prévenir la sélection de nouvelles mutations (Morlat, 2015).

Dans les cas d'une charge virale supérieure à 200 copies par millilitre, une intervention rapide est nécessaire, quel que soit l'état clinique du patient et le niveau des CD4. Ainsi, selon les résultats des tests génotypiques de résistance, le choix du nouveau traitement est discuté au cours d'une réunion de négociation pluridisciplinaire associant des cliniciens, des virologues et des pharmacologues. Le but de ce nouveau traitement est de contrôler la réplication virale, c'est-à-dire restaurer une charge virale inférieure à 50 copies par millilitre. De cette manière, le choix du nouveau traitement est guidé par deux références : d'un côté l'antirétroviral appartient à une classe pas encore utilisée, et d'un autre côté l'antirétroviral appartient à une classe déjà utilisée, mais le génotype de résistance¹⁶⁰ fait croire que cet antirétroviral est actif (Morlat, 2015).

En France, le traitement de sauvetage recommande un IP/r actif, de préférence Darunavir/ritonavir, ou le cas échéant Tipranavir/ritonavir, associé à deux

¹⁵⁸ Le médecin dit « de référence » est celui auprès duquel convergent toutes les informations importantes sur le patient et son état de santé. Il y a une liste des médecins de référence par chaque État du pays.

¹⁵⁹ Morlat (2015), page 38.

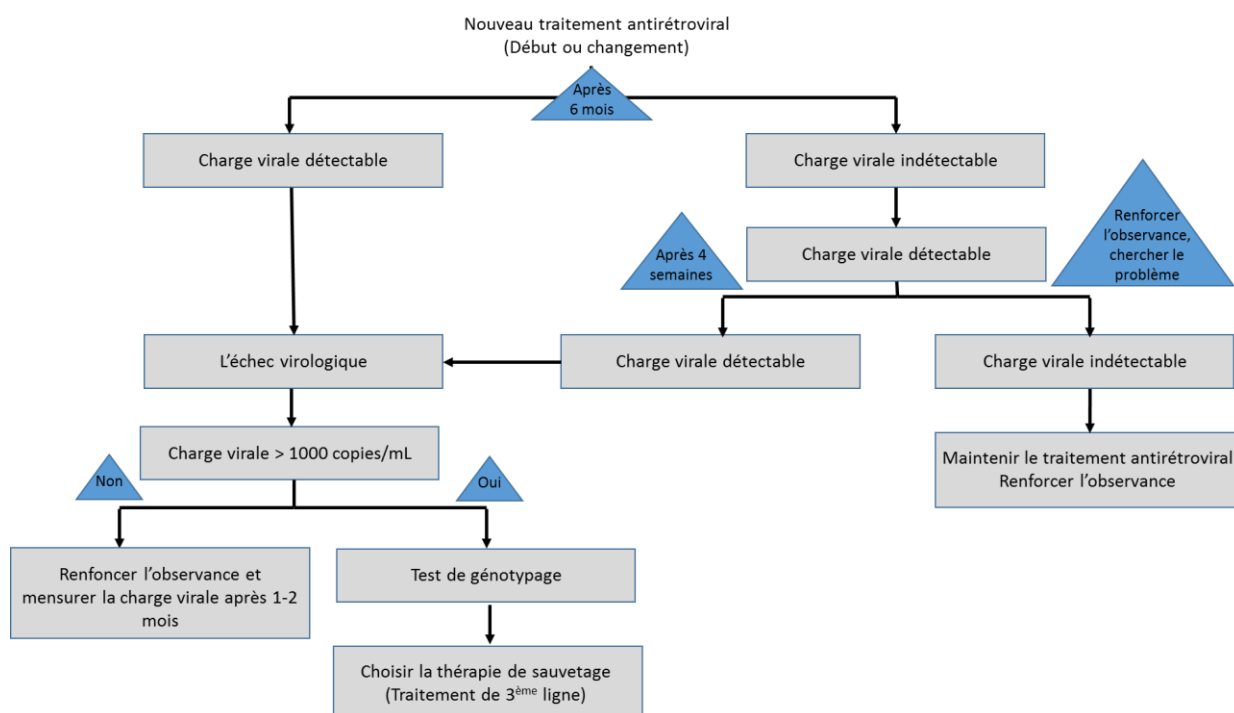
¹⁶⁰ Actuel et cumulés.

antirétroviraux actifs comme l'Etravirine, le Raltegravir, le Dolutegravir, l'Elvitegravir, le Maraviroc ou l'Enfuvirtide¹⁶¹. Après un changement de traitement antirétroviral, en cas d'échec virologique, un contrôle précoce (au bout d'un mois) de la charge virale et de la tolérance du nouveau traitement est nécessaire (Morlat, 2015).

Au Brésil, les critères d'indication de la 3^{ème} ligne suivent une norme basée sur 1000 copies de virus par millilitre (et non 200 copies par millilitres comme en France). Ainsi, les patients qui présentent moins de 1000 copies de virus par millilitre, sont invités par le médecin dans un premier temps à améliorer l'observance des traitements qui leur avaient été prescrits. Ils sont alors contrôlés une nouvelle fois, un ou deux mois plus tard. Par contre, les personnes qui présentent plus de 1000 copies de virus par millilitre sont soumises sans délai au test de génotypage pour connaître le profil du virus et parvenir à une prescription appropriée d'un traitement de 3^{ème} ligne.

Le protocole brésilien indique que six mois après l'introduction de la thérapie antirétrovirale ou de son changement, le patient doit devenir indétectable. La Figure 5, ci-dessous, expose le schéma pour détecter l'échec virologique et les mesures à mettre en place selon chaque cas.

Figure 5 – Gestion de l'échec virologique au Brésil



Source : Brasil, 2015a.

¹⁶¹ Pour plus d'informations, consulter Morlat (2015), page 39.

Notons qu'une difficulté rencontrée est que certains patients peuvent redevenir détectables même après une période de charge virale indétectable. Dans ce cas, le patient est invité à renforcer son observance, le contrôle de la charge virale étant renouvelé 4 semaines plus tard. Pour ceux qui deviennent indétectables, le protocole indique le renforcement du maintien de l'observance et la continuité du traitement en cours. Cependant, pour ceux qui maintiennent une charge virale détectable, le protocole indique, de la même façon, qu'en cas de charge virale supérieure à 1000 copies par millilitre, le patient doit se soumettre au test de génotypage qui signale le meilleur traitement de 3^{ème} ligne (en accord avec le profil de son virus).

La thérapie de sauvetage au Brésil comporte au moins un antirétroviral actif de préférence « S »¹⁶² dans le test de génotypage. Les médicaments Lamivudine, Névirapine, Éfavirenz et Enfuvirtide ne sont pas recommandés pour ces patients s'il y eu un constat d'échec virologique précédent, même quand ils ont le statut actif lors du test de génotypage. Le nouveau traitement doit inclure un inhibiteur de la protéase + *booster* de ritonavir qui a plus de chance de réussir. La combinaison Darunavir/ritonavir (DRV/r) est le traitement de 3^{ème} ligne préféré, et il est normalement inclus au traitement en cas d'absence d'un autre inhibiteur de la protéase (IP)/r actif. Le Tipranavir/ritonavir (TPV/r), (lui aussi un IP/r), est une alternative de la classe IP si le DRV/r se présente moins actif lors du test de génotypage. Le protocole thérapeutique brésilien expose que l'antirétroviral Raltegravir (RAL) est conseillé dans le cas où l'utilisation du DRV/r ou du TPV/r ne sont pas capables de maintenir la suppression virale. Le médicament Maraviroc est prescrit dans les cas de patients qui ont un virus spécifique, celui qui présente un tropisme viral pour le corécepteur CCR5.

Deux conclusions peuvent être tirées de cette présentation

Il faut d'abord noter la complexité des modes d'action des médicaments de la 3^{ème} ligne, l'importance des contre-indications, et le fait que pour ces motifs comme aussi du fait de la variété des effets secondaires possibles, l'administration des médicaments de cette classe ne peut se faire sans que soient mis en œuvre des protocoles de suivi

¹⁶² Le test de génotypage, à travers l'analyse du génotype du virus, permet de préciser les médicaments qui sont capables de combattre, et leurs actions (totale ou partielle) sur le virus du patient. Si le médicament a une activité « S », cela signifie qu'il a une activité complète/pleine, s'il a une activité « I » cela signifie que le médicament n'a une action qu'intermédiaire et/ou partielle.

rapproché des patients. Il convient de noter aussi que les questions relatives à l'observance doivent faire l'objet d'une attention particulière. Nous verrons au chapitre 4, comment à partir de données de terrain, ces contraintes sont gérées et les difficultés particulières qu'elles font surgir, pour les personnels en charge du suivi des patients comme pour les patients eux-mêmes.

La comparaison à laquelle nous avons procédé des conditions dans lesquelles les nouveaux ARV sont recommandés et administrés apporte aussi de son côté son lot d'enseignements.

Il ressort tout d'abord que la catégorisation par « ligne de traitement » est particulière et propre à chaque pays. Les médicaments considérés comme de « première ligne » dans un pays ne sont pas nécessairement les mêmes médicaments de première ligne dans un autre pays. Cette différenciation augmente lorsque l'on compare les pays développés avec les pays en développement. C'est ainsi que les médicaments de 3^{ème} ligne prescrits comme tels au Brésil s'ils sont aussi utilisés dans les pays développés, peuvent être recommandés en « première ligne », c'est-à-dire pour patients naïfs¹⁶³, ce qui est rigoureusement impossible au Brésil, ou dans tout autre pays du Sud.

Pour les traitements de sauvetage, en France et au Brésil, on constate des similarités en ce qui concerne les médicaments prescrits. La différence se manifeste notamment quant au critère de charge virale qui sert de référence (1000 copies de virus par mm³ au Brésil, 200 copies par mm³ en France). Ainsi, la France prescrit et administre les traitements de sauvetage à un stade de sévérité de la maladie moins avancé qu'au Brésil.

Enfin un dernier point à relever concerne les processus de décision pour la prescription des médicaments de 3^{ème} ligne. Alors qu'en France elle relève directement des thérapeutes, les patients brésiliens doivent passer à travers un lourd processus bureaucratique souvent décourageant pour les patients.

¹⁶³ Selon les références : EMA (2016), Morlat (2015) et Morlat (2017).

Section II. La 3^{ème} ligne au Brésil et sa montée en puissance

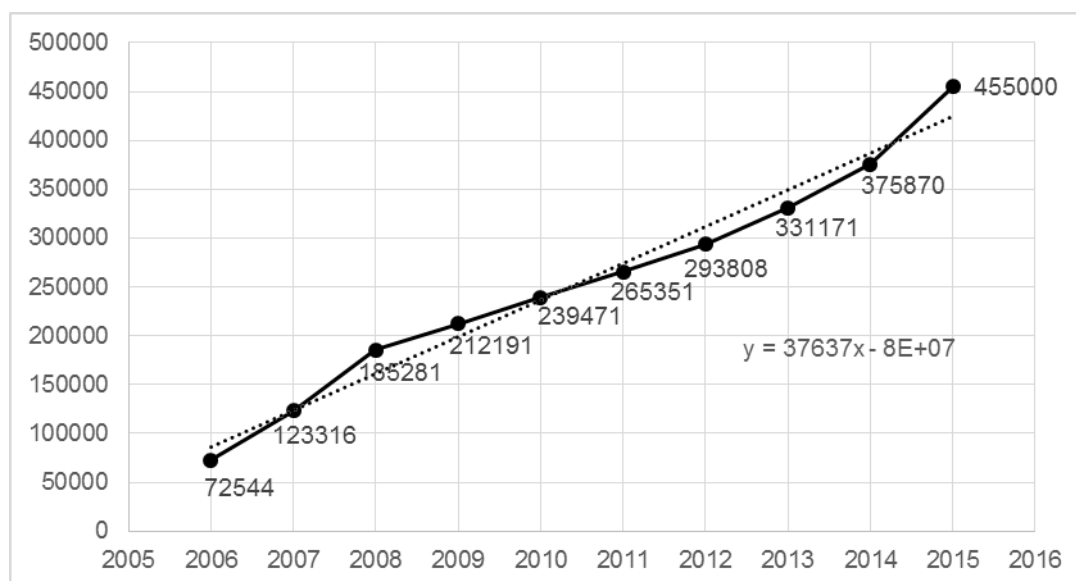
L'objectif de cette section est d'analyser les conditions dans lesquelles s'est effectuée l'introduction puis la montée en puissance de la 3^{ème} ligne au Brésil

1. Place relative de la 3^{ème} ligne

Avant cependant de présenter chiffres et données sur la 3^{ème} ligne, il convient de disposer d'une vue d'ensemble sur le nombre de personnes mises sous traitement et de son évolution.

Selon le Ministère de la Santé, il y avait en 2015 plus de 455 mille personnes sous traitement antirétroviral (voir la Figure 6 ci-dessous), soit, pour la période 2006-2015 une augmentation moyenne de 24% par an.

Figure 6 - Nombre de patients en TARV (2006-2015)



Source : Brasil, 2015a ; Portal Brasil, 2016

Le graphique ci-dessus qui illustre l'évolution constatée sur la période 2006-2016 appelle quelques remarques.

Tout d'abord il faut observer que pendant les années 2007-2009, l'amplification du nombre de patients est plus significative que la moyenne de la période étudiée. Cette accélération du nombre des patients mis sous traitement s'explique par le fait que peu auparavant l'OMS a modifié ses recommandations en indiquant qu'il convenait désormais de placer sous traitement antirétroviral les patients détectés avec 350 cellules CD4/mm³, relevant ainsi un seuil auparavant fixé à 200 cellules CD4/mm³. Pour sa part le Brésil, a fixé ce seuil, au-dessus de la norme recommandée par l'OMS en le portant à 500 cellules CD4/mm³ (OMS 2013).

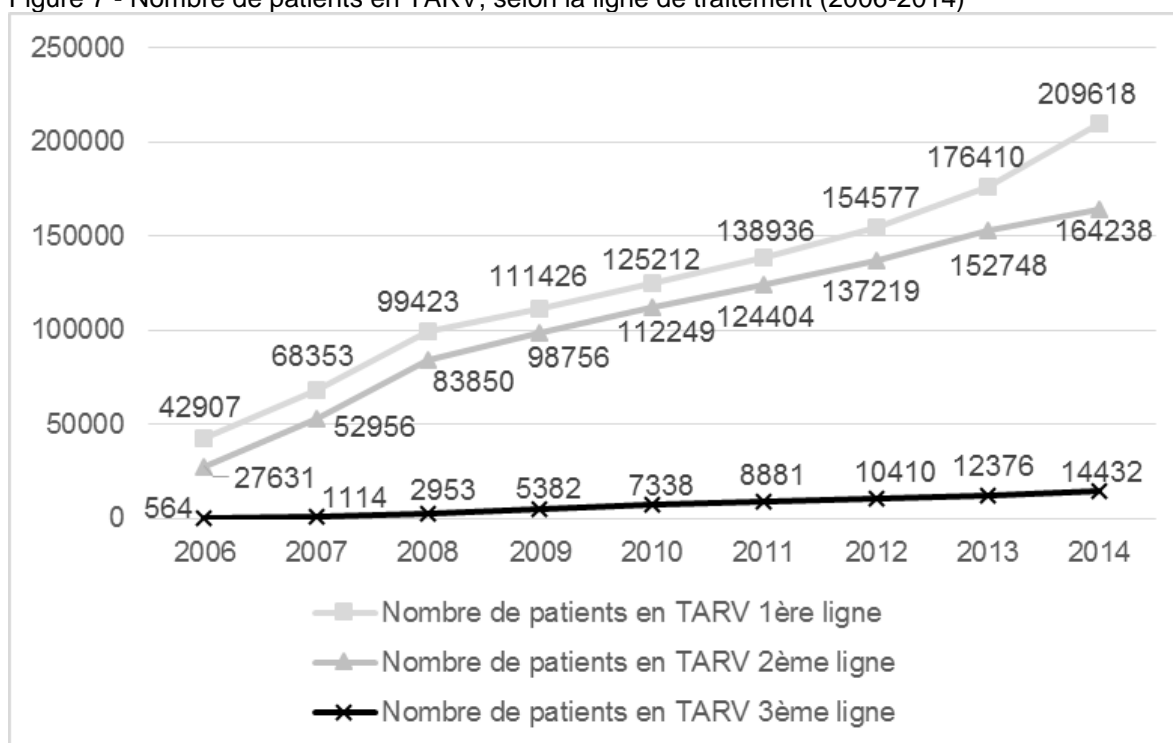
Le protocole brésilien a été mis à jour une nouvelle fois en 2013, ce qui explique l'élévation du nombre de patients traités en 2014 (comme on peut le voir dans la figure 6). Cette fois-ci l'OMS avait recommandé que les programmes nationaux fournissent des antirétroviraux à toutes les personnes ayant un diagnostic VIH confirmé avec un taux de 500 cellules CD4/mm³ ou moins, favorisant le traitement chez les personnes ayant une maladie grave. Comme le Brésil avait déjà fixé son seuil d'intervention à 500 cellules CD4/mm³ et comme à son habitude, la nouvelle norme adoptée consiste à placer sous traitements tous les patients détectés comme séropositifs, quel que soit leur statut immunitaire.

Le nombre de patients sous traitement antirétroviral connaît en 2015, une nouvelle accélération, liée cette fois à la diffusion du diagnostic rapide suggérée par les objectifs de l'Onusida qui souhaite atteindre la cible dite « 90-90-90 » (ONUSIDA, 2014). Ces objectifs reflètent un changement fondamental dans l'approche mondiale du traitement du VIH : la suppression de la charge virale devient l'objectif prioritaire et supplante celui de voir augmenter le nombre de personnes ayant accès au traitement antirétroviral.

Ce changement est pour nous fondamental, car il est des facteurs qui va favoriser la montée en puissance de la 3^{ème} ligne, seule à même de traiter les patients en situation d'échec thérapeutique ou viral, et de conduire à l'indétectabilité du virus.

Ces données d'ensemble ayant été rappelées, on peut désormais fixer l'attention sur le nombre de patients par ligne de traitement. La Figure 7 donne pour la période de 2006 à 2014 une représentation de la place et de l'évolution relative de chacune des 3 lignes de traitement.

Figure 7 - Nombre de patients en TARV, selon la ligne de traitement (2006-2014)



Source : Informations fourni par le DDAHV.

Au total en 2014, 209.618 patients sont sous un traitement de 1^{ère} ligne, 164.238 en 2^{ème} ligne et, déjà pourrait-on dire, car le chiffre est relativement élevé, 14.432 en 3^{ème} ligne.

On notera que pour les traitements de 1^{ère} et 2^{ème} ligne les années 2008 et 2014 se détachent du fait de l'afflux de nouveaux patients, comme cela a été indiqué précédemment.

Pour ce qui est de la 3^{ème} ligne – indiqués au Brésil rappelons, seulement dans les situations extrêmes pour les patients multi résistants en échec thérapeutique ou virologique - la courbe indique une progression régulière et continue du nombre de patients placés sous traitement. A l'avenir cette progression ne peut que s'affirmer toujours d'avantage. Le vieillissement de la population sous traitement ne peut que s'accompagner de la multiplication de cas de multirésistance conduisant à des situations d'échec et donc requérant l'accès à la 3^{ème} ligne. Bien que l'on ne dispose pas de chiffres fiables sur ce point, il est admis aujourd'hui par les spécialistes du sujet au Brésil, que le nombre de patients effectivement détectés et mis sous traitement de

3^{ème} ligne (14.432) est inférieur à celui des patients qui légitimement pourraient et devraient avoir accès à la 3^{ème} ligne.

2. Condition d'enregistrement et de mise en marché

Comme tous les médicaments qui entrent au Brésil, les ARV de 3^{ème} ligne doivent avoir reçu l'agrément de l'Agence Nationale de Surveillance Sanitaire (ANVISA)¹⁶⁴. L'enregistrement des médicaments est évalué par le Conseil de l'Autorisation et l'Enregistrement Sanitaire, en particulier par le Bureau Général des Médicaments et des Produits Biologiques. Ce bureau fait l'analyse d'essais cliniques, le contrôle de qualité chimique et microbiologique, les tests toxicologiques et les données sur le processus de fabrication des médicaments. Une fois l'enregistrement accordé, il est valable 5 ans et renouvelable pour cinq autres années. Il faut pour cela procéder à une demande de renouvellement.

En 2013, l'ANVISA actualise la réglementation sur l'enregistrement de nouveaux médicaments rendant obligatoire de passer par des plateformes numériques pour toute nouvelle demande. Ainsi, le dossier électronique garantit vitesse et précision dans la fourniture des données. Celles-ci sont recueillies et envoyées par un système disponible 24h à partir de tout ordinateur. Les données sont remplies directement par le demandeur et la demande n'est effectivement transmise pour examen que lorsque le dossier est complet. Auparavant, les situations d'ouverture de dossier incomplet pour garder une place en file d'attente étaient courantes perturbant la routine de travail des techniciens de l'agence.

Pour les médicaments qui demandent un brevet, la vie du médicament commence au Brésil par l'Institut National de la Propriété Industrielle (INPI) où sont déposées les demandes de brevet. Pour toute demande de brevet liée à un médicament, l'ANVISA est invitée à donner un «consentement préalable», qui est utile dans le contexte d'engagements pour la santé publique brésilienne. Ce consentement est une recommandation de l'agence. L'INPI dispose d'une autonomie et compétence totales pour accorder le brevet conformément à ses critères de brevetabilité.

¹⁶⁴ L'ANVISA est au Brésil la haute autorité de santé. Elle approuve tous les médicaments qui peuvent être commercialisés sur le territoire national. L'ANVISA s'occupe de tous les secteurs liés aux produits et services qui peuvent affecter la santé de la population. Cette agence remplir une mission de régulation, supervision et de contrôle sanitaire au niveau national.

Selon Cassier & Corrêa (2013), ce consentement préalable remplit une fonction sociale en limitant les abus des droits de propriété intellectuelle qui pourraient limiter l'accès et contrevenir à l'intérêt des malades et de la population.

Après cette étape, le médicament est disponible à la commercialisation et à la distribution à travers le programme national de lutte contre le Sida. Notons qu'il peut être demandé et exigé par voie juridique¹⁶⁵ par des patients individuels s'estimant indument exclus de son bénéfice sur la base du principe constitutionnel du droit à la santé. Fréquemment, les patients en échec thérapeutique font ce type de demande. Ces procédures de recours, fonctionnent comme un « indicateur » pour estimer le nombre de patients candidats virtuels à l'inclusion légitime dans protocoles du Ministère de la Santé (Zaire, Paranhos, Hasenclever & Coriat, 2017). Il faut cependant garder à l'esprit que les conditions d'admission dans la 3^{ème} ligne sont relativement strictes et bien déterminées : l'accès aux traitements pour tous – garanti par la constitution - ne peut pas être compris comme l'accès « à tout ». Les critères virologiques et thérapeutiques doivent garder toute leur importance s'agissant de décider de l'inclusion dans la 3^{ème} ligne, comme au demeurant pour la définition de tout traitement.

Le délai entre l'enregistrement du médicament – c'est à dire la possibilité de l'utiliser sur place- et son inclusion dans le programme de lutte contre le Sida est relativement court. Le Tableau 8 ci-dessous, qui regroupe un ensemble d'informations clés sur les ARV de 3^{ème} ligne présents au Brésil, permet de vérifier ce point.

¹⁶⁵ Il s'agit d'un recours judiciaire que le patient entreprend quand le médicament n'est pas disponible ou s'il s'en estime indument privé. Pour engager un recours, il doit disposer d'un justificatif médical. Ce droit de réclamation repose sur la Constitution brésilienne qui garantit à toute personne le droit à la santé.

Tableau 8 – Données de base sur les médicaments de 3^{ème} ligne

Médicaments (classe thérapeutique)/ Noms commerciaux	Fabricant original/ Titulaire du brevet (an)	Fabricant actuel	Première licence donnée par l'ANVISA pour la commercialisation	L'inclusion dans le Programme Brésilien
Darunavir (IP)/ Prezista®	Searle et Monsanto (1993)	Tibotec/ Jansen Cilag (une filiale Johnson& Johnson)	2006	2007
Enfuvirtide (IF)/ Fuzeon®	Roche/University of Duke (1994)	Roche	2003	2005
Raltegravir (INI)/ Isentress®	Institute of Molecular Biology Merck (2002/2005)	Merck	2008	2009
Etravirine (INNTI)/ Intelence®	Jansen Cilag/Jansen Pharmaceutica/ Tibotec (1999)	Tibotec/ Jansen Cilag (une filiale Johnson& Johnson)	2008	2010
Tipranavir (IP)/ Elodius®, Aptivus®	Boehring Ingelheim/Upjohn (1995)	Boehring Ingelheim	2008	2011
Maraviroc (ICR)/ Celsentri®	Pfizer et Glaxo (1999/2001)	ViiV (joint-venture Pfizer et Glaxo)	2007	2012

Source : Elaboré à partir de Brasil (2009), MSF (2013), Brasil (2013) et ANVISA (2014).

Une autre information livrée par ce tableau est que, comme il fallait s'y attendre, la totalité des ARV de 3^{ème} présents au Brésil – et ce contrairement à ce qui prévaut pour les médicaments de 1^{ère} et 2^{ème} ligne - est protégée par des brevets. Ce qui évidemment se traduira par de lourdes conséquences en ce qui concerne les conditions et les coûts de leur acquisition.

Section III. Les politiques d'acquisition des médicaments de 3^{ème} ligne

Dans cette troisième et dernière section du chapitre nous présentons les données recueillies et traitées en matière de prix d'acquisition des ARV de 3^{ème} ligne et leur évolution. Le poids considérable qu'ils font peser sur le budget d'ensemble du programme sera précisé.

De là nous présentons les initiatives en cours au Brésil pour à travers une politique de « partenariats pour le développement productif » tenter d'abaisser les coûts d'acquisition des médicaments, souvent prohibitifs.

1. Les coûts de la 3^{ème} ligne

Cette sous-section expose les données des achats des antirétroviraux de 3^{ème} ligne au Brésil, et donne un aperçu sur la répartition du budget du Programme selon les lignes de traitements.

C'est le Ministère de la Santé qui procède aux achats des antirétroviraux. Ces achats se font de manière centralisée en se basant sur le nombre de patients sous traitement, et en prenant en compte une estimation de la croissance des besoins futurs. Une fois acquis et livrés, les médicaments sont stockés dans un entrepôt national à Brasilia, et sont systématiquement envoyés aux États¹⁶⁶ en fonction des demandes mensuelles. La gestion des stocks est faite par l'équipe du Département des Maladies Sexuellement Transmissibles, du Sida et des Hépatites Virales (DDAHV), et dans chaque État par une équipe locale.

Deux sources d'informations permettent au Brésil d'avoir accès aux données concernant les prix d'achat des médicaments ARV : le SIASG (sigle en portugais pour Système Intégré de l'Administration des Services Généraux), un système informatique du Ministère de la Santé non accessible au grand public, et le BPS (sigle en portugais pour la Banque sur les Prix en Santé) qui est un système ouvert et disponible après identification de l'utilisateur.

¹⁶⁶ Rappelons que le Brésil est doté d'une constitution fédérale regroupant 27 Etats. Ceux-ci sont autant de bases d'opération disposant de leurs propres pouvoirs de décision sous l'égide du Programme national de lutte contre le Sida.

Pour notre travail, nous avons utilisé les données de ces deux sources (SIASG et BPS), mais en priorité celles fournies par le SIASG et dans certains cas celles du BPS, présentées ici avec un « * » pour faciliter la lecture. Il est important de souligner que les deux sources ne regroupent et ne pas présentent pas toujours les mêmes données. Notre recherche a donc sélectionné les informations utiles de l'une et de l'autre¹⁶⁷. Le SIASG présente des données complètes pour les années où les médicaments ont déjà été introduits dans le Programme, y compris les données concernant les achats (effectués sur la base de contrats bilatéraux) entre le gouvernement et les laboratoires publics. Le BPS de son côté propose des données sur les médicaments demandés par voie juridique¹⁶⁸, y compris des données pour des médicaments, formulées avant même que l'incorporation de ces médicaments dans le Programme brésilien. Dans le cas où ces demandes ont abouti, les achats ont été effectués en petites quantités pour satisfaire à des situations d'exception. Ces cas sont intéressants en ce qu'ils donnent une information sur les « prix maximum » auxquels les transactions sur certains ARV ont été passés ; il s'agit alors le plus souvent de « prix de détail » imposés par le fabricant, des prix non négociés.

Les prix des médicaments¹⁶⁹ ont été fournis en monnaie locale brésilienne (le real), puis les prix et les dépenses totales ont été convertis en dollars américains en utilisant les taux de change annuels fournis par le Ministère de la Santé, et en cas d'absence (données du BPS) par l'Institut de recherche économique appliquée (IPEA, 2015).

La présentation des données est d'abord faite pour chaque médicament. Nous présentons le prix unitaire, le prix de la dose quotidienne, le prix par patient par an, ainsi que la quantité et le coût total par an. Un diagramme de dispersion pour les prix et les quantités est aussi proposé de calculer la valeur de R carré qui indique une dépendance (ou non) entre les deux variables. Dans un deuxième temps une discussion d'ensemble sur la signification des données recueillies est proposée.

¹⁶⁷ Les recherches effectuées par l'auteur avant la présente thèse de doctorat et exposées dans *Zaire et al.* (2013) et *Zaire et al.* (2015), proposent une réflexion sur les principales disparités entre les deux sources disponibles et plus généralement sur la qualité et insuffisances des deux sources de données.

¹⁶⁸ Il s'agit des cas de recours judiciaire de patients qui s'estiment indigne de l'accès à la 3^{ème} ligne, dont nous avons fait mention plus haut.

¹⁶⁹ Les noms génériques pour les ARV sont utilisés pour la comparaison internationale.

A) Données sur les prix d'acquisition des ARV composant la 3^{ème} ligne

Le premier médicament à considérer est le darunavir (Prezista®), un inhibiteur de la protéase qui est fabriqué par l'entreprise Janssen-Cilag à Porto Rico. Le brevet de base a été demandé par Searle et Monsanto en août 1993 et a expiré en 2013. Par la suite, le NIH et l'Université de l'Illinois ont déposé des demandes de brevets en 1999, plus spécifiquement liées au darunavir, et ont accordé une licence à Tibotec pour le développement. Ensuite, Tibotec a demandé des brevets pour des formes améliorées et des combinaisons du darunavir (MSF, 2011). Le brevet de base aux États-Unis a expiré en 2012, le dernier en 2016. Toutefois, cette information ne nourrit pas l'espoir des fabricants de génériques d'entrer sur le marché, car pour le darunavir, on compte de nombreux brevets associés comme les brevets de processus, de synthèse de racines, et de polymorphes qui font obstacle à leur production en générique. Au Brésil, le brevet du médicament est en cours d'analyse. Nous sommes donc dans l'attente de la réponse de l'INPI. Dans le contexte international, le scénario est complexe. Les entreprises utilisent toutes les possibilités pour prolonger la durée de 20 ans, et ainsi entraver l'entrée de nouveaux producteurs.

Le darunavir est mis sur le marché brésilien à partir de 2006 sous la présentation pharmaceutique de comprimés¹⁷⁰ de 300mg, et à partir de 2010 sous les présentations pharmaceutiques de comprimés de 400mg, 75mg, 150mg et 600mg. Le médicament est incorporé au Programme en 2007 pour les patients déjà sous traitement, et présentant des résistances au VIH (justifié par une analyse récente du génotype). Il faut souligner qu'au Brésil on préfère souvent recourir au darunavir plutôt qu'au raltegravir (Brasil, 2009)¹⁷¹.

Le tableau 9 présente les données du prix unitaire du comprimé de 300mg, la dose quotidienne de 1200mg (4 unités de 300mg) et le coût annuel par patient. Il y propose aussi les données sur les quantités achetées chaque année et le coût total annuel des achats.

¹⁷⁰ Cette thèse utilise le terme « comprimé » au lieu d'utiliser le mot « cachet ».

¹⁷¹ La note technique n.285/2010 admet l'utilisation du darunavir 300mg comprimé pour les enfants et les adolescents dont le poids est égal ou supérieur à 40 kg (Brasil, 2010a).

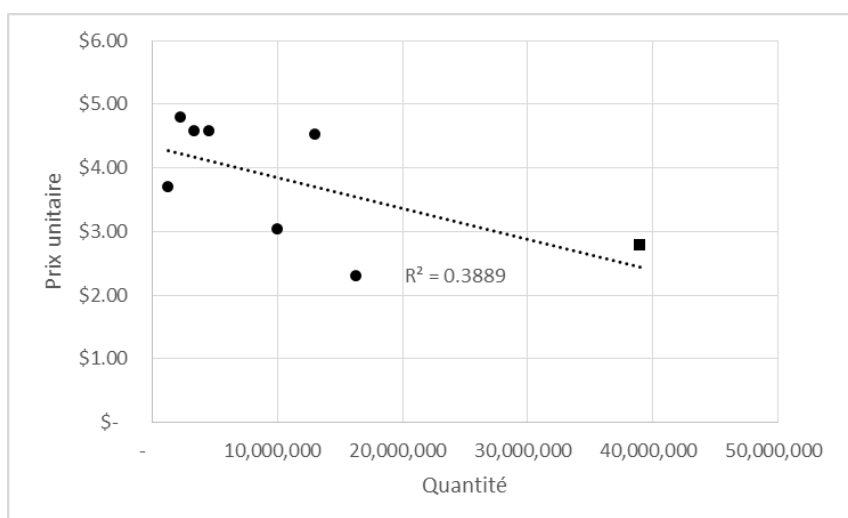
Tableau 9 - Données pour le médicament Darunavir de 2007 à 2014 (prix en dollar)

	Prix unitaire	Prix Dose Quotidienne	Prix par patient par an	Quantité	Coût total dollar
2007*	\$ 4.59	\$ 18.34	\$ 6,695.14	4 573 200	\$ 20,971,388.57
2008	\$ 4.81	\$ 19.22	\$ 7,016.21	2 280 000	\$ 10,956,825.00
2009	\$ 4.58	\$ 18.34	\$ 6,692.28	3 351 360	\$ 15,361,800.60
2010	\$ 4.53	\$ 18.10	\$ 6,606.94	12 960 000	\$ 58,647,868.11
2011	\$ 3.71	\$ 14.83	\$ 5,413.23	1 296 000	\$ 4,805,169.23
2012	\$ 3.04	\$ 12.16	\$ 4,439.90	10 000 080	\$ 30,410,499.69
2013*	\$ 2.79	\$ 11.16	\$ 4,072.25	39 000 240	\$ 108,780,081.18
2014	\$ 2.30	\$ 9.20	\$ 3,357.39	16 250 040	\$ 37,368,321.15

À partir du tableau 9, en analysant le coût annuel de la dose quotidienne sur la période examinée, on remarque en 2014 une diminution d'environ 50% par rapport au prix de 2007, alors que la quantité achetée a augmenté d'environ 4 fois si l'on compare 2007 et 2014.

La figure 8 présente le diagramme de dispersion pour les prix et les quantités de Darunavir, et l'on peut constater que selon la ligne de tendance et le R carré ($R^2 = 0,3889$), il n'y a pas de corrélation entre le prix payé et la quantité achetée. Indépendamment de l'addition des années 2007 et 2013 qui nous sont données par le BPS*, le R carré reste faible ($R^2 = 0,3718$).

Figure 8 – Diagramme de dispersion pour les prix et les quantités de Darunavir



Malgré ces baisses du prix d'acquisition de la dose annuelle, il faut noter le coût très élevé que représente ce médicament pour le programme. Le coût par patient et par an – quoique ayant presque été divisé par 2 – est encore de \$ 3,357.39. Pour prendre la mesure de la signification de ce chiffre, il faut rappeler qu'au début des années 2000, les génériqueurs étaient capable d'offrir la combinaison des 3 ARV de première ligne pour seulement \$140 par personne/an. Ce coût a d'ailleurs encore baissé au cours de la décennie 2000. Comme on peut le voir dès à présent (tous les chiffres ultérieurs ne feront que confirmer ce point) le passage à la 3^{ème} ligne signifie un changement d'échelle et un choc majeur pour les budgets de santé publique destinés à la lutte contre le Sida.

Le deuxième médicament qui fait l'objet de notre analyse : l'enfuvirtide (Fuzeon®) (classe inhibiteur de fusion) confirme pour ce qui est des prix les remarques déjà formulées à propos du Darunavir. L'enfuvirtide est fabriqué par l'entreprise Roche en Suisse ou en Allemagne. Le brevet de base de cette molécule a été demandé par Duke Université en Juin 1994 et a expiré en 2014. Les chercheurs de Duke ont alors fondé la compagnie pharmaceutique Trimeris qui a commencé le développement de l'enfuvirtide (anciennement appelé T-20) en 1996. En 1999, Trimeris établit un partenariat avec la Hoffmann-La Roche pour achever le développement du médicament. Roche détient également des brevets liés aux procédés de production de l'enfuvirtide, qui a expiré en 2005. Mais la protection a été prolongée jusqu'à 2010 dans certains pays européens (MSF, 2011).

L'enfuvirtide est incorporé au Programme en 2005. Il est réservé aux patients qui n'ont pas d'autres options de traitement. L'enfuvirtide est le seul composant anti-VIH qui possède une structure polymérique (c'est-à-dire polypeptidique), et par conséquent, n'est pas bio-disponible oralement. Il doit être injecté par voie parentérale (voie sous-cutanée) deux fois par jour (Andrade, Freitas, Oliveira, 2011).

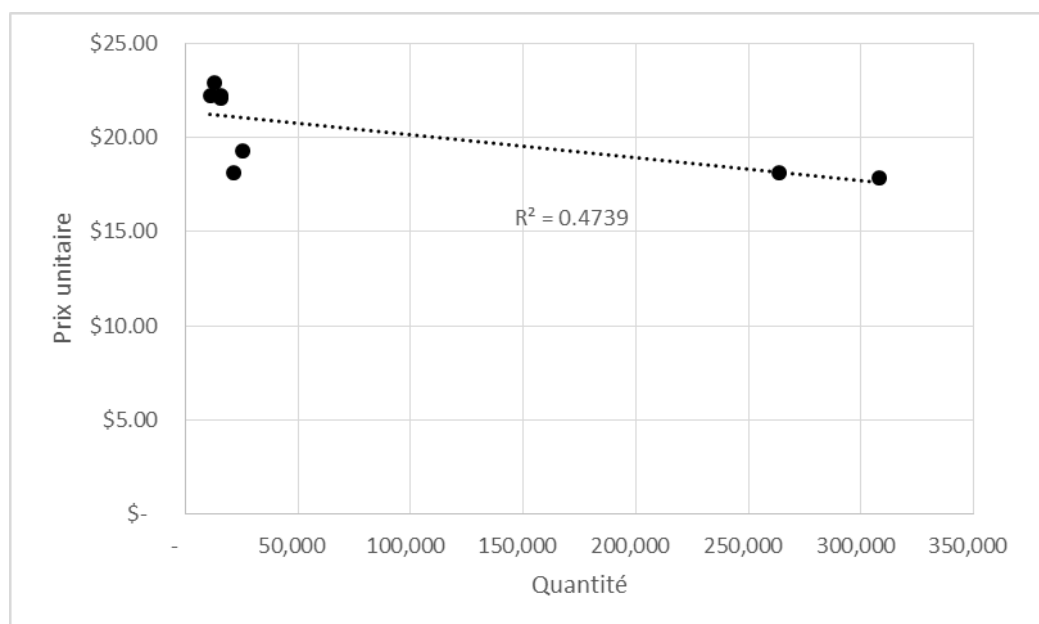
Les données recueillies concernent le flacon de 108mg et la dose quotidienne de 216mg (2 unités de 108mg). Le tableau 10 présente les informations recueillies concernant les prix (unitaire, quotidien et annuel par patient), les quantités et le coût total pour les années 2005-2014.

Tableau 10 - Données pour le médicament Enfuvirtide de 2005 à 2014 (prix en dollar)

	Prix unitaire	Prix Dose Quotidienne	Prix par patient par an	Quantité	Coût total dollar
2005	\$ 22.90	\$ 45.80	\$ 16,715.65	780 000	\$ 17,860,558.55
2006	\$ 22.22	\$ 44.44	\$ 16,219.75	666 000	\$ 14,797,743.00
2007	\$ 22.22	\$ 44.44	\$ 16,219.75	960 000	\$ 21,330,080.00
2008	\$ 22.09	\$ 44.17	\$ 16,123.20	960 000	\$ 21,203,112.00
2009	\$ 19.27	\$ 38.54	\$ 14,068.20	1 539 000	\$ 29,658,838.50
2010	\$ 18.13	\$ 36.25	\$ 13,231.62	1 305 000	\$ 23,653,777.50
2011	-	-	-	-	-
2012	\$ 17.83	\$ 35.66	\$ 13,014.11	18 480 000	\$ 329,452,973.52
2013	-	-	-	-	-
2014	\$ 18.13	\$ 36.25	\$ 13,231.60	15 814 800	\$ 286,650,813.60

Comme pour le médicament précédent on peut observer une baisse du prix unitaire au cours de la période, et le fait que cette baisse (moins importante que celle constatée pour le Darunavir) est là encore sans corrélation avec la quantité achetée. Cette absence de corrélation est bien montrée dans la figure 9 ci-dessous qui présente un graphique de Scatter mettant en relation les prix annuels et les quantités achetées. La R carré ($R^2 = 0,4739$) faible atteste l'absence de corrélation entre les deux variables.

Figure 9 – Diagramme de dispersion pour les prix et les quantités de l'Enfuvirtide



Enfin il faut noter le prix extraordinaire de ce médicament, dont le coût par patient par an s'élève à \$ 13,231.60, quatre fois celui du Duranavir, cent fois celui de la première ligne !

Le troisième médicament considéré est le raltegravir (Isentress®), un inhibiteur d'intégrase fabriqué par l'entreprise Merck. La demande de brevet de base a été déposée en Octobre 2002 par l'Institut de recherche en biologie moléculaire (IRBM), Pomezia, Italie, l'un des sites de recherche de Merck. Le brevet arrivera à échéance en 2022. En 2005, Merck et l'IRBM ont déposé une demande pour un autre brevet sur le sel de potassium du raltegravir qui est valable jusqu'en 2025 (MSF, 2011). Merck et l'IRBM ont déposé des demandes de brevet dans plusieurs pays en développement qui ont la capacité de produire des versions génériques, tels que le Brésil, la Chine, l'Inde et l'Afrique du Sud. C'est ainsi qu'un brevet est accordé à l'IRBM en Inde en Décembre 2007 (MSF, 2008). Au Brésil, il y a eu plusieurs dépôts de brevets, dont le brevet de base en 2001 (BR0114610) et le brevet de combinaison en 2005 (BR0518741).

Le Raltegravir a été incorporé au Programme au début de l'année 2009, bien que le premier achat soit fait en 2008 pour répondre à la demande des premiers patients. Le tableau 11 expose les données pour le comprimé de 400mg et la dose quotidienne de

800mg (2 unités de 400mg). On trouve aussi les informations de quantité et de coût total par an.

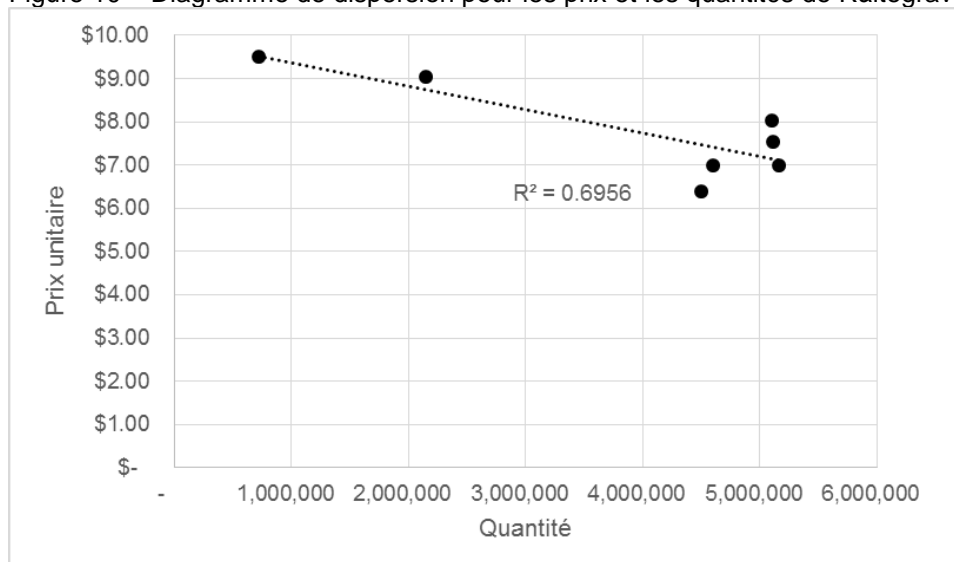
Tableau 11 - Données pour le médicament Raltegravir de 2008 à 2014 (prix en dollar)

	Prix unitaire	Prix Dose Quotidienne	Prix par patient par an	Quantité	Coût total dollar
2008	\$ 9.51	\$ 19.03	\$ 6,944.49	720 000	\$ 6,849,360.00
2009	\$ 9.03	\$ 18.06	\$ 6,591.90	2 148 000	\$ 19,396,440.00
2010	\$ 8.04	\$ 16.08	\$ 5,870.94	5 100 000	\$ 41,016,142.86
2011	\$ 7.53	\$ 15.06	\$ 5,495.59	5 112 000	\$ 38,484,184.62
2012	\$ 7.00	\$ 14.00	\$ 5,110.00	4 600 000	\$ 32,200,000.00
2013	\$ 6.99	\$ 13.98	\$ 5,102.84	5 160 000	\$ 36,069,411.76
2014	\$ 6.39	\$ 12.78	\$ 4,664.70	4 500 000	\$ 28,755,000.00

On peut observer une baisse importante du prix unitaire de 2008 à 2014 qui passe de \$ 9.51 en 2008 à \$ 6.39 en 2014. La figure 10, ci-dessous, montre la corrélation entre les prix payés et ses quantités respectives achetées pendant les années 2008-2014. Ici encore le R carré ($R^2 = 0,6956$), quoique plus élevé que dans les cas précédents mais il n'indique pas une vraie corrélation entre les variables.

Le coût du médicament par patient – sans être aussi prohibitif que dans le cas précédent – se maintient à un niveau très élevé en fin de période (\$ 4,664.70) même si une baisse significative a pu être observé par rapport au prix des premières acquisition faites en 2008 (\$ 6,944.49).

Figure 10 – Diagramme de dispersion pour les prix et les quantités de Raltegravir



Le quatrième médicament inclus de notre travail est l'étravirine (Intelence®). Appartenant à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, il est fabriqué par l'entreprise Janssen-Cilag en Italie. La demande du brevet de base sur l'etravirine a été déposée par Janssen Pharmaceutica en 1999 et expirera en 2019. En 2006, Tibotec a déposé des demandes de brevets subséquents liés à la série originale de dérivés bisaryl pyrimidine substituée. Janssen Pharmaceutica comme Tibotec sont des filiales de Johnson & Johnson. Des demandes de brevets sont largement déposées dans le monde en développement, notamment en Afrique, en Inde et en Chine. Ce brevet permet de bloquer le développement de formulations génériques de l'etravirine, sauf si des licences - volontaires ou obligatoires - sont délivrées à des compagnies génériques pour la fabrication de versions moins coûteuses du médicament. En Inde, Tibotec a déposé des demandes de brevets supplémentaires sur les nouvelles formes qui, si elles sont accordées, lui permettra d'étendre son monopole en Inde entre 2021 à 2027 (MSF, 2011).

L'etravirine a été incorporé au Programme Brésilien en 2010. Il est indiqué dans le cas où les inhibiteurs de la protéase ont une activité réduite (même le darunavir) avec ou sans association au raltegravir. En analysant les données obtenues pour l'etravirine (Tableau 12), deux périodes sont significatives. La première couvre les années 2008-2009 (avant l'incorporation au Programme) ; le prix annuel est en hausse et la quantité achetée est très faible ; il s'agit sans doute d'achats effectués pour répondre aux patients qui se sont engagés dans des actions juridiques pour avoir accès au

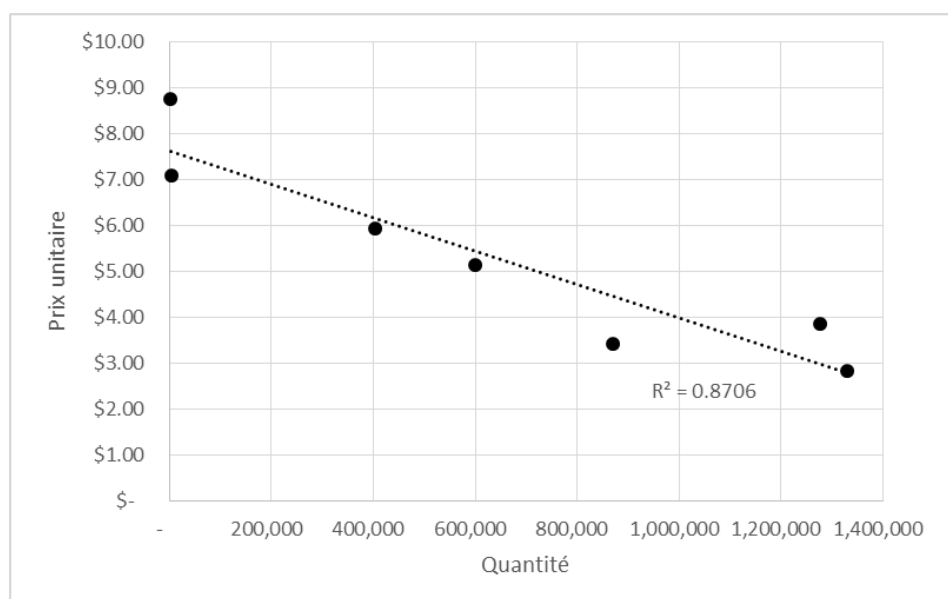
médicament. La deuxième période, 2010 à 2014 est celle qui correspond à l'incorporation dans le protocole du Programme. Le prix chute jusqu'à moins de la moitié de la valeur initiale, si nous le comparons à celui de 2008. La quantité achetée quant à elle est multipliée par 500 pour répondre à la demande.

Tableau 12 - Données pour le médicament Etravirine de 2008 à 2014 (prix en dollar)

	Prix unitaire	Prix Dose Quotidienne	Prix par patient par an	Quantité	Coût total dollar
2008*	\$ 7.10	\$ 28.38	\$ 10,358.70	2 520	\$ 17,879.40
2009*	\$ 8.74	\$ 34.95	\$ 12,758.53	1 440	\$ 12,583.75
2010	\$ 5.94	\$ 23.74	\$ 8,665.38	403 200	\$ 2,393,068.79
2011	\$ 5.13	\$ 20.51	\$ 7,487.18	600 000	\$ 3,076,923.08
2012	\$ 3.85	\$ 15.38	\$ 5,615.38	1 278 000	\$ 4,915,384.62
2013	\$ 3.41	\$ 13.63	\$ 4,974.02	870 000	\$ 2,963,970.59
2014	\$ 2.82	\$ 11.27	\$ 4,113.55	1 329 960	\$ 3,747,162.30

La figure 11 présente le graphique de Scatter et la corrélation entre les prix et les quantités pendant la période de 2008 à 2014. On notera que dans ce cas la ligne de tendance est beaucoup plus nette que dans les cas précédents. Le R carré ($R^2 = 0,8706$) revêt une valeur importante, attestant d'une corrélation inverse entre quantité et prix.

Figure 11 – Diagramme de dispersion pour les prix et les quantités de l'Etravirine



Malgré les baisses constatées, le prix du médicament reste là encore très élevé : \$ 4,113.55 par personne/an en 2014.

Le médicament que nous considérons maintenant le Tipranavir (Elodius®, Aptivus®) est un inhibiteur de la protéase. Il est fabriqué par l'entreprise Boehringer-Ingelheim aux États-Unis. La demande du brevet de base a été déposée par Upjohn en mai 1995 et est valable jusqu'à 2015. En 1998, Pharmacia & Upjohn ont déposé des demandes de brevets supplémentaires liées à de nouvelles formulations pharmaceutiques pour une administration orale du tipranavir. En Janvier 2000, Boehringer-Ingelheim a acquis les droits mondiaux pour le médicament. Plusieurs demandes de brevets ont été déposées dans les pays en développement disposant d'une capacité de production de génériques, comme le Brésil et la Chine.

Au Brésil, les demandes de brevet du Tipranavir sont encore en cours d'examen par l'INPI. Toutefois, l'ANVISA s'est prononcée pour le rejet du brevet de base au motif que ce médicament ne répondait pas au critère de nouveauté. La possibilité d'un refus du brevet du Brésil est envisagé par Boehringer-Ingelheim dès février 2004, alors que le médicament était encore testé chez des patients brésiliens dans 14 centres de recherche. La société Boehringer-Ingelheim menace alors de ne pas procéder à l'enregistrement de son produit au Brésil, sauf si la garantie lui était donnée que le brevet serait accordé par l'office des brevets (l'INPI). Devant cette menace de nombreux acteurs de la société civile et des associations de patients, ont, au cours de l'année 2007, contesté de façon virulente le retard concernant la procédure d'enregistrement au Brésil. Finalement, la demande d'enregistrement a été déposée auprès de l'ANVISA fin février 2008 soit presque trois années après les approbations de la FDA (U.S. Food and Drug Administration) et de l'EMA (l'Agence Européenne des Médicaments) (MSF, 2011).

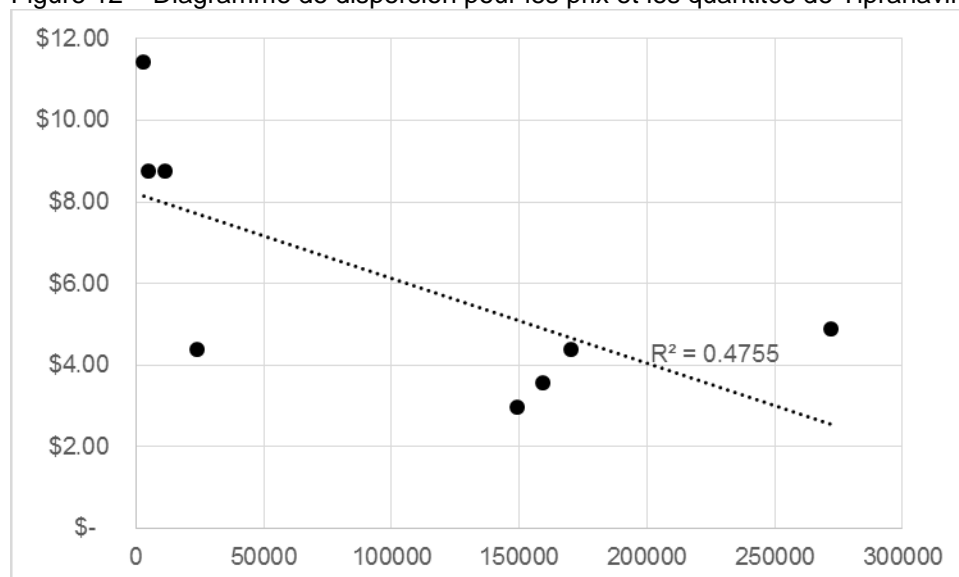
Le Tipranavir est incorporé au Programme en 2010 pour une classe d'âge qui va de +2ans à 18 ans. Il est disponible sous deux formulations : la capsule de 250 mg et la solution orale de 100 mg/mL. Le tableau 13 présente, tout d'abord, la capsule et les données des prix (unitaire, dose quotidienne et par patient/par an), les quantités et le coût total par an. Le prix unitaire est donné pour la capsule de 250 mg. La dose quotidienne est composée de 2 capsules, soit 500 mg par jour.

Tableau 13 - Données pour le médicament Tipranavir capsule de 2007 à 2014 (prix en dollar)

	Prix unitaire	Prix Dose Quotidienne	Prix par patient par an	Quantité	Coût total dollar
2007*	\$ 8.76	\$ 35.03	\$ 12,785.43	11 520	\$ 100,882.29
2008*	\$ 8.75	\$ 34.98	\$ 12,767.70	4 680	\$ 40,926.60
2009*	\$ 11.42	\$ 45.68	\$ 16,672.12	3 000	\$ 34,257.77
2010*	\$ 4.87	\$ 19.49	\$ 7,113.25	272 160	\$ 1,325,987.04
2011	\$ 4.39	\$ 17.58	\$ 6,416.51	170 040	\$ 747,304.00
2012	\$ 4.39	\$ 17.58	\$ 6,416.51	24 000	\$ 105,476.92
2013	\$ 3.58	\$ 14.31	\$ 5,224.51	159 000	\$ 568,970.59
2014	\$ 2.95	\$ 11.80	\$ 4,307.00	149 280	\$ 440,376.00

Les données recueillies montrent une très forte diminution du prix unitaire, (divisé par 3) au cours des années répertoriées, diminution qui va de pair avec une hausse importante des quantités achetées qui ont été multipliées par 10 entre 2007 et 2014, (selon informations du BPS un record en 2010). Nonobstant ces données, le graphique de Scatter présenté par la Figure 12 n'établit pas de corrélation nette entre les prix payés et les quantités achetées.

Figure 12 – Diagramme de dispersion pour les prix et les quantités de Tipranavir capsule



Le graphique de Scatter montre une ligne de tendance déclinante, mais la valeur de R carré ($R^2 = 0,4755$) reste faible.

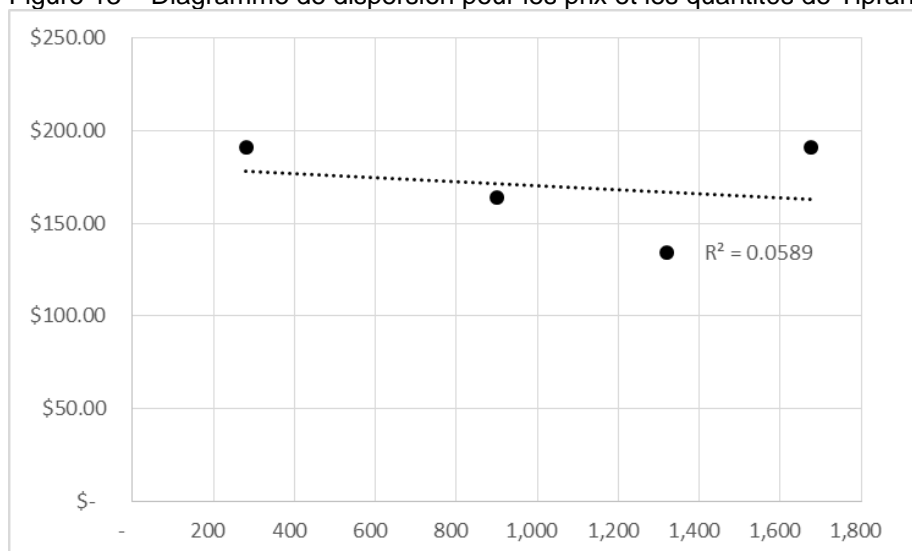
Les données disponibles pour la solution orale (incomplètes et plus fragmentaires) sont présentées dans le tableau 14.

Tableau 14 - Données pour le médicament Tipranavir solution orale de 2011 à 2014 (prix en dollar)

	Prix unitaire	Quantité	Coût total dollar
2011	\$ 190.77	1 676	\$ 319,729.23
2012	\$ 190.77	280	\$ 53,415.38
2013	\$ 164.12	900	\$ 147,705.88
2014	\$ 134.17	1 320	\$ 177,100.00

Sur les 4 années pour lesquelles des données ont pu être recueillies on observe une baisse du prix unitaire d'environ 30%. Notons aussi que la quantité achetée est soumise à de forts aléas et reste dans l'ensemble faible. Dans ces conditions et sans surprise la Figure 13 qui présente le diagramme de dispersion révèle une ligne de tendance légèrement inclinée et une valeur de R carré ($R^2 = 0,0589$) insignifiante qui atteste une absence de dépendance entre les variables de prix et de quantité.

Figure 13 – Diagramme de dispersion pour les prix et les quantités de Tipranavir solution orale



Le Maraviroc (Celsentri®) est le dernier médicament inclus, au Brésil, dans la 3^{ème} ligne. Il s'agit d'un inhibiteur de corécepteur appelé aussi inhibiteur de l'entrée ou antagoniste du CCR5 qui agit avant que le VIH n'entre dans la cellule¹⁷². Le Maraviroc est fabriqué par l'entreprise ViiV (*joint-venture* entre Pfizer et Glaxo). La demande de brevet de base a été déposée par Pfizer en Décembre 1999 et expirera en 2019. Pfizer détient aussi un brevet supplémentaire lié plus précisément au Maraviroc cristallin qui expirera en mai 2021. En Octobre 2007, l'entreprise Pfizer obtient un brevet en Inde, ce qui a bloqué la production de formulations génériques du Maraviroc dans le pays (MSF, 2008).

Au Brésil, les patients qui prenaient ce médicament avant l'incorporation dans le protocole national disposaient de deux options : le paiement direct ou la voie judiciaire. En 2009, 47 procédures ont abouti en faveur des patients (Mariz, 2010). Au Brésil, la commercialisation du Maraviroc est approuvée en 2007, mais l'incorporation dans le protocole ne se fait qu'en 2012 (date de l'inclusion du médicament dans les recommandations thérapeutiques). Le motif de cette inclusion très tardive tient au fait, que ce médicament ne peut être utilisé qu'après un test effectué aux États-Unis par l'entreprise pharmaceutique qui le commercialise. Ce peut s'apparenter à un conflit d'intérêt. La recommandation est techniquement la suivante : avant la prise du traitement, les patients doivent faire un test de tropisme pour vérifier l'existence de corécepteurs. Selon MSF (2008), ce test n'est pas aisément disponible (motif pour lequel il doit être fait aux États Unis) et il coûte cher, environ US\$ 1,900.00. Cependant, la Commission Nationale d'Incorporation des Technologies (CONITEC), qui a émis le document de recommandation d'incorporation du médicament au Programme considèrera que le test peut se faire dans des laboratoires publics brésiliens, où le coût n'excède pas US\$ 200 par patient.

Nous présentons ci-dessous les données pour les deux formulations disponibles au Brésil : le comprimé de 150 mg et le comprimé de 300 mg. Les données fournies par le DDAHV commencent à partir de 2013 et seule la formulation de 150 mg est concernée. Nous avons fait le choix de considérer également les données du BPS* disponibles et ainsi d'élargir l'analyse. Le Tableau 15 présente les données du prix (unitaire, quotidien et annuel par patient), les quantités et le coût total pour le comprimé

¹⁷² Il recouvre une molécule appelée CCR5 présente à la surface des cellules du système immunitaire empêchant ainsi le VIH d'entrer dans la cellule et de l'infecter.

de 150 mg pour les années 2008-2014, sachant que de 2008 à 2012 les données sont recueillies auprès de la BPS*, et celles de 2013-2014 sont fournies par le Ministère de la Santé (à travers le DDAHV).

Tableau 15- Données pour le médicament Maraviroc 150 mg de 2008* à 2014 (prix en dollar)

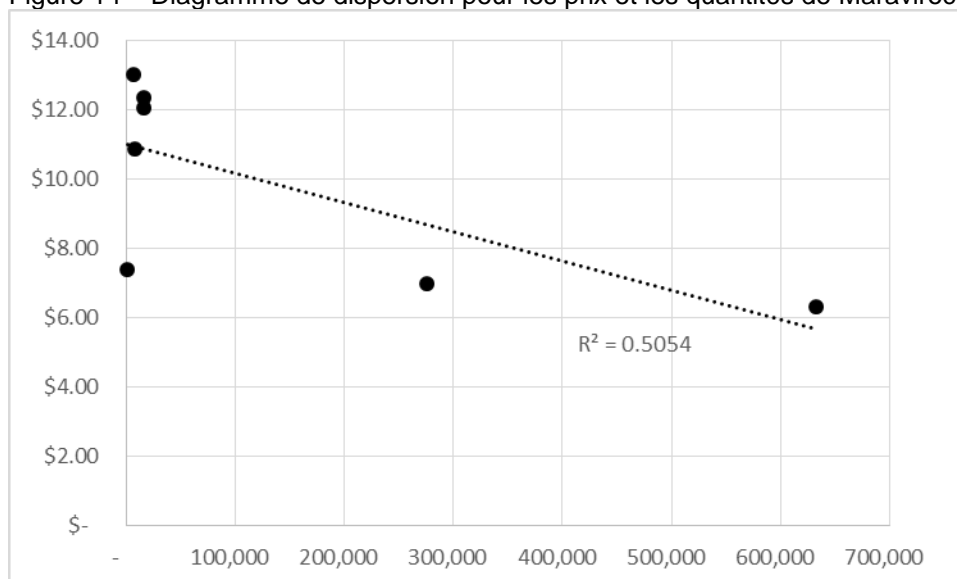
	Prix unitaire	Prix Dose Quotidienne	Prix par patient par an	Quantité	Coût total dollar
2008*	\$ 7.39	\$ 29.56	\$ 10,789.40	1 080	\$ 7,981.20
2009*	\$ 10.88	\$ 43.51	\$ 15,881.34	8 220	\$ 89,414.12
2010*	\$ 13.02	\$ 52.08	\$ 19,007.39	7 200	\$ 93,735.07
2011*	\$ 12.06	\$ 48.25	\$ 17,609.85	15 900	\$ 191,778.49
2012*	\$ 12.34	\$ 49.35	\$ 18,014.15	16 500	\$ 203,584.59
2013	\$ 6.99	\$ 27.96	\$ 10,204.97	276 000	\$ 1,929,158.82
2014	\$ 6.32	\$ 25.28	\$ 9,227.20	633 120	\$ 4,001,318.40

Ce médicament, de 2008 à 2012, a été acquis à des prix très variables¹⁷³. Ce n'est qu'à partir de 2013 que le prix d'acquisition paraît lié aux quantités achetées. Celles-ci se traduisent par une baisse des prix marquée par un *boom* des quantités des achetées (qui passent de 276 000 à 633 120 unités), sans pour autant que de l'année 2013 à l'année 2014, on puisse observer une baisse analogue du prix unitaire. Le diagramme de dispersion (Figure 14) montre une ligne de tendance déclinante mais la valeur de R carré ($R^2 = 0,5054$) sans surprise reste faible.

Notons enfin qu'ici encore le prix est extrêmement élevé. Même pour une acquisition massive (633 120 unités en 2014) il s'établit encore à \$9,227.20 par personne et par an.

¹⁷³ Les quantités acquises ayant elles même fortement évolué.

Figure 14 – Diagramme de dispersion pour les prix et les quantités de Maraviroc 150 mg



Les données pour le Maraviroc de 300 mg sont recueillies entièrement auprès de la BPS puisque le DDAHV ne les fournit pas¹⁷⁴. La BPS présente les données de 2008 à 2012, c'est-à-dire, avant l'incorporation du médicament dans le Programme. Pourtant, cette formulation de 300 mg n'est pas été achetée par le Gouvernement Fédéral Brésilien.

Selon le tableau 16, les prix du Maraviroc 300 mg de 2008 à 2012 varient de façon indépendamment de la quantité achetée, ce qui est confirmé par le diagramme de dispersion présenté dans la Figure 15.

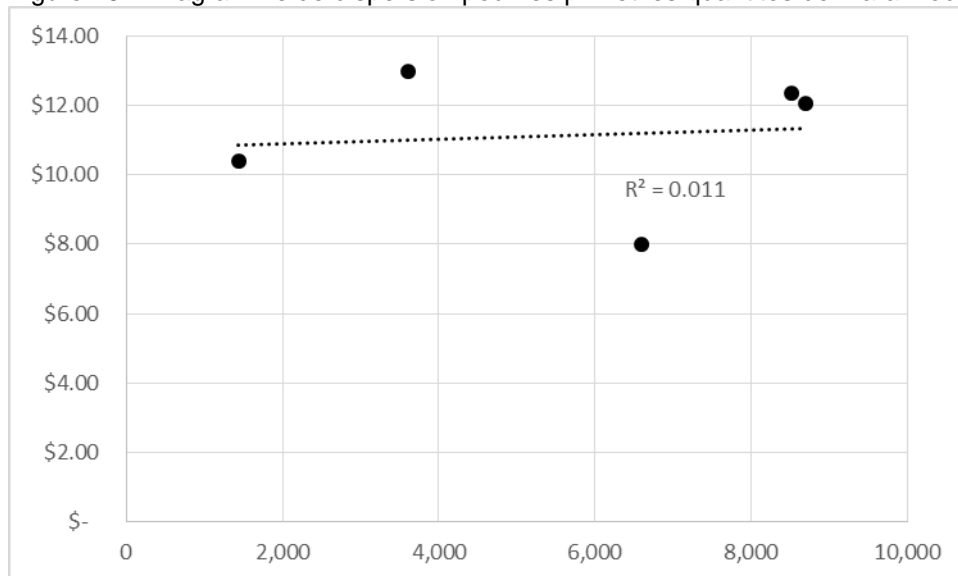
Tableau 16 - Données pour le médicament Maraviroc 300 mg de 2008* à 2012* (prix en dollar)

	Prix unitaire	Prix Dose Quotidienne	Prix par patient par an	Quantité	Coût total dollar
2008*	\$ 10.39	\$ 20.78	\$ 7,584.70	1440	\$ 14,961.60
2009*	\$ 8.01	\$ 16.02	\$ 5,846.59	6600	\$ 52,859.58
2010*	\$ 12.98	\$ 25.97	\$ 9,478.79	3600	\$ 46,744.74
2011*	\$ 12.06	\$ 24.11	\$ 8,801.18	8700	\$ 104,890.77
2012*	\$ 12.35	\$ 24.71	\$ 9,018.31	8520	\$ 105,254.77

¹⁷⁴ Le SIASG ne présente pas les données d'achat pour la formulation de Maraviroc 300 mg.

La Figure 15 qui présente le diagramme de dispersion révèle une ligne de tendance légèrement inclinée et ascendante, tandis que la valeur de R carré ($R^2 = 0,011$) insignifiante fortifie la thèse de l'absence de dépendance entre les variables prix et quantité.

Figure 15 – Diagramme de dispersion pour les prix et les quantités de Maraviroc 300 mg



Ce médicament est lui aussi à un prix très élevé : en \$ 7,584.70 et \$ 9,478.79 par personne/an suivant les années.

Après la présentation détaillée de médicament par médicament et des prix d'acquisition, une discussion et une vue d'ensemble sur la signification de ces coûts pour le programme Brésilien et le Brésil lui-même est nécessaire.

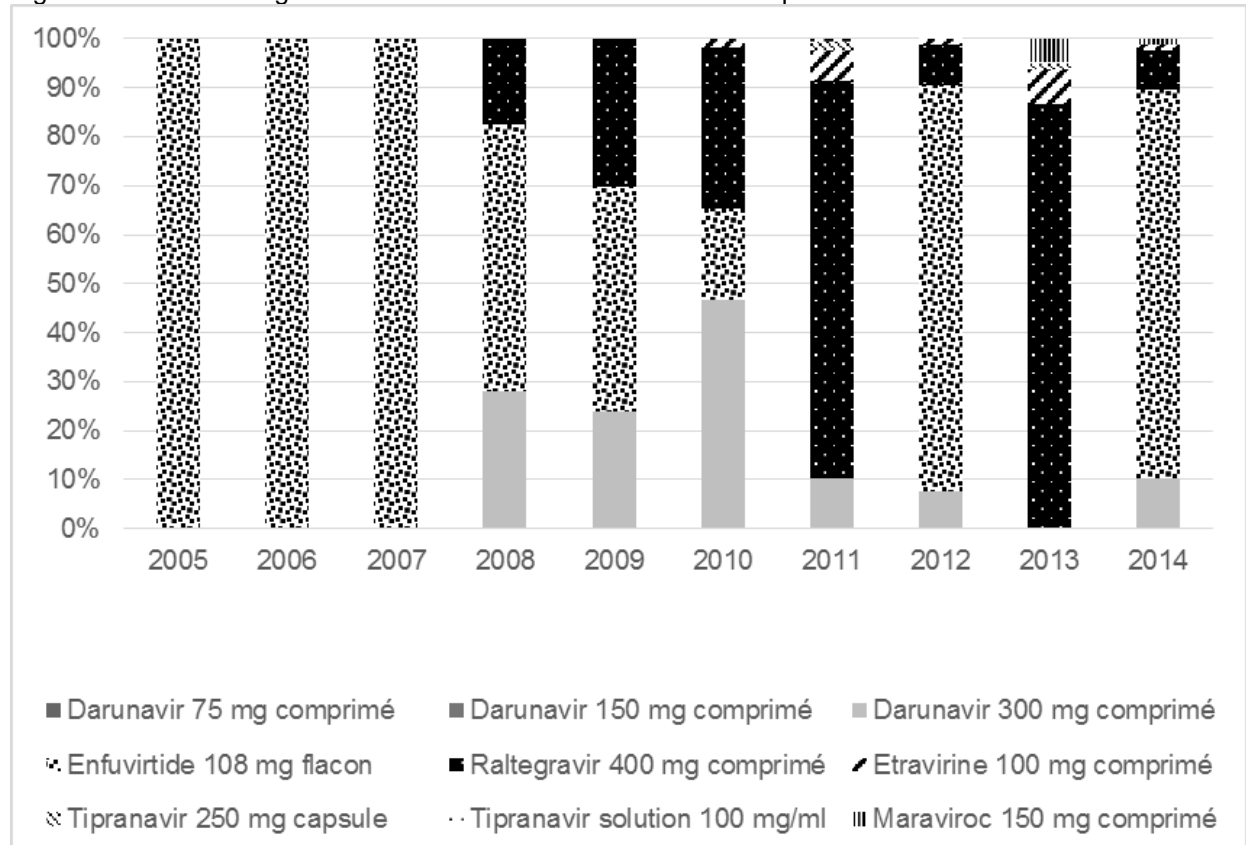
B) Vue d'ensemble sur la composition et le coût relatif de la 3^{ème} ligne

Afin de conduire la discussion d'ensemble sur la composition et le coût de la 3^{ème} ligne (aussi bien son coût « absolu » que son coût relatif par rapport aux autres lignes de traitement) nous avons relié deux sources de données, celles du SIASG et du BPS, afin de disposer de plusieurs années pour l'analyse et la comparaison des prix.

Une première analyse consiste à identifier parmi les ARV de 3^{ème} ligne, ceux qui pèsent le plus lourdement sur le budget d'ensemble. Pour ce faire on commence par présenter

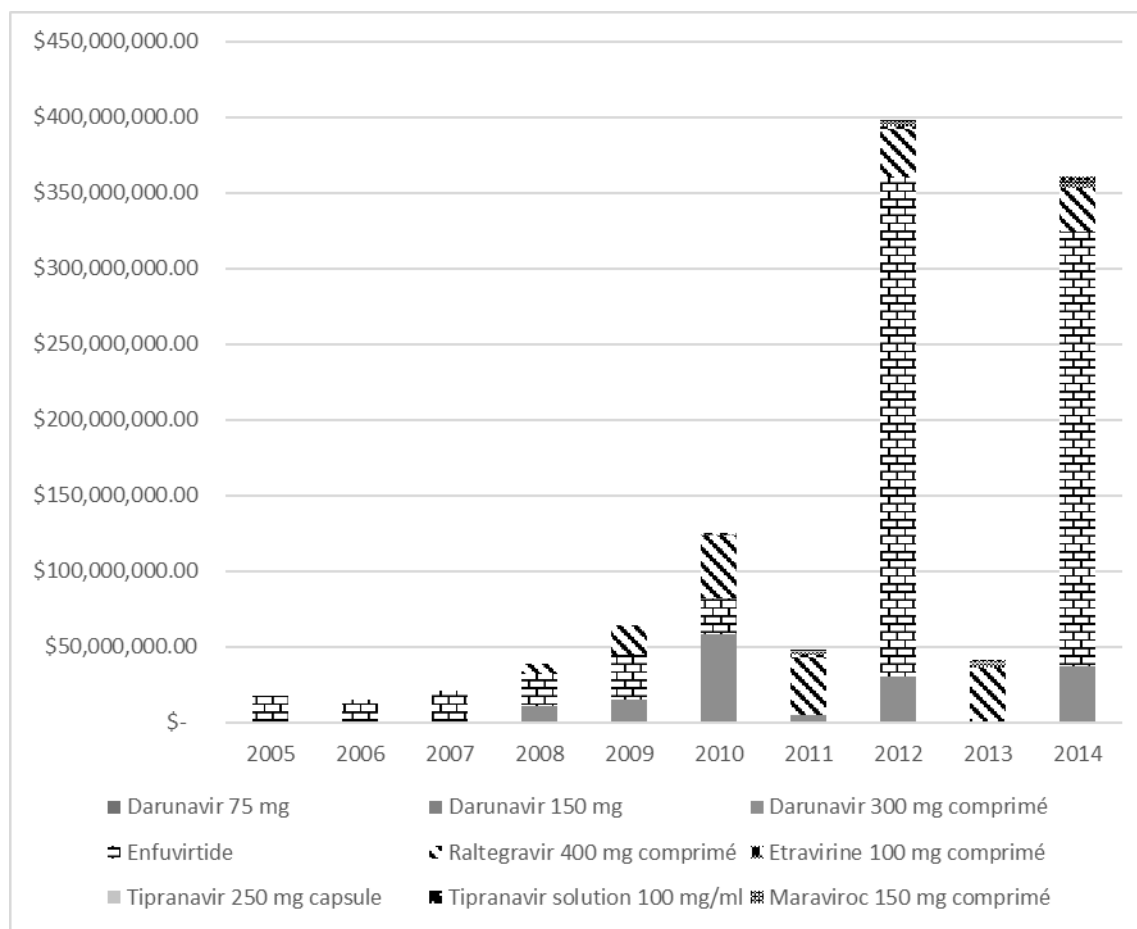
(Figure 16) les proportions dans lesquelles année par années ont été acquis chacun des médicaments.

Figure 16 – Pourcentages relatifs de chacun des médicament acquis entre 2005 à 2014.



Dans un second temps la figure 17, permet d'établir que les coûts absolus des achats pour les années 2012 et 2014 sont les plus élevés.

Figure 17 - Les dépenses annuelles de chaque médicament en coûts absolus



Les résultats de cet exercice livrent quelques enseignements importants.

Tout d'abord il apparaît que le médicament Enfuvirtide est le seul antirétroviral de 3^{ème} ligne acquis (et donc distribué) par le programme pendant les années 2005-2007. Ce n'est qu'à partir de 2008, que le gouvernement s'engage dans l'acquisition d'une gamme plus variée et étendue d'ARV en commençant par acquérir le Darunavir et le Raltegravir. De ce fait la proportion de l'Enfuvirtide passe de 54,35% en 2008 à 46,04% en 2009. Cependant ce médicament connaît un fort regain d'utilisation en 2012 et 2014 pour atteindre soit 82,96% du total des dépenses en 2012 et 79,37% en 2014.

Un autre ARV, qui occupe une place importante dans les recommandations est le Raltegravir qui représente 81,13% des dépenses en 2011 et 86,54% en 2013. Quant au Darunavir sa consommation atteint son maximum au cours de l'année 2010 pendant laquelle il représente 46,65% des dépenses de 3^{ème} ligne. Le tableau 17 ci-dessous présente les pourcentages de dépense selon chaque médicament et année étudiée.

Tableau 17 - Pourcentages de dépense pour chaque ARV de 3^{ème} ligne (2005-2014).

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Darunavir 75 mg									0.09%	0.01%
Darunavir 150 mg									0.12%	0.01%
Darunavir 300 mg				28.09%	23.85%	46.65%	10.13%	7.66%		10.35%
Enfuvirtide 108 mg	100.00%	100.00%	100.00%	54.35%	46.04%	18.82%		82.96%		79.37%
Raltegravir 400 mg				17.56%	30.11%	32.63%	81.13%	8.11%	86.54%	7.96%
Etravirine 100 mg						1.90%	6.49%	1.24%	7.11%	1.04%
Tipranavir 250 mg							1.58%	0.03%	1.35%	0.12%
Tipranavir solution							0.67%	0.01%	0.33%	0.05%
Maraviroc 150 mg									4.62%	1.11%

Ces éléments indiquent que le gouvernement ne maintient pas, chaque année, un modèle stable de dépenses pour les médicaments de 3^{ème} ligne. Un des motifs en est qu'il alterne et concentre ses acquisitions de médicaments pour tenter de mieux négocier et d'obtenir des prix d'achats abaissés en jouant sur les volumes acquis.

Une autre information importante concerne l'évolution des budgets consacrés à la 3^{ème} ligne par rapport au budget total d'acquisition des ARV.

Le tableau 18 présente les données essentielles sur ce point.

Tableau 18 – Dépenses relatives en médicaments de 3^{ème} ligne par rapport aux dépenses totales destinées aux ARV

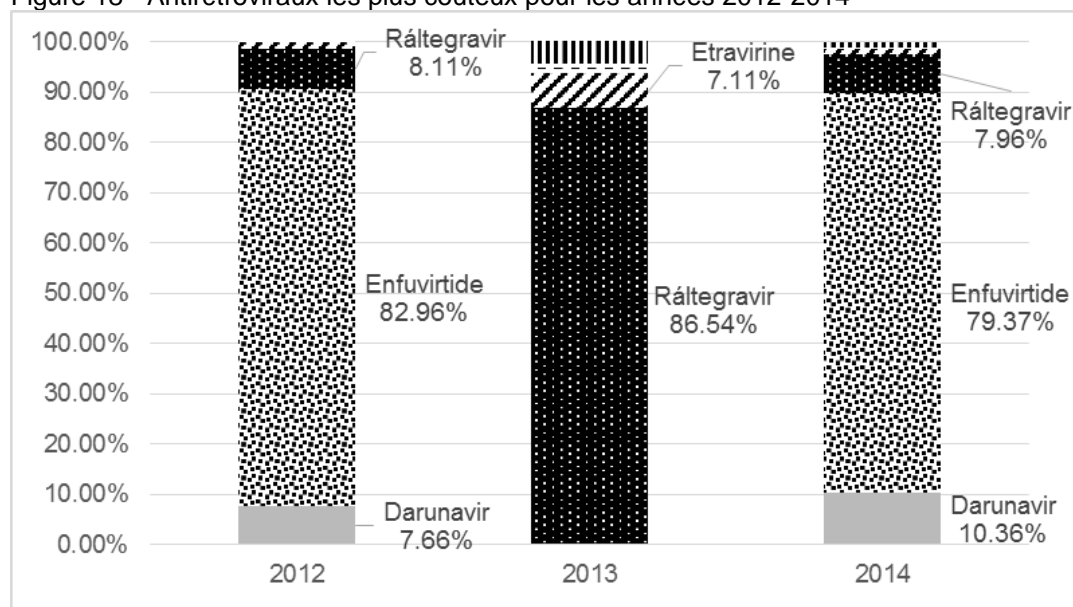
	Total ARV 3 ^{ème} ligne	Total ARV	Pourcentage des dépenses 3 ^{ème} ligne par rapport aux dépenses totales en ARV	Pourcentage des personnes en 3 ^{ème} ligne
2004	-	\$ 303,978,855.19	-	-
2005	\$ 17,860,558.56	\$ 625,289,043.11	2.86%	-
2006	\$ 14,797,743.00	\$ 539,266,985.57	2.74%	0.79%
2007	\$ 21,330,080.00	\$ 474,204,764.57	4.50%	0.91%
2008	\$ 39,009,297.00	\$ 516,902,094.91	7.55%	1.59%
2009	\$ 64,417,079.10	\$ 577,526,171.97	11.15%	2.50%
2010	\$ 125,710,857.25	\$ 944,004,783.54	13.32%	3.00%
2011	\$ 47,433,310.15	\$ 699,164,741.62	6.78%	3.26%
2012	\$ 397,137,750.13	\$ 1,035,494,637.40	38.35%	3.44%
2013	\$ 41,780,218.68	\$ 731,236,464.35	5.71%	3.62%
2014	\$ 361,199,925.91	\$ 1,035,676,390.41	34.88%	3.72%

La première remarque qui s'impose est celle de la progression régulière du pourcentage du budget destiné à la 3^{ème} ligne. Cette progression est manifeste et rapide. Ainsi entre 2004 et 2010 le pourcentage de la dépense affecté aux ARV de 3^{ème} ligne passe de 2.86% à 13.32% des dépenses totales en ARV. Chiffres spectaculaires si l'on rappelle que seules quelques 14 000 personnes bénéficient de médicaments de 3^{ème} ligne sur un total de 450 000 patients

Si la progression entre 2004 et 2010 est nette et parle d'elle-même, les chiffres des 4 années suivantes (2011-2014) sont plus troublantes et demandent à être expliqués. Ils indiquent en effet des brusques montées aux extrêmes des dépenses respectivement (\$ 397,137,750.13 soit 38.35% du total des dépenses en ARV en 2012 et \$ 361,199,925.91, soit 34.88% du total en 2014) dans lesquelles s'intercalent des années au cours desquelles la dépenses en 3^{ème} ligne s'établit à un bas niveau. Respectivement \$ 47,433,310.15 soit 6,78% du total en 2011 et \$ 41,780,218.68 soit 5.71% du total en 2013.

Pour expliquer ces « anomalies », quelques informations supplémentaires sur les dépenses effectuées sont nécessaires. Celles-ci sont présentées dans la figure 18 (ci-dessous) qui expose le contenu en ARV des dépenses effectuées entre 2012 et 2014.

Figure 18 - Antirétroviraux les plus coûteux pour les années 2012-2014



Suivant les données recueillies il apparaît alors que les années 2012 et 2014 (celles de l'explosion des coûts relatifs) sont des années d'achat massifs de l'ARV l'Enfuvirtide, qui couvre respectivement 82,96% et 79,37% du total des achats. Or ce médicament nous l'avons vu est celui dont le coût par dose est parmi les plus élevés de tous les ARV de 3^{ème} ligne. De plus un nombre considérable de doses a été acquis au cours de ces deux années. Tout indique donc que les « pics » de dépenses relevées pour 2012 et 2014 correspondent à une stratégie d'achat massif de cet antirétroviral, dont le prix par dose très élevé ne pouvait être (relativement) abaissé que par une stratégie d'achats groupés pour tenter bénéficier des effets de volume. Les autres ARV acquis pendant ces 2 années : Darunavir et Raltegravir n'occupent à ce moment qu'une place second presque marginale. Pour le Raltegravir la Figure 18 montre que c'est en 2013 qu'ont été effectués les achats les plus importants (86,54%), ce qui confirme la présence d'une stratégie d'achats groupés spécialement marquée et visibles pour les années 2012-2014.

Enfin ultime remarque, si l'on « lisse » les années qui se distinguent par des chiffres hors norme en se risquant à calculer une dépense « moyenne » par année pour 2011-2012 d'un côté, 2013-2014 de l'autre, on obtient :

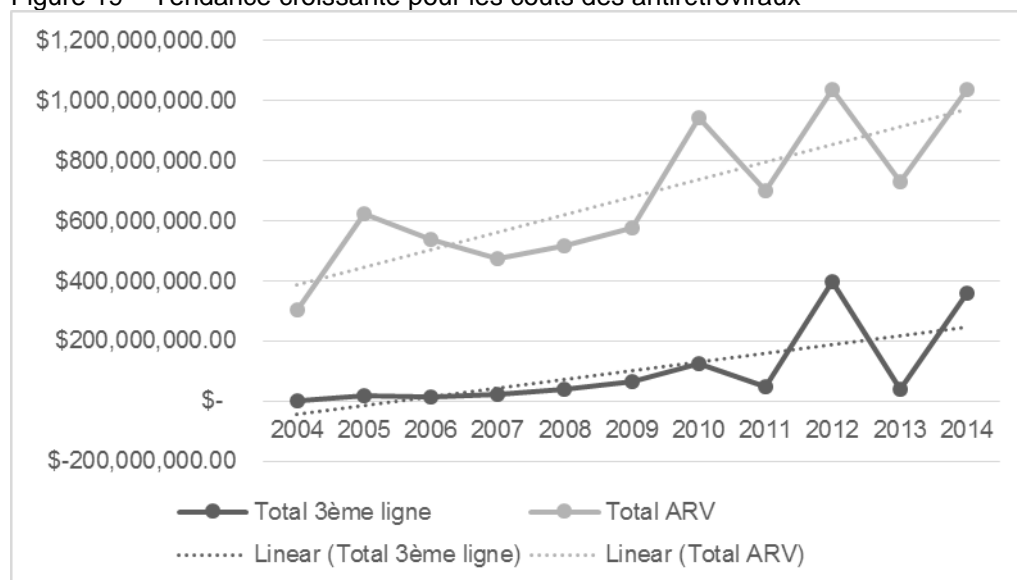
- pour la période 2011-2012 une dépense totale de \$ 444 471 060.13 soit une dépense annuelle « moyenne » de \$ 222 235 530.14
- pour la période 2013-2014, une dépense totale de \$ 408 485 072,59 soit une dépense annuelle moyen de \$ 204 485 072. 28

On notera que ces chiffres moyens par années pour la période 2010-2014 marquent une nouvelle progression spectaculaire par rapport au chiffre de la dépense atteint en 2010 et qui s'élevait à \$ 125,710,857.25

Toujours pour cette période 2010-2014, la même observation peut être faite, correspondant à l'évolution du pourcentage relatif de la dépense consacrée aux ARV de 3^{ème} ligne par rapport à la dépense totale en ARV.

Ainsi - comme le montre en demeurant la figure 19 il y a une tendance croissante à la montée des coûts des antirétroviraux de 3^{ème} ligne.

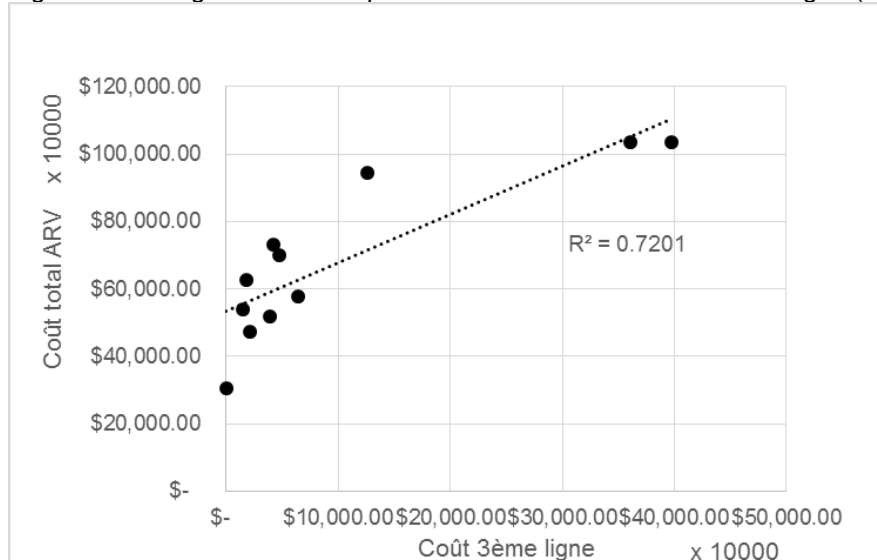
Figure 19 – Tendance croissante pour les coûts des antirétroviraux



En d'autres termes, comme le montre le diagramme de dispersion présenté dans la Figure 20, il est possible d'affirmer que la croissance de la dépense totale

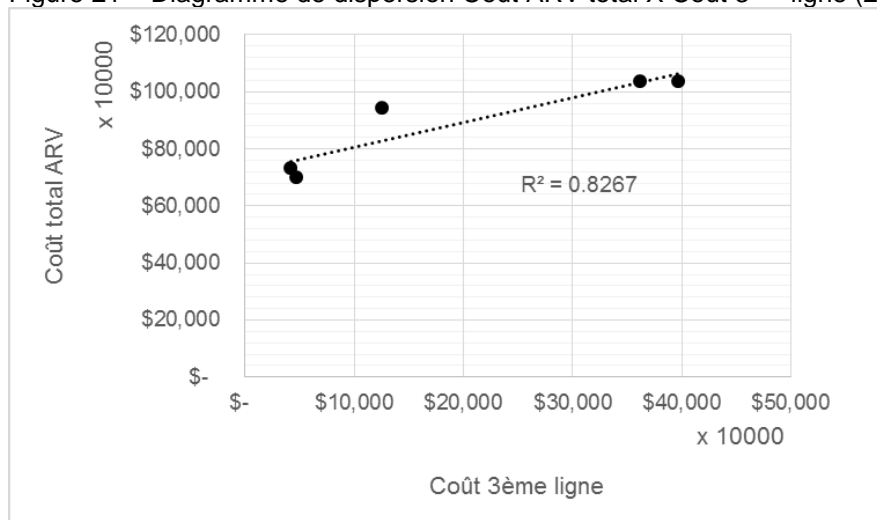
d'antirétroviraux est largement déterminée par la croissance de dépenses des antirétroviraux de 3^{ème} ligne : la valeur du R carré est en effet de 0,7201.

Figure 20 – Diagramme de dispersion Coût ARV total X Coût 3^{ème} ligne (2004-2014)



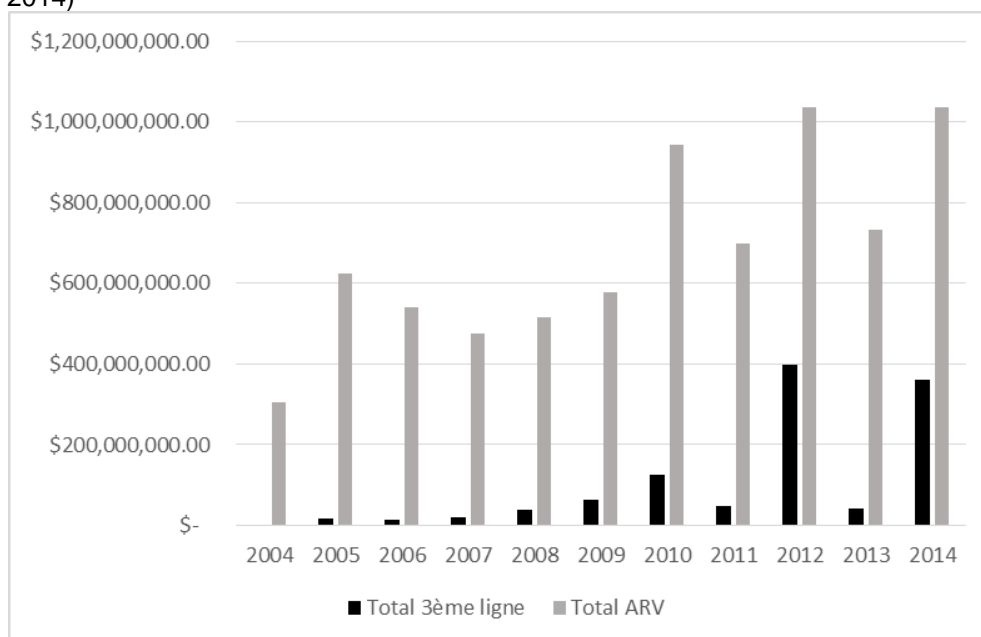
L'approfondissement de l'analyse permet aussi de repérer une élévation du R carré à partir de l'année 2010, comme le montre la Figure 21 qui porte sur la période 2010-2014. À partir de 2010 la croissance de la dépense totale des antirétroviraux apparaît fortement corrélée à celle de la croissance du coût des antirétroviraux de 3^{ème} ligne. Cette hypothèse est confirmée aussi par la valeur de R carré (0,8267).

Figure 21 – Diagramme de dispersion Coût ARV total X Coût 3^{ème} ligne (2010-2014)



Ce résultat peut aussi être illustré dans le graphique à barres de la Figure 22 qui met en relation la dépense totale annuelle d'ARV avec celle consacrée à la 3^{ème} ligne. Entre 2010 et 2014, les années de fortes dépenses d'ARV de 3^{ème} ligne sont aussi celles de fortes dépenses totales en d'ARV, et inversement.

Figure 22- Coût annuel pour les médicaments de 3^{ème} ligne et pour le total des antirétroviraux (2004-2014)



Pour clore cette analyse, la Figure 23 propose dans le même graphique l'évolution des dépenses relatives pour les 3 lignes d'ARV¹⁷⁵.

Les principales observations sont alors les suivantes :

En vue qui concerne la 1^{ère} ligne elle continue en fin de période de constituer le poste principal de dépenses, ce qui n'est guère surprenant compte tenu du fait que plupart des patients sous traitement entrent dans cette catégorie. La tendance est cependant à la baisse (voir l'équation linéaire). La valeur maximale pour cette catégorie est atteinte en 2009 (76,28%) et la minimale en 2012 (42,86%).

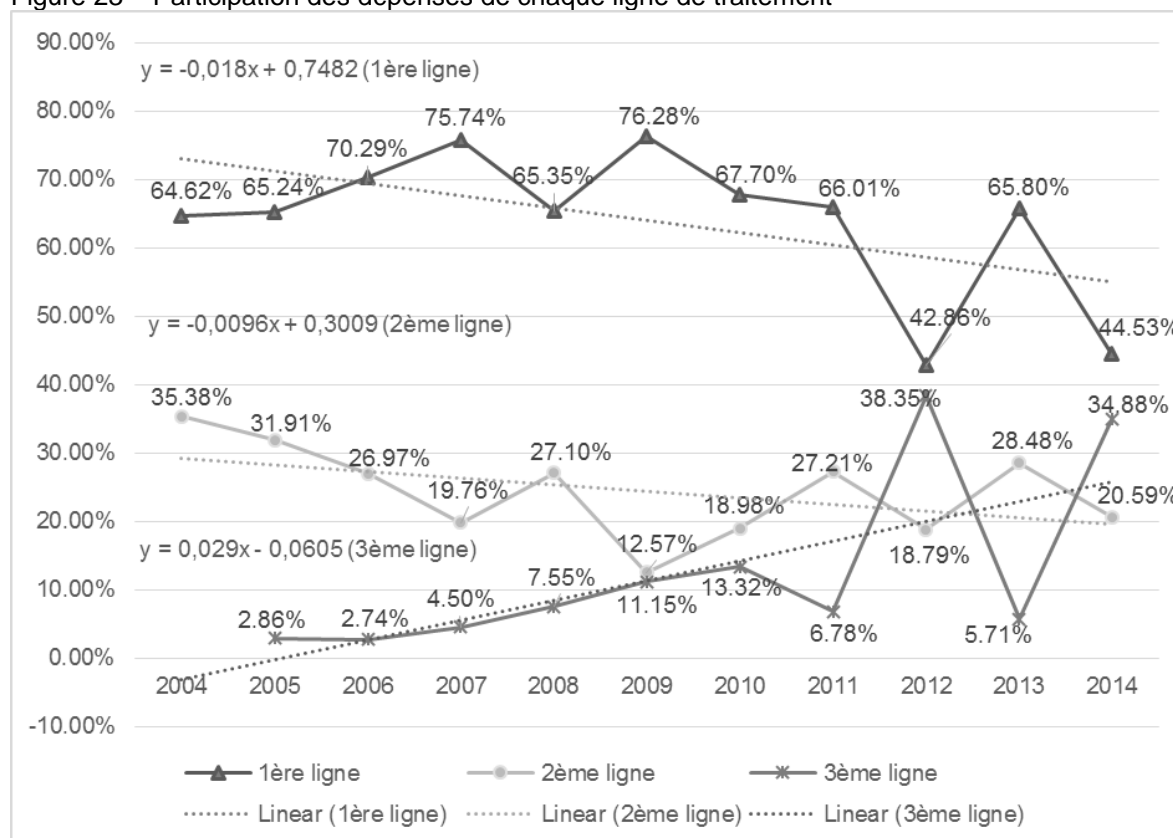
La deuxième ligne a connu une baisse au cours du temps. Le maximum est atteint en 2004 (35,38%) et le minimum en 2009 (12,57%). La pente de l'équation linéaire est

¹⁷⁵ Les médicaments antirétroviraux sont organisés en groupe selon les critères d'ordre d'utilisation et classe thérapeutique. Le chapitre 2, section I de cette thèse expose les médicaments de chaque ligne au Brésil.

elle aussi comme pour la première ligne négative. Toutefois, l'inclinaison est moins accentuée que celle de la première ligne.

Enfin, la troisième ligne est la seule à avoir une tendance de croissance. En effet, la pente de l'équation linéaire est positive, ce qui laisse augurer de sa progression relative par rapport aux dépenses totales au cours des prochaines années. Le minimum correspond à l'entrée des médicaments de 3^{ème} ligne lors des recommandations thérapeutiques brésiliennes en 2005 (2,86%) ; et le maximum se produit en 2012 où 38,35% du budget est dépensé pour l'achat des médicaments de 3^{ème} ligne. (Ce chiffre « anormal » est expliqué plus haut, mais comme nous l'avons vu aussi la tendance à la hausse pour la moyenne 2010-2014 est vérifiée)

Figure 23 – Participation des dépenses de chaque ligne de traitement



Notons encore qu'entre 2010 et 2014, les ARV de 3^{ème} ligne ne sont distribués qu'à un nombre très limités de patients (un peu plus de 7000 en 2010, 14.432 patients en

2014)¹⁷⁶, alors que la tendance du budget qui leur est consacré ne cesse de croître pour atteindre 20% environ du budget total, et ce en dépit de la baisse des prix unitaires obtenues au cours des années étudiées.

Incontestablement, la part consommée pour l'achat des ARV de 3^{ème} ligne dans le budget total révèle une situation inquiétante difficilement soutenable pour le Ministère de la Santé. Cette inquiétude vient de ce que, l'augmentation du pourcentage de ces dépenses est le fait comme l'a vu de la croissance du nombre de patients présentant une résistance virale qui migrent vers des types de traitement plus moderne, tendance qui ne peut que manifester de manière toujours plus prégnante dans les années à venir. Et ce alors que les conditions de rapport de force entre acquéreurs et vendeurs ne vont guère évoluer favorablement.

Meiners, Sagaon-Teyssier, Hasenclever et Moatti (2011) expliquent en effet sur ce point l'existence d'un monopsonne (un seul acheteur sur le marché) qui compenserait le pouvoir d'un monopole, seulement dans le cas où d'autres fournisseurs étaient disponibles, ce qui n'est pas le cas des médicaments brevetés.

Dans le cas du Brésil, Hoirisch (2010) affirme que les « remises » obtenues par le Programme Brésilien ne sont pas dues à la peur de l'utilisation des licences obligatoires, mais plutôt au fait que, toujours selon cet auteur, de nombreuses sociétés pharmaceutiques transnationales voient le Ministère de la Santé comme un acheteur majeur. Ainsi, ont-ils intérêt à maintenir avec lui une bonne relation. C'est ainsi que s'expliquerait le cas de Roche qui a accordé une réduction de R\$ 5 millions (environ US\$ 2.8 millions) dans l'acquisition de l'antirétroviral Enfuvirtide en 2009 en dépit d'une réduction du volume des achats.

D'une manière générale, et en dépit de ses mérites évidents – attestés par le nombre de patients sous traitements et vies sauvées grâce aux soins dispensés-, le Programme brésilien montre ici certaines de ses limites. Celles-ci tiennent fait que le programme a été mis en œuvre et développé sans prêter une attention suffisante au développement local des capacités scientifiques et industrielles à produire des principes actifs. Selon Lago & Costa (2010), l'incapacité à maintenir la fourniture des ARV se manifeste depuis le début de la politique d'approvisionnement, faute d'une

¹⁷⁶ Voir la Figure 7, page 118 de cette thèse.

stratégie de long terme pour assurer sa pérennité. Hors sans la concurrence des génériques, les prix pour les nouveaux médicaments ne diminuent pas dans la même proportion que dans le cas de la première génération de médicaments.

Dès lors pour assurer la pérennité de la politique d'accès universel, trois stratégies – complémentaires entre elles – sont susceptibles d'être développées : créer un rapport de force plus favorable avec les compagnies pharmaceutiques, pour obtenir des baisses significatives de prix, fortifier et développer une offre locale capable de développer des médicaments génériques, et une détermination gouvernementale plus grande à utiliser les « flexibilités » contenus dans les ADPIC, les accords internationaux, les lois nationales et sur les brevets de médicaments.

Autre stratégie possible suggérée par certaines études : est celle de consistant à s'engager au niveau mondial dans un programme anti-VIH durable envisageant une modification drastique des règles du jeu. Selon Orsi et al. (2010), sécuriser l'accès au traitement antirétroviral implique des mesures urgentes telles que la simplification des règles existantes pour les licences obligatoires et le rétablissement des conditions de concurrence entre les producteurs de principes actifs à travers la réintroduction de l'approvisionnement des nouveaux ARV par génériques, notamment les médicaments inclus dans la liste des médicaments essentiels de l'OMS. D'autres mesures importantes envisagées (et qui ont quelquefois commencé à recevoir un début d'application) doivent être mentionnées. Il s'agit de la décision d'UNITAID pour établir la communauté de brevets pour les médicaments (*Medicines Patent Pool*), du lancement d'un nouveau programme d'accès entre les organisations de l'ONU et les firmes pharmaceutiques dédié à l'approvisionnement des ARV de deuxième et de première ligne, aux mêmes prix que l'ancienne génération des régimes; mais aussi, la modification des règles actuelles en vigueur dans les agences de financement internationales (telles que le Fonds Global) pour promouvoir l'achat des antirétroviraux aux prix les plus bas auprès des génériqueurs, et ce même s'il s'agit de médicaments brevetés.

La communauté de brevets pour les médicaments (*Medicines Patent Pool*) contribue dans une certaine mesure à favoriser le développement des licences volontaires offrant une sécurité juridique à toutes les parties impliquées. Les titulaires de brevets rendent les licences disponibles par le biais de la communauté, ce qui va permettre à

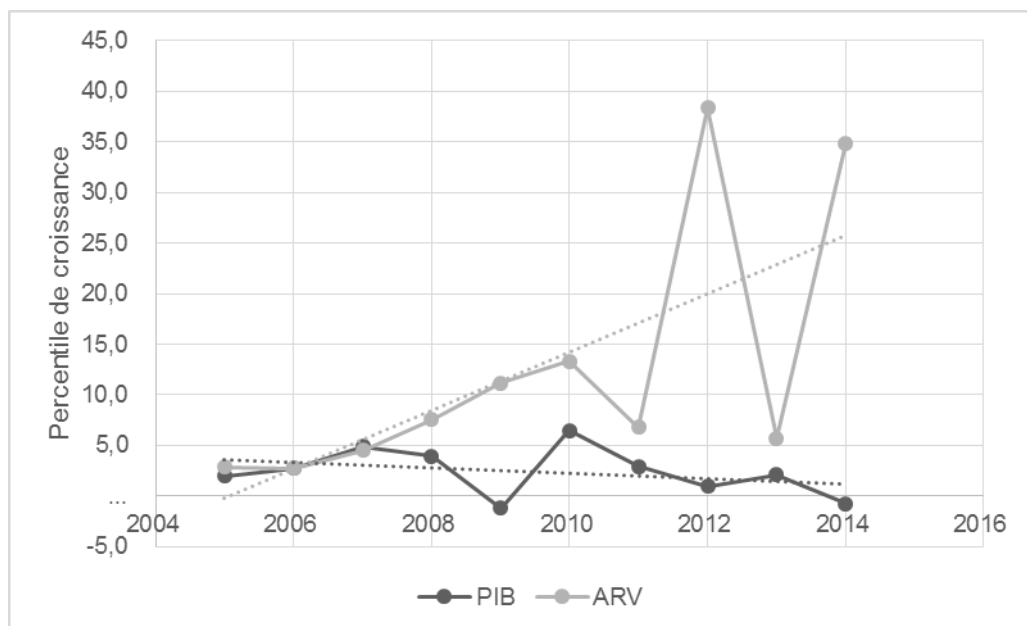
à d'autres de produire à faible coût les versions génériques des ARV brevetés pour l'usage dans les pays en développement¹⁷⁷. La limite de cette institution et de ces mécanismes est qu'ils reposent sur le bon vouloir des compagnies pharmaceutiques et que dans la plupart des cas, la cession de licences volontaires au *Medicines Patent Pool* s'inscrit dans leurs stratégies de pénétration de marchés dans les pays à faible ressources, bien plus que dans un souci de rendre possible l'accès pour les patients atteints du VIH.

Une autre question a trait à la liberté de commerce, non des ARV eux-mêmes, mais des principes actifs qu'ils incluent. Selon Coriat & Orsi (2003), « *Sans la préservation d'un commerce libre des principes actifs, la production de médicaments génériques à bas coût risque de se trouver fortement compromise, vu que les pays ne possèdent pas ou très peu de capacités technologiques pour la production de médicaments génériques. Sur ce point, la situation est extrêmement préoccupante. On se souvient en effet que dans les ADPIC, l'article 31f proscrit la production de génériques à d'autres fins que l'alimentation du marché domestique. Ce qui signifie en clair l'interdiction de les exporter. L'argument des firmes pharmaceutiques pour justifier l'interdiction d'exporter les génériques, est qu'ils constitueraient alors une concurrence non soutenable avec les médicaments brevetés. En détruisant les rentes que les médicaments brevetés permettent de prélever, les génériques menaceraient la recherche et les traitements futurs* ».

Dans tous les cas, il reste que le Brésil est confronté désormais à un très sérieux problème de soutenabilité de son programme. Comme le montre la Figure 24, l'évolution comparée du taux de croissance de l'économie dans son ensemble avec celle du coût du programme Sida livre un enseignement clé.

¹⁷⁷ La communauté de brevets ne fonctionne que si les détenteurs de brevets ont renoncé au droit exclusif dont ils disposent pour mettre certaines licences sur les médicaments à disposition de la communauté (t Hoen, Berger, Calmy & Moon, 2011).

Figure 24- Croissance du PIB brésilien et Coût des ARV (Source PIB : BCB, 2016)



Source : BCB, 2016.

La croissance des achats pour les ARV continue forte en contraste spectaculaire avec l'évolution du PIB Brésilien qui est lui-même sur une pente déclinante. Si la demande de médicaments continue de croître à ce rythme, ce qui est une perspective presque certaine comme cette thèse l'a montré, et qu'elle n'est pas accompagnée par une baisse significative des prix unitaires des médicaments, le budget du Brésil dans son ensemble sera de plus en plus fortement impacté par les dépenses, mettant ainsi en question sa soutenabilité à long terme.

2. Promesses et limites de la politique des PDP pour la production d'ARV locaux

Dans le contexte que nous venons de préciser, caractérisé par la montée forte et inquiétante pour le budget d'ensemble du Brésil des dépenses allouées à l'achat de médicaments, un retour sur la capacité locale du pays à produire, au moins une partie des médicaments qu'il consomme, est nécessaire.

Tout spécialement cette section est consacrée à la présentation de la stratégie envisagée (et qui a commencé à être mise en œuvre), pour surmonter la dépendance à l'importation des antirétroviraux de 3^{ème} ligne au Brésil à travers la notion de Partenariat de Développement Productif (PDP).

Avant cependant d'entrer dans le détail des mécanismes qui constituent les PDP, quelques rappels sont nécessaires concernant les spécificités qui affecte la production des ARV.

L'OMS et le Programme Commun des Nations Unies sur le VIH/Sida (UNAIDS) identifient 4 obstacles à l'accès aux soins médicaments : i) des structures de services de santé insuffisantes ii) une capacité limitée de production de médicaments et iii) un manque de fonds suffisants pour l'achat de médicaments, et iv) enfin les conséquences dramatiques pour la santé publique dues aux inégalités et aux injustices sociales.

Parmi ces obstacles, il faut souligner la capacité limitée de production des médicaments, à laquelle nous nous attachons ici.

Dans le cas du Brésil pour lequel la menace d'application de licences obligatoires est devenue peu crédible du fait de l'affaiblissement progressive de la capacité nationale à produire des génériques¹⁷⁸, à la fin des années 2000 le Département de la Science, de la Technologie et des Intrants Stratégiques du Ministère de la Santé s'est orienté dans une direction nouvelle : celle de promouvoir des Partenariats de Développement Productif (PDP)¹⁷⁹ conçus comme instruments pour stimuler la production domestique de médicaments et des produits stratégiques pour le SUS. Cette initiative vise plus généralement encore à promouvoir le développement de ce qui a été désigné comme un Complexe Économique-Industriel de Santé (CEIS) en utilisant la puissance de l'achat public. Celui-ci permet de réduire la vulnérabilité du SUS sur le marché international, puisqu'il conduit la fabrication nationale de produits à forte valeur ajoutée, et favorise la balance commerciale brésilienne.

Selon Castro (2013), la Politique de PDP relègue les licences obligatoires à un plan secondaire, alors qu'auparavant, leur utilisation a montré l'efficacité pour la réduction des prix des médicaments stratégiques. Cependant après 2005, le résultat obtenu par

¹⁷⁸ Au début des années 2000 au contraire, la capacité du Brésil à produire des génériques était forte et a été utilisée de façon judicieuse pour modifier drastiquement le rapport de force avec les pharmas et faire baisser les prix des traitements. Voir sur ce point notamment en Cassier & Correa (2008).

¹⁷⁹ Selon une définition plus générale, le terme « partenariat public-privé » couvre toutes les formes d'association du secteur public et du secteur privé destinées à mettre en œuvre tout ou partie d'un service public. Ces relations s'inscrivent dans le cadre de contrats de long terme : elles se distinguent en cela des privatisations et de la sous-traitance (Marty, Trosa & Voisin, 2006).

la copie de génériques est modeste et les PDP apparaissent comme des outils de formation technologique pour les entreprises pharmaceutiques au Brésil.

Le modèle de partenariat envisagé associe en général le gouvernement et 3 entreprises. La première entreprise est un laboratoire détenteur d'une technologie importée, et dans la plupart des cas, brevetée. La deuxième entreprise est un laboratoire privé (national ou pas) destiné à « recevoir » le transfert d'une technologie pour la production du principe actif ; enfin la troisième entreprise est un laboratoire public responsable de la production du médicament final¹⁸⁰. D'autres configurations avec deux entreprises sont aussi possibles : entre le détenteur du brevet et un laboratoire public ou un entre un laboratoire privé et un laboratoire public.

Dans ces formules le risque (transfert de technologie) est pris par le secteur privé, à la différence de ce qu'on observe habituellement dans un partenariat public-privé. Nonobstant, il est évident que l'infrastructure des laboratoires publics aurait besoin de beaucoup plus d'investissement que celle des laboratoires privés concernés. Selon Hasenclever *et al.* (2010), le Brésil n'a jamais eu l'intention d'investir dans les laboratoires publics pour développer des activités de R&D¹⁸¹ ou des médicaments modernes. Cela dit, il faut remarquer que cette position brésilienne est contradictoire avec les différentes expériences internationales¹⁸². En général, le gouvernement engage des investissements significatifs dans les infrastructures et assume l'essentiel des risques.

Les laboratoires publics brésiliens ont de grands défis à relever pour surmonter le profil de « bas innovateur » qui est le leur, dans la mesure où ils ne disposent que d'une expérience axée sur des activités de production technologiquement peu complexe¹⁸³. Il faut rappeler que chaque médicament innovateur comporte des brevets de base ou du sel. La production d'une molécule innovante exige aussi en général l'usage de technologies performantes qui sont le plus souvent elles-mêmes brevetées, que ce soit pour les processus ou pour l'équipement. Cela signifie que, outre le brevet

¹⁸⁰ Médicament final = le principe actif + l'adjuvant pharmaceutique. Les adjuvants pharmaceutiques sont des agents qui facilitent ou augmentent l'action du principe actif du médicament ou qui affectent l'absorption, le mécanisme de l'action, le métabolisme, ou la diffusion de ce principe actif de façon à augmenter les effets.

¹⁸¹ Recherche et Développement

¹⁸² On peut citer les NIH (sigle en anglais de National Institutes of Health), Instituts Gouvernementaux des États-Unis responsables de la recherche médicale et biomédicale.

¹⁸³ Des formulations génériques = médicaments génériques.

strictement lié au nouveau médicament, celui-ci pourra probablement inclure divers autres brevets.

En outre, beaucoup de ces partenariats pour la production nationale mobilisent des technologies importées. Les travaux de nombreux auteurs¹⁸⁴ montrent que l'industrie pharmaceutique brésilienne présente une faible capacité d'innovation. Son rôle principal est de diffuser les innovations étrangères, la vente de génériques et non de gérer les innovations nationales. Le système national d'innovation brésilien présente un certain nombre de défaillances, tout d'abord du fait de la faiblesse de l'interaction université-entreprise, ensuite du fait des limites de la tradition de recherche pharmaceutique domestique, et enfin de fait l'insuffisance des ressources humaines spécialisées, ce qui oblige les entreprises concernées à recourir à des partenaires étrangers pour le transfert de technologie.

Au Brésil, la production pharmaceutique est confrontée à plusieurs défis au sein desquels la réduction des coûts et le déficit commercial provenant des importations tient une place centrale. Depuis 1996, de nombreux pays en développement, tels par exemple l'Inde, la Corée ou encore Russie renforcent, planifient et conçoivent une politique de développement de l'industrie pharmaceutique nationale, alors que la plupart des entreprises brésiliennes sont encore confinées dans absorber des technologies de production, prenant du retard par rapport à l'expérience indienne comme l'expose le travail de Torres (2015). L'industrie pharmaceutique indienne est souvent capable d'entrer en concurrence avec les grandes sociétés du secteur, et est capable de s'engager dans des innovations radicales, comme le développement de nouvelles entités chimiques et l'incorporation de la biotechnologie. Rappelons à nouveau que les dix années consenties à l'Inde (entre 2005 et 2015), pour s'adapter aux nouvelles règles de l'OMC (ADPIC) ont été décisives, notamment pour l'investissement gouvernemental, l'amélioration des produits et des processus qui ont permis de réduire les coûts. Rappelons sur ce point que le Brésil qui aurait pu bénéficier de la même période de 10 ans pour fortifier son industrie pharmaceutique a au contraire de l'Inde renoncé à en tirer profit.

La politique des PDP telle que conçue initialement, envisage le secteur de santé dans une perspective plus large, prenant en compte le lien à établir entre la production et la

¹⁸⁴ Paranhos (2010), Gomes (2014).

diffusion des technologies, la dynamique sociale, la structuration de l'État et ses relations avec le secteur privé. Dans ce contexte, les politiques publiques de promotion du développement industriel et technologique commencent aussi à envisager leur intégration avec les politiques sociales (Palmeira, 2013).

En 2014, on dénombre 104 accords signés par un partenaire privé¹⁸⁵ visant à favoriser une production locale de principes actifs et la formulation finale par le partenaire public dans un délai de 10 ans (Brasil, 2015b). Ainsi, la politique des PDP favorise le développement des capacités technologiques de l'entreprise privée qui peut bénéficier des investissements et d'apprentissages pour la maîtrise de la technologie. L'innovation et la conquête de nouveaux marchés sont ainsi facilitées. D'autre part, le laboratoire public a la possibilité d'investir dans sa propre capacité technologique et de rétablir ou de renforcer ses capacités productives affaiblies au fil du temps en raison du manque d'investissements¹⁸⁶.

En ce qui concerne la production des antirétroviraux de 3^{ème} ligne, deux projets de PDP¹⁸⁷ ont vu le jour : le premier lié à la production de Raltegravir a été signée en 2011 entre le laboratoire public Lafepe, la société Merck-Sharp (MSD) et le laboratoire privé brésilien, Nortec. Le second concerne la production du Darunavir. Un accord sur ce point a été signé en 2013 entre le laboratoire public Farmaguinhos et les sociétés Apotex/NTPPharm/Pharmchem/Globe. Cependant les suites données à ces initiatives sont peu fécondes.

La promesse de PDP pour le Raltegravir a été annulée¹⁸⁸ peu après la signature de l'accord. Pour le Darunavir, le laboratoire Lafepe a bien lancé un appel de partenariat pour la production du principe actif, mais le contrat de PDP n'est pas encore signé. Le lancement du projet serait en cours de finalisation.

Afin de favoriser la formation de nouveaux accords, le gouvernement diffuse périodiquement une liste de produits considérés comme stratégiques pour le SUS.

¹⁸⁵ De préférence, un laboratoire soumis au capital national, mais pas nécessairement.

¹⁸⁶ Selon Brasil (2012b), lors de la création de la stratégie de renforcement du complexe industriel de santé, né avec la Politique Industrielle, Technologique et de Commerce Extérieur (PITCE), les laboratoires publics ont été soutenus par des investissements à partir de 2003.

¹⁸⁷ La promesse de PDP ne constitue pas le contrat de PDP. C'est une déclaration d'intérêt public pour un éventuel partenariat.

¹⁸⁸ Selon l'information de <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/julho/29/Consolidado-PDP-2009-a-2014---no-site-em-18.07.2016.pdf>>

Ainsi, le Ministère de la Santé fait connaître la liste des médicaments qu'il serait souhaitable de produire au niveau national. À travers cette liste, le gouvernement divulgue, à l'échelle nationale, les médicaments qui seraient susceptibles d'être développés grâce à un Partenariat de Développement Productif (PDP). Dans les deux dernières listes rendues publiques, en 2014 et en 2017¹⁸⁹, le Brésil n'inclut plus le médicament Raltegravir comme produit stratégique pour le SUS. La liste de 2017 inclut les 3 antirétroviraux Darunavir, Dolutegravir et Tipranavir, ainsi que des associations à dose fixe.

En ce qui concerne les premiers PDP signés par le gouvernement à partir de 2012, des difficultés ont pu émerger telles que le non-respect du calendrier fixé pour le transfert de la technologie, ou l'assimilation par les entités locales des nouvelles – jugées. Ces difficultés ont motivé le gouvernement à reformuler le règlement.

La réglementation Portaria 2531/2014 a remplacé la dernière norme et a imposé un contrôle plus rigide à chaque phase du projet. Les différentes phases pour l'établissement d'un PDP sont désormais définies comme suit.

1) La proposition d'un projet PDP concerne la phase de soumission et d'analyse de la faisabilité de la proposition. Après approbation du projet, un engagement est signé entre le Ministère de la Santé et l'institution publique concernée.

2) Le projet PDP recouvre la phase de mise en œuvre de la proposition du projet, au cours de laquelle les termes du compromis sont approuvés.

3) Le PDP lui-même correspond à la phase de mise en œuvre du développement du produit, de transfert et d'absorption de la technologie par l'entité locale. Cela comprend également la conclusion du contrat d'acquisition du produit stratégique entre le Ministère de la Santé et l'institution publique.

4) L'internalisation de la technologie est la phase d'achèvement du développement, du transfert et de l'absorption. Toutes les conditions sont alors supposées réunies pour la production du produit et la portabilité technologique¹⁹⁰.

Il faut souligner que la formulation d'une proposition de projet PDP doit comprendre une liste des institutions participantes, et détailler la motivation du choix des

¹⁸⁹ Portaria GM/MS 2.888/2014 et Portaria GM/MS 704/2017.

¹⁹⁰ Selon la Portaria 2531/2014 Art. 2^o item XII, la portabilité technologique se réfère à la capacité technique et de gestion de transférer une certaine technologie par l'entité privée ou l'institution publique qui la détient pour une autre institution publique.

entreprises pour le partenariat. En ce qui concerne l'objet, le produit doit être inclus dans la liste des produits stratégiques, et les spécificités pour le développement, le transfert et l'absorption de la technologie doivent être explicitées. Le texte souligne également que doivent être inclus dans le chronogramme, les activités antérieures à l'enregistrement du produit à l'ANVISA, les délais prévus et les responsables de l'exécution des différentes étapes. Cela doit être détaillé, y compris les aspects physiques et financiers compatibles avec les activités.

Le période pendant laquelle court du partenariat est définie en fonction de la complexité de l'internalisation de la technologie, et ne doit pas dépasser une période maximale de 10 ans. En ce qui concerne le degré d'intégration productive, le projet doit présenter une verticalisation des étapes productives et la garantie d'accès aux connaissances technologiques, y compris l'*Active Substance Master File - DMF*¹⁹¹. Ces étapes exigent une surveillance et un contrôle plus rigide à chaque phase du projet. Toutefois, ce règlement met de côté deux aspects importants : le premier concerne la confidentialité des contrats, le deuxième le principe actif (IFA).

Les contrats de PDP ont un intérêt stratégique pour le Brésil. S'il est important que ces documents ne soient pas révélés au grand public, cette protection limite le processus de transparence et peut favoriser des cas de corruption. L'autre aspect concerne la nécessité d'indiquer l'intermédiaire chimique¹⁹² utilisé pour initier la production du principe actif. C'est une question pertinente qui n'apparaît pas dans les contrats : quel est l'intermédiaire ou quelle est la molécule initiale ? Cette information est importante puisque l'estimation du coût de production des principes actifs dépend du composant de départ et de la valeur ajoutée à l'intermédiaire lors des différentes étapes de production chimique. La relation entre la question chimique et la question financière n'est pas nommée dans les contrats. Pour mieux éclaircir cette situation, la Figure 25 présente les étapes de la voie chimique pour la synthèse du médicament Raltegravir, conformément à la référence du brevet¹⁹³. La dénomination « n » se réfère au composé chimique objet, dans notre cas, le Raltegravir (le principe actif). Ainsi, chaque intermédiaire est cité selon sa position pendant le trajet à parcourir. Ainsi « n-1 »¹⁹⁴ est le dernier intermédiaire avant l'objet souhaité, c'est-à-dire, qu'il n'y a plus qu'une étape

¹⁹¹ DMF – Drug Master File est un document qui contient les informations sur le mode de préparation d'une substance médicamenteuse active.

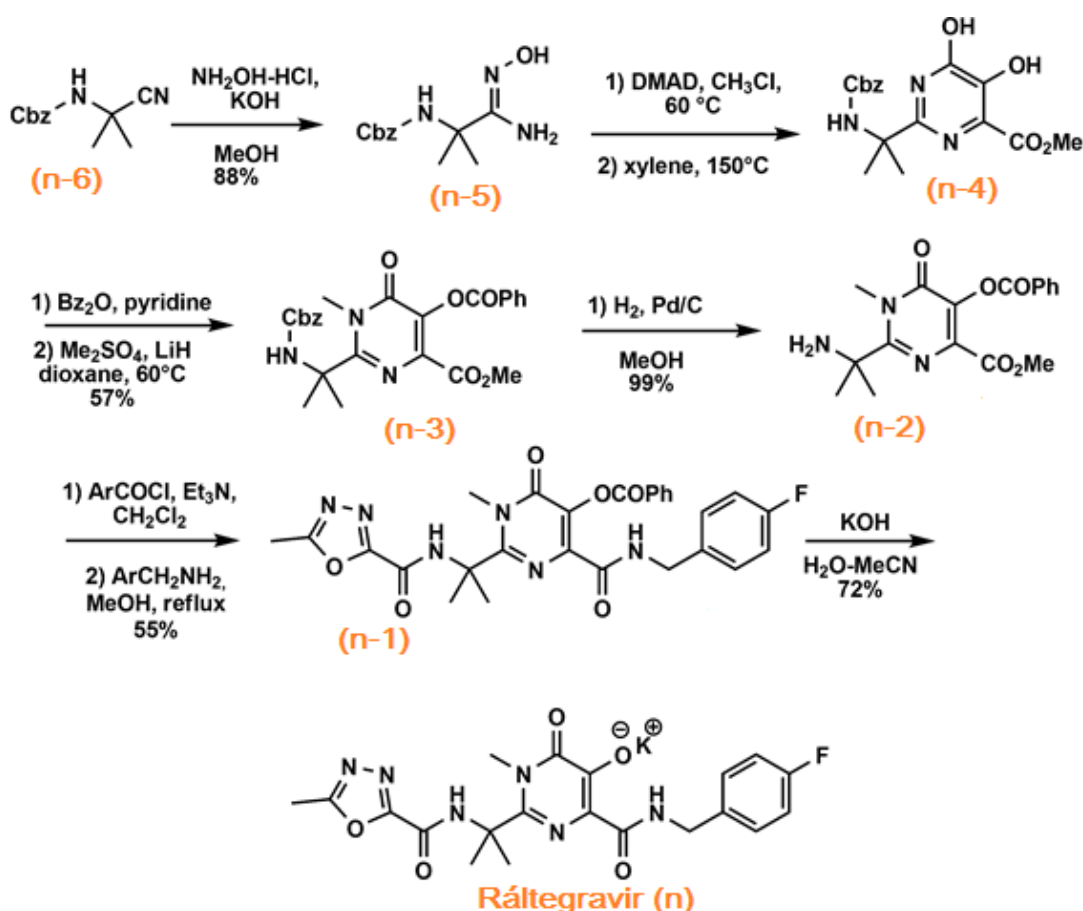
¹⁹² L'intermédiaire chimique est une molécule qui participe à la production du principe actif (IFA).

¹⁹³ Selon Poma et al., 2003.

¹⁹⁴ On doit lire « n » moins un. C'est-à-dire, il manque une étape pour devenir « n ».

à franchir pour atteindre le produit désiré (Raltegravir). Si nous suivons cette logique, plus on est éloigné de l'objet final, plus nombreuses sont les étapes à franchir. Autrement dit, les composés les plus proches de l'objet final à fabriquer ont un prix plus proche de celui-ci. Donc, le coût de production dépend directement de l'intermédiaire qui est utilisé pour produire le Raltegravir. Dans ce contexte, la production du Raltegravir au Brésil, à travers le PDP, implique des détails qui ne sont pas visibles à première vue mais que les contrats ne doivent pas ignorer¹⁹⁵.

Figure 25 – Voie chimique pour la synthèse du Raltegravir selon le brevet original



Source : adapté de Poma et al., 2003.

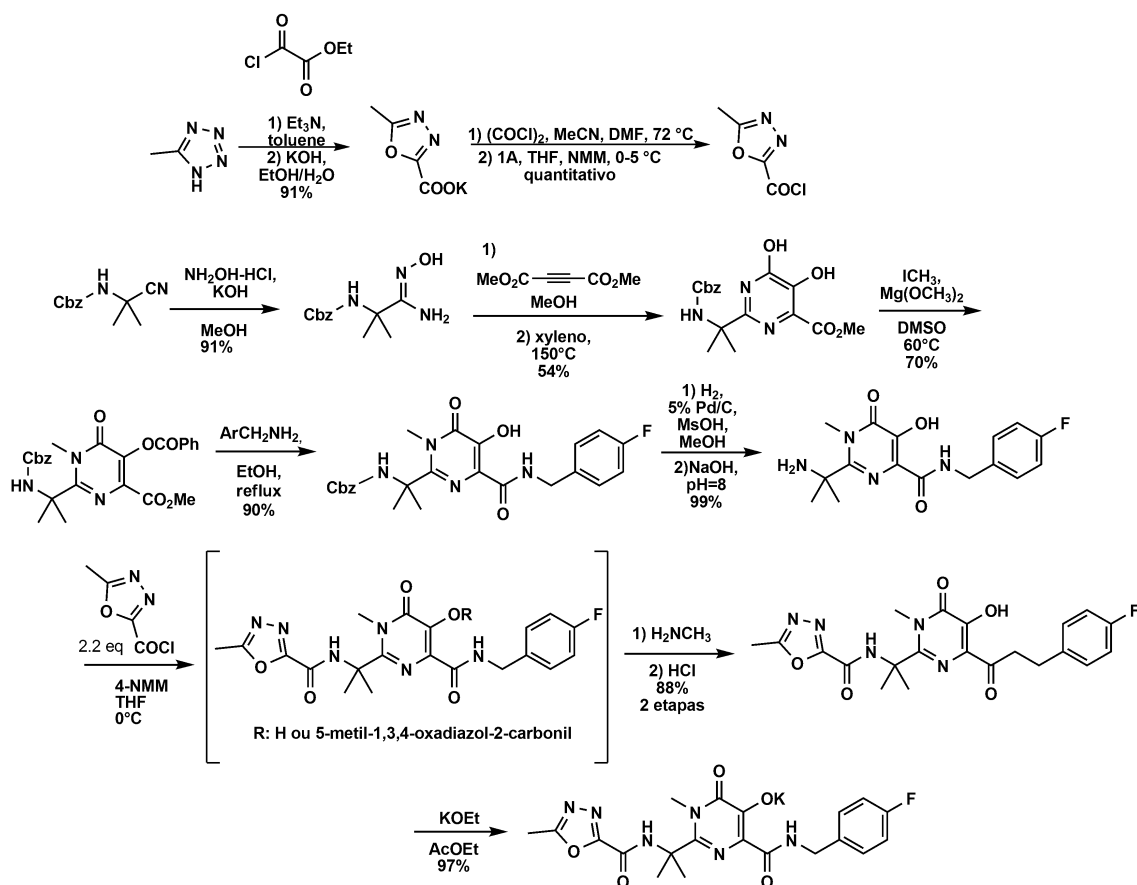
Au terme de l'analyse, la production du principe actif à l'échelle nationale compense l'investissement du gouvernement, si cette production se fait à partir d'un intermédiaire plus simple (des prix plus faible), en contribuant ainsi à une amélioration de la balance

¹⁹⁵ L'auteur a étudié deux contrats de PDP (Tenofovir et Atazanavir) qui n'avaient pas d'informations sur les intermédiaires, sur le nombre d'étapes nécessaires pour produire le principe actif. Les projets de PDP du Darunavir et du Raltegravir sont confidentiels et ne sont pas disponibles.

des paiements qui est déjà très défavorable dans le domaine des produits chimiques pharmaceutiques au Brésil.

Dans le cas du Raltegravir depuis son origine en 2003, la production chimique n'impose pas de vraies difficultés. Elle a été légèrement améliorée pour obtenir le sel du Raltegravir (Figure 26). Ainsi, les modifications sont élaborées pour obtenir un meilleur rendement chimique, pour recourir à des conditions de réactions plus douces et, surtout, pour rationaliser les différentes étapes chimiques, en évitant ainsi les sous-produits, c'est-à-dire en réduisant les impuretés du processus (Patil *et al.*, 2012 ; Humphrey *et al.*, 2010).

Figure 26 - Voie chimique pour la production du sel de Raltegravir



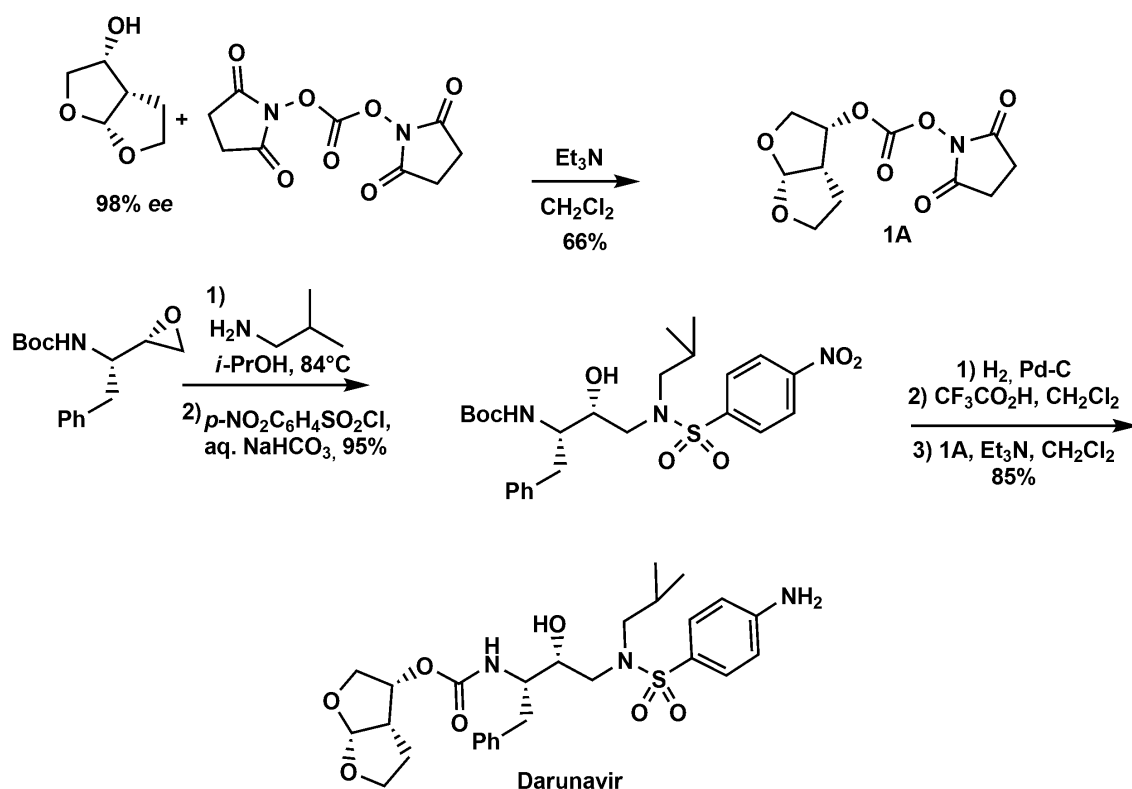
Source : Belyk, Morrison, Jones & Summa (2011)

A la différence du Raltegravir, le Darunavir présente un défi pour sa synthèse due à sa stéréochimie complexe (3R, 3aS, 6aR)-bistetrahydrofuran(bis-THF). Selon Ghosh, Li et Perali (2006), cette configuration est identifiée dans les études sur la relation

structure-activité comme essentielle pour promouvoir l'interaction avec la protéase du VIH.

Les dernières étapes de la synthèse présentées dans la Figure 27 comprennent le couplage entre les intermédiaires-clés pour la synthèse du Darunavir¹⁹⁶. Ce processus de couplage entre les intermédiaires-clés est souvent utilisé dans les brevets récents, puisqu'il comprend les processus de réactions plus douces et facilement adaptables à la production à grande échelle, une fois que les étapes stéréosélectives ont été planifiées pendant la rétrosynthèse lors des étapes initiales (Ahire *et al.*, 2011).

Figure 27 - Processus de couplage entre les intermédiaires-clés pour l'obtention du Darunavir



Source : Ghosh, Leshchenko & Noetzel, 2004.

La synthèse de ces deux médicaments, Raltegravir et Darunavir sur laquelle nous sommes à dessein entrés dans quelques détails démontre le besoin d'un cadre technique approfondi afin d'aboutir au développement du principe actif. Cependant, ces techniques et ces approches proviennent de méthodologies employées dans le monde entier, et connues de la communauté universitaire. Du point de vue technique, la production nationale est donc possible et tout à fait envisageable. Pour ce faire le

¹⁹⁶ Ghosh *et al.*, 2004.

Brésil doit cependant revoir sa stratégie industrielle et commerciale afin d'envisager un travail conjoint entre les investisseurs publics et privés, permettant ainsi de renforcer l'investissement national dans le développement de son industrie et de sa recherche.

Dans ce contexte, le renforcement du partenariat université-entreprise est une orientation qu'il faut conforter pour relever le défi du « passage à l'échelle » dans la production pharmaceutique. Pendant que les universités travaillent au développement de produits en termes de milligrammes, les industries doivent travailler en grammes/kilogrammes. Selon Antunes *et al.* (2013), la production de l'Abacavir, du Darunavir, de l'Enfuvirtide pourraient déjà être assurées par des entreprises et des laboratoires nationaux, car il y a désormais un savoir-faire pour la production locale. Ces antirétroviraux ne sont pas protégés par des brevets et leur importation représente des sommes très élevées.

Conclusion

Ce chapitre s'est d'abord attaché à présenter les antirétroviraux de sauvetage disponibles au Brésil : le Darunavir, l'Enfuvirtide, l'Etravirine, le Raltegravir, le Tipranavir et le Maraviroc, leurs propriétés et les conditions de leurs usages thérapeutiques.

En matière de traitement, une brève comparaison France/Brésil a montré combien les différences (entre pays développés et pays en développement) sont importantes en ce qui concerne les médicaments et les critères de prescription. Ainsi par exemple des tels que médicaments Darunavir et Raltegravir sont recommandés pour les patients naïfs en France, alors qu'ils sont strictement réservés à la 3^{ème} ligne au Brésil.

Un autre résultat important de ce chapitre concerne l'évolution de la demande pour les antirétroviraux en général, ceux de 3^{ème} ligne en particulier. En 2015, il y a 455.000 personnes sous traitement, une augmentation supérieure de 6 fois par rapport au nombre de patients en 2006. En ce qui concerne la demande des antirétroviraux de 3^{ème} ligne, la croissance de la demande est elle aussi continue. 14.432 personnes étaient sous traitement en 2014, soit une augmentation de 25 fois par rapport au nombre de patients en 2006.

Ces données montrent que le Brésil prend toutes ses responsabilités par rapport aux personnes porteuses du VIH, toute personne diagnostiquée dans le pays est bien admise immédiatement au traitement de 1^{ère} ligne, conformément à l'engagement pris par les autorités au moment du lancement du programme de lutte contre le Sida.

Si l'on porte l'attention sur les caractéristiques des différentes lignes de traitement et leurs coûts pour le programme publics on observe une tendance à la baisse pour les dépenses des médicaments de 1^{ère} et de 2^{ème} ligne, alors que la dépense relative pour les ARV de 3^{ème} ligne croit fortement, augmentation directement liée au nombre de patients qui migrent vers ce type de traitement alors que le prix d'acquisition de ces ARV se situe à un niveau extrêmement élevé par rapport à ceux de 1^{ère} et 2^{ème} ligne. Il n'y a pas encore en effet de production locale de ces antirétroviraux au niveau national et la montée vertigineuse des coûts de la 3^{ème} ligne qui pèse déjà lourdement sur les budgets de santé, constitue une vraie préoccupation pour l'avenir.

Dans ce contexte la politique de promotion de Partenariats de Développement Productif est envisagée comme une solution pour abaisser la contrainte budgétaire. Le pays ayant été capable dans le passé d'assurer la production de plusieurs médicaments de 1^{ère} et 2^{ème} ligne, production au demeurant qu'il continue d'assurer. Concernant cependant les antirétroviraux de 3^{ème} ligne, il n'y a qu'une seule promesse de partenariat, celle qui porte sur le Darunavir.

Chapitre 4

Du côté des patients : une étude de cas sur l'observance et ses enseignements

Dans ce dernier chapitre et pour clore cette thèse nous avons choisi de nous tourner du côté des patients en portant l'attention sur l'hôpital et plus généralement les institutions de santé publique impliquées dans l'administration de la 3^{ème} ligne, c'est à dire la sélection et le suivi des patients qui en bénéficient.

Tout au long de cette thèse nous n'avons cessé d'attirer l'attention sur les fortes spécificités que présentent les ARV de 3^{ème} ligne. Médicaments utilisés en dernier recours, pour des patients en échec, médicaments de « sauvetage » donc, ils sont complexes, délicats à manier et nécessitent un suivi particulier.

C'est la raison pour laquelle nous avons aussi choisi de porter l'accent dans ce chapitre sur la question de « l'observance » par les patients des traitements qui leur ont été prescrits. Comme nous le verrons, cet « analyseur » est riche d'enseignements. Sur la maladie elle-même, mais aussi et surtout sur les patients atteints du Brésil et les forces comme les failles du système de Santé public Brésilien.

Précisons enfin que ce chapitre est basé sur une enquête de terrain originale effectuée par l'auteure auprès des patients traités en 3^{ème} ligne par l'hôpital universitaire Clementino Fraga Filho - HUCFF de l'Université Fédérale de Rio de Janeiro – UFRJ.

Section I. La prise en charge à l'HUCFF et la méthodologie de recherche

1. Présentation de l'hôpital où l'enquête a été conduite

L'hôpital auprès duquel a été conduite l'enquête présentée dans ce chapitre relève de l'Université Fédérale de Rio De Janeiro. Il est rattaché au Ministère de l'Education et non au Ministère de la Santé. Il propose 12 disciplines universitaire, et est un centre de référence pour les maladies complexes. Sa construction a débuté en 1950 et devait occuper une zone de 220.000m². Mais le projet initial est en 1970 reconsidéré et s'oriente vers l'édification d'un hôpital de 110.000m². Par manque de fonds, la construction est lente et marquée par diverses interruptions. En 1978, l'hôpital ouvre ses portes (HUCFF, 2017). Le budget, R\$ 4 millions soit 1 million d'euros, s'appuie principalement sur une prestation de services du SUS selon un tableau de référence des prix¹⁹⁷.

L'hôpital qui accueille deux mille lits sur 15 étages connaît depuis plusieurs années des difficultés financières significatives¹⁹⁸. La persistance de ces difficultés tient notamment à l'existence d'intérêts divergents entre le Ministère de l'Education, qui veut imposer une gestion privée par « l'Enterprise Brésilienne de Services Hospitalières », et la direction de l'UFRJ qui veut maintenir l'autonomie de son enseignement. Ainsi, le dialogue entre ces deux parties reste difficile. Toutes les demandes pour le renouvellement du bâtiment ou pour le Programme National lié à la Restructuration des Hôpitaux Universitaires Fédéraux¹⁹⁹ sont bloquées. Actuellement, il n'y a pas de budget pour la restructuration du bâtiment, ce qui complique la gestion de l'université et de l'hôpital.

Aujourd'hui, l'hôpital compte 42 spécialités médicales qui participent à 23 programmes impliqués dans des procédures complexes dont un programme de transplantation et de greffe d'organes. Aujourd'hui, on estime que l'hôpital dispose de 250 lits. Après la reconstruction et l'exploitation d'espaces sous-utilisés, il sera possible d'envisager 450

¹⁹⁷ Le tableau est disponible sur le site du Datasus : <http://www2.datasus.gov.br/SIHD/tabela-unificada>

¹⁹⁸ Cette situation était encore d'actualité en septembre 2017, comme en témoignent les informations disponibles sur le site web de l'hôpital : <http://www.hucff.ufrj.br/noticias/destaque/1312-crise-no-hucff-e-pauta-do-conselho-do-ccs>.

¹⁹⁹ Créé par le Décret n.7082/2010 et modifié par le Décret 8587/2015, ce Programme vise à trouver les principaux problèmes de la structure physique et de la gestion afin de réorganiser les activités. Il établit également le partage des mécanismes de financement entre le Ministère de l'Education et le Ministère de la Santé.

lits. L'hôpital assure chaque mois : 20 mille rendez-vous pour des soins médicaux, 450 interventions chirurgicales et 700 admissions.

Au début de l'épidémie, dans les années 1980, le Département des Maladies Infectieuses et Parasitoses (DMIP) est l'un des premiers services de santé au Brésil à avoir accueilli des personnes infectées par le VIH²⁰⁰. À cette époque, les personnes atteintes du Sida étaient dans une situation dramatique : il y avait un manque de connaissances sur la maladie, même chez les professionnels de santé. De plus, les médicaments n'étaient ni disponibles ni gratuits.

Le DMIP compte à ce jour 21 médecins spécialisés dans les infections, 14 résidents-étudiants spécialisés en infectiologie et 4 internes en médecine. L'accueil des patients se déroule dans 16 salles, de 8h à 12h et de 13h à 17h du lundi au vendredi. Il y a 14 lits dans le DMIP et 4 dans le département de dermatologie. Sa file active²⁰¹ en mars 2016 était de 1700 personnes sous traitement antirétroviral.

L'HUCFF propose une pharmacie hospitalière partagée entre deux services : au 4^{ème} étage, il y a le service pour les patients en admission ; au rez-de-chaussée, l'ambulatoire qui prend en charge les demandes des patients, dont les porteurs du VIH soignés au DMIP.

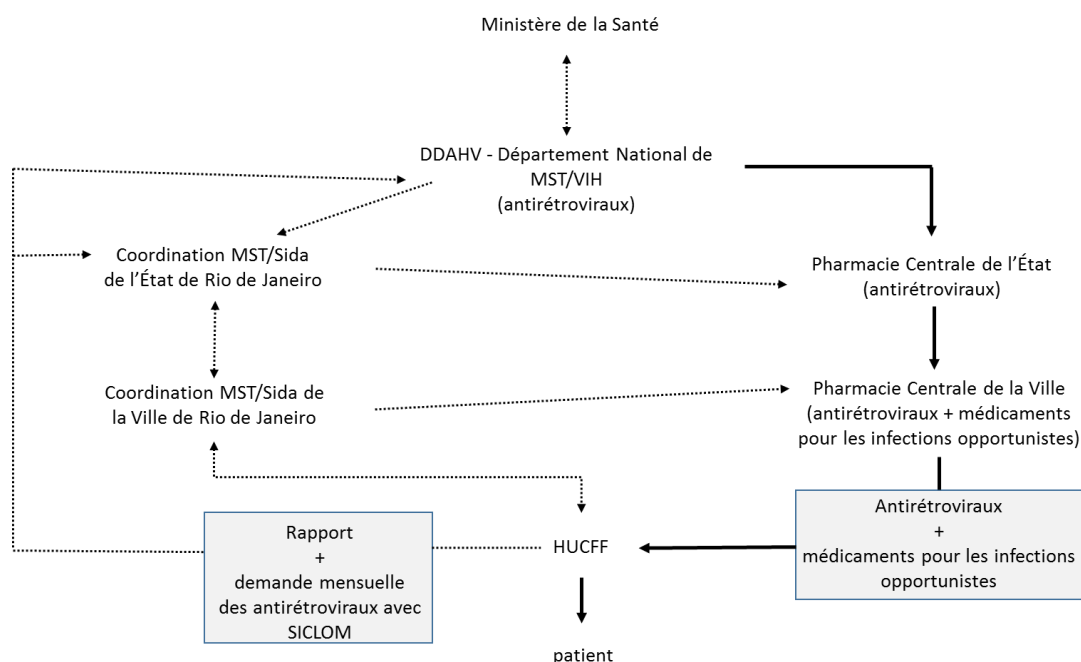
Ce service (au rez-de-chaussée) dispose de 5 pharmaciens et de 4 techniciens. Ils s'occupent de l'organisation du service ambulatoire. Le pharmacien est le seul responsable pour envoyer les demandes mensuelles véhiculées par le système informatique SICLOM. Ce logiciel travaille à chaque étape logistique des ARV : de la demande de stock jusqu'à la distribution auprès des patients.

La figure 28 montre le diagramme des flux d'informations et des médicaments. Les achats des antirétroviraux sont autorisés par le Ministère de la Santé et coordonnés par le Département des Maladies Sexuellement Transmissibles, du Sida et des Hépatites Virales (DDAHV). L'achat est centralisé, c'est-à-dire que seul le DDAHV prend en charge l'achat des antirétroviraux puis les distribue aux États brésiliens.

²⁰⁰ Selon les informations recueillies lors des interviews.

²⁰¹ Définition : Nombre total de personnes prises en charge dans une structure donnée pour une infection VIH au cours de l'année. Il s'agit d'un décompte de personnes et non d'un décompte d'arrivée (Cellule Santé Publique Hôpitaux de Marseille, 2009).

Figure 28 – Diagramme des flux d'informations des médicaments (en pointillés) et distribution des médicaments aux patients (en ligne continue)



Comme le montre la figure 28, la Coordination MST/Sida de l'État de Rio de Janeiro reçoit les antirétroviraux et les transmet à la Coordination MST/Sida de la Ville de Rio de Janeiro. Celle-ci achète les médicaments pour les infections opportunistes et en fonction de la demande, les fait parvenir, avec les antirétroviraux, à la pharmacie de l'ambulatorio de l'HUCFF. Ainsi, les médicaments pour les maladies opportunistes et les antirétroviraux sont disponibles pour les patients.

Le personnel de la pharmacie livre les ARV et les soustrait du système SICLOM qui peut identifier les patients. A la fin de chaque mois, le pharmacien responsable prépare un rapport concernant le stock et passe une nouvelle commande. La demande est adressée à la Coordination de l'État et au DDAHV. Cependant, les médicaments pour les maladies opportunistes sont demandés directement auprès de la Coordination de la Ville.

Depuis des années, l'accès universel et gratuit aux antirétroviraux permet au Brésil de réduire le nombre d'hospitalisations et le taux de mortalité en relation avec le VIH. Comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, le traitement antirétroviral permet de restaurer l'immunité du patient et de diminuer le risque de résistance virale. Cette thérapie est essentielle pour aider le patient à recouvrer une bonne santé, mais aussi pour le contrôle de l'épidémie au sein de la population. Nonobstant, le succès

du traitement antirétroviral dépend de l'adéquation de la thérapie avec le patient, soit la capacité des médicaments à combattre les virus. Il procède aussi d'une bonne observance chez le patient, autrement dit de son adhésion à la prescription médicale, et à la prise correcte chaque jour des médicaments.

L'observance, ou encore la « bonne » observance, se définit comme la concordance entre la prescription médicale et sa mise en application. Situation réalisée lorsque, le patient s'engage à prendre les médicaments prescrits suivant la posologie indiquée par le médecin. Dans le cas contraire, la non-observance, appelée aussi « mauvaise » observance²⁰², se caractérise par une adhésion non-complète ou par une adhésion partielle aux recommandations médicales.

Selon Baudrant-Boga (2009), la prise quotidienne de médicaments est soumise au hasard de la vie et à l'évolution des contextes psychologiques, familiaux, professionnels et culturels des patients. Il y a plus de deux-cent cinquante aspects médicaux, sociaux, économiques et comportementaux qui sont en mesure d'influencer l'adhésion aux traitements médicamenteux, comme par exemple la perception subjective de la maladie, du traitement, des facteurs externes au patient comme son mode de vie, ses rencontres, ses expériences, etc.

2. Objet et Méthodologie(s) suivies

Ce travail a pour but d'identifier et d'analyser les différents facteurs associés à la mauvaise observance. Pour atteindre cet objectif, notre travail utilise deux types de méthodologie. La première est quantitative et elle mesure les taux d'observance selon le renouvellement des ordonnances qui sont enregistrées dans le système de distribution des antirétroviraux de la pharmacie hospitalière.

La deuxième méthodologie est qualitative, et les résultats sont obtenus par le biais des dossiers médicaux. Cette recherche qualitative étudie les informations notées par le médecin, dont sa perception sur l'observance du patient. Les informations comme le profil sociodémographique, les conditions de précarité et les caractéristiques cliniques de cette population sont aussi collectées. Ces données sont nécessaires pour comprendre les principaux défis que cette population doit relever. L'étude présente les facteurs qui sont associés à la mauvaise observance.

²⁰² Ou encore l'inobservance.

Une difficulté majeure pour assurer l'efficacité du traitement est la bonne observance des médicaments, évitant ainsi l'échec thérapeutique caractérisé par la prise irrégulière ou sous optimale des doses. D'après le document Brasil (2010b) et Gomes, Machado, Acurcio et Guimarães (2009), une mauvaise observance tend à favoriser le développement de souches virales résistantes réduisant les options thérapeutiques et la survie des patients. En dernier lieu, il y a un risque de transmission de ces souches aux partenaires sexuels. Dans ce contexte, l'évaluation et l'identification des facteurs associés à la mauvaise observance sont nécessaires pour améliorer l'efficacité du service médical.

La littérature scientifique récente²⁰³ présente différentes façons de mesurer l'observance chez le patient porteur du VIH. Parmi ces options, deux méthodes ont été retenues pour notre étude : les données de la pharmacie sur la distribution de médicaments et les données fournies par les médecins sur le dossier médical²⁰⁴. Nous avons fait ce choix pour deux raisons : d'une part ces mesures sont indépendantes, vu que le médecin n'a pas accès au système d'enregistrement de la pharmacie ; et dans le cas de l'HUCFF, le pharmacien n'a pas l'habitude de chercher les informations du patient dans les dossiers médicaux. D'autre part, ces mesures sont complémentaires étant donné que les sources sont différentes. Ceci permet de les comparer pour avoir un nouveau panorama de l'observance de chaque patient et du groupe de patients étudiés.

Cette recherche identifie tous les patients sous traitement antirétroviral de 3^{ème} ligne à l'hôpital universitaire de l'UFRJ. Dans un premier temps, pour la recherche quantitative, les informations de chaque patient sont collectées : les médicaments et les dates de distribution disponibles²⁰⁵. À savoir que la distribution doit normalement

²⁰³ Bezabhe et al., 2013; Blatt et al. 2009 ; Camargo et al., 2014 ; Carvalho et al., 2003 ; Carvalho et al., 2007 ; Chesney, 2000 ; Gomes, 2008 ; Gomes et al., 2009 ; Loeliger et al. 2016 ; Mbopi-Kéou et al., 2012 ; Pereira et al., 2014 ; Rocha et al., 2011, Rutherford et al., 2014, Trauthman *et al.*, 2014.

²⁰⁴ En ce qui concerne l'adhésion du patient au traitement, Trauthman et al. (2014) avertissent que l'absence du patient lors de la distribution du médicament prouve sa non-observance au traitement pendant une période. Cependant, la présence aux rendez-vous de soins médicaux, aux examens ou encore lors de la distribution des médicaments ne garantit pas la bonne observance, car rien ne garantit que le médicament ait été effectivement pris.

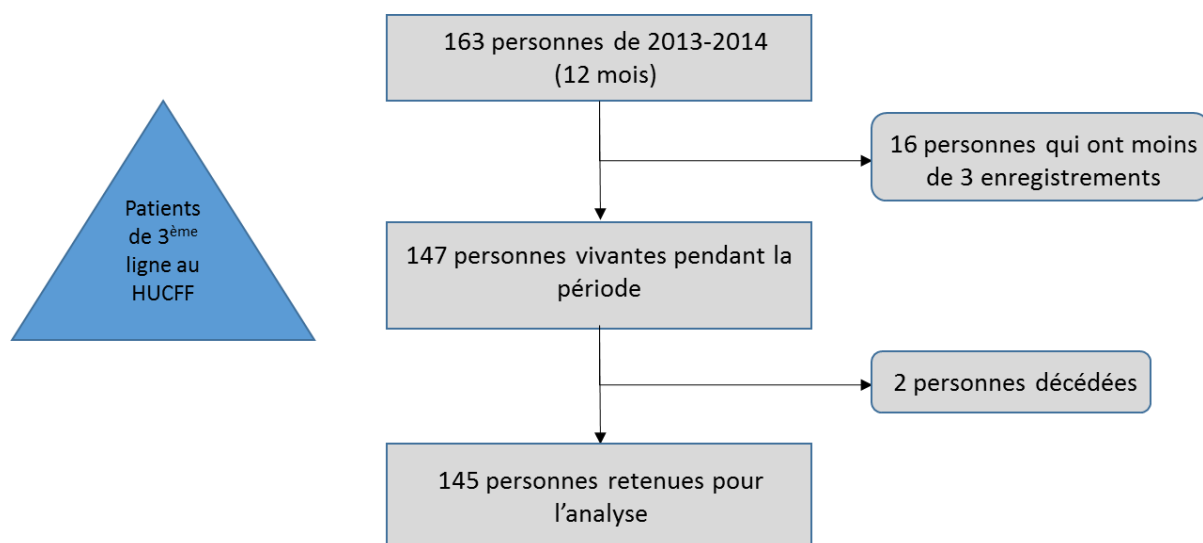
²⁰⁵ Les données sont disponibles grâce au logiciel SICLOM à la pharmacie de l'hôpital.

se produire tous les 30 jours au moins, vu que le patient reçoit une quantité de 30 comprimés de chaque médicament à chaque rendez-vous²⁰⁶.

La collecte des données couvre la période 2012-2014²⁰⁷. 163 patients ont été considérés. Un premier critère d'exclusion est appliqué : il consiste à écarter les patients qui ont moins de 3 mois de délivrance sur une période de 12 mois, entre 2013 et 2014. Au cours de cette étape, seuls 16 patients ont été exclus. Pour notre recherche, ce critère d'exclusion nous a permis de ne retenir que les patients qui suivaient le traitement à l'hôpital HUCFF²⁰⁸.

Un deuxième critère d'exclusion est appliqué, celui de n'intégrer que les patients restés vivants. Dans notre cas, 2 patients sont décédés entre 2012 et 2014 et ont donc été exclus de notre étude. L'importance de cette exclusion est d'écarter les moyennes élargies qui n'ont pas de relation avec l'observance du patient. Enfin, et comme la figure 29 le montre, cette recherche a retenu 145 personnes pour l'analyse.

Figure 29 – Organisation de l'analyse des données



²⁰⁶ Le Ministère de la Santé limite la distribution des comprimés. Par exemple, il n'est pas possible de prendre une double quantité, le même jour. Cependant, il est possible de revenir le lendemain pour prendre une nouvelle boîte de médicament.

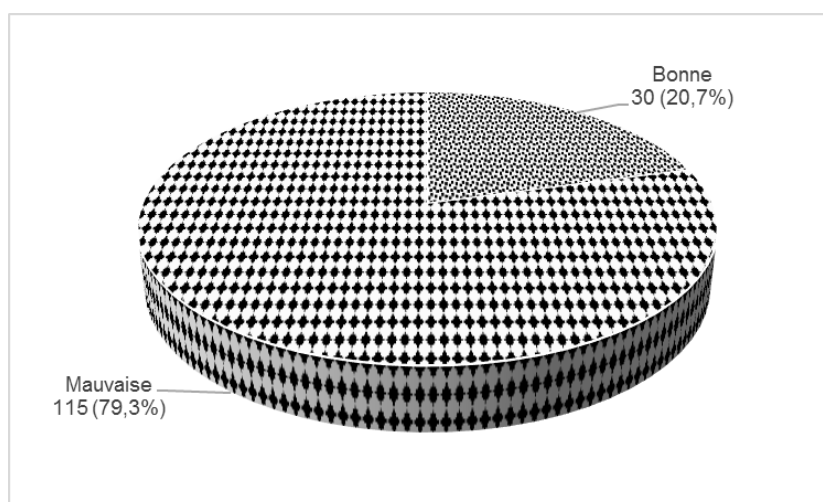
²⁰⁷ Une limite de ce travail est l'incapacité de détecter la rupture de stock lors de la demande du patient.

²⁰⁸ Il y a des patients qui viennent chercher des médicaments occasionnellement. Ce sont des personnes en transit ou qui viennent en urgence pour ensuite suivre le traitement dans d'autres services de santé.

Tout d'abord, les données de la pharmacie sont analysées en utilisant la moyenne annuelle individuelle de jours lors de la distribution des médicaments²⁰⁹, afin de calculer la moyenne du groupe étudié. Ce travail consiste à calculer la moyenne de jours pour une nouvelle distribution à chaque patient entre 2013-2014, et à séparer les patients en deux groupes. Dans le 1^{er} groupe, on mesure une observance à 95%, c'est-à-dire que les patients viennent chercher les médicaments dans les 31 jours. Il s'agit du groupe qui maintient une bonne observance. Le 2^{ème} groupe ne respecte pas ce critère. On parle ici de mauvaise observance.

Initialement, la moyenne est calculée sans tenir compte du médicament distribué. Il y a des patients qui ont deux, ou plus, moyennes annuelles, parce qu'ils prennent plus d'un médicament. Dans ce cas, la moyenne la plus petite est retenue. Les résultats de la moyenne de jours sont présentés dans la figure 30, et révèlent que seuls 20,7% de ces 145 patients ont une bonne observance.

Figure 30 - Type d'observance sur un échantillon de 145 patients sous traitement de 3^{ème} ligne



Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, les taux d'administration des médicaments doivent représenter au moins 95% du total pour obtenir une efficacité thérapeutique (WHO, 2003). Cependant, dans plusieurs études, les données sur l'observance des patients infectés par le VIH varient beaucoup : ainsi entre 37% et 85,8% de patients ont une bonne observance (WHO, 2003 ; Rocha et al., 2011 ; Carvalho et al., 2003).

²⁰⁹ Moyenne pour le renouvellement du médicament chez le patient. Une boîte de médicament contient la quantité de comprimés suffisants pour 30 jours. Aussi, le patient qui suit correctement le traitement est censé se rendre à la pharmacie avant que la boîte ne soit vide, soit dans les 30 jours.

En considérant la moyenne de jours pour une nouvelle distribution et selon le médicament distribué, les résultats sont inégaux. Le tableau 19 présente cette variation : parmi les patients qui ont une bonne observance, 18% prennent Darunavir, 17,6% Raltegravir, 26,7% Etravirine et 33,3% Maraviroc. Le seul patient enregistré pour Tipranavir n'a pas bénéficié de 3 distributions au minimum, ce qui nous a empêchés de calculer une moyenne.

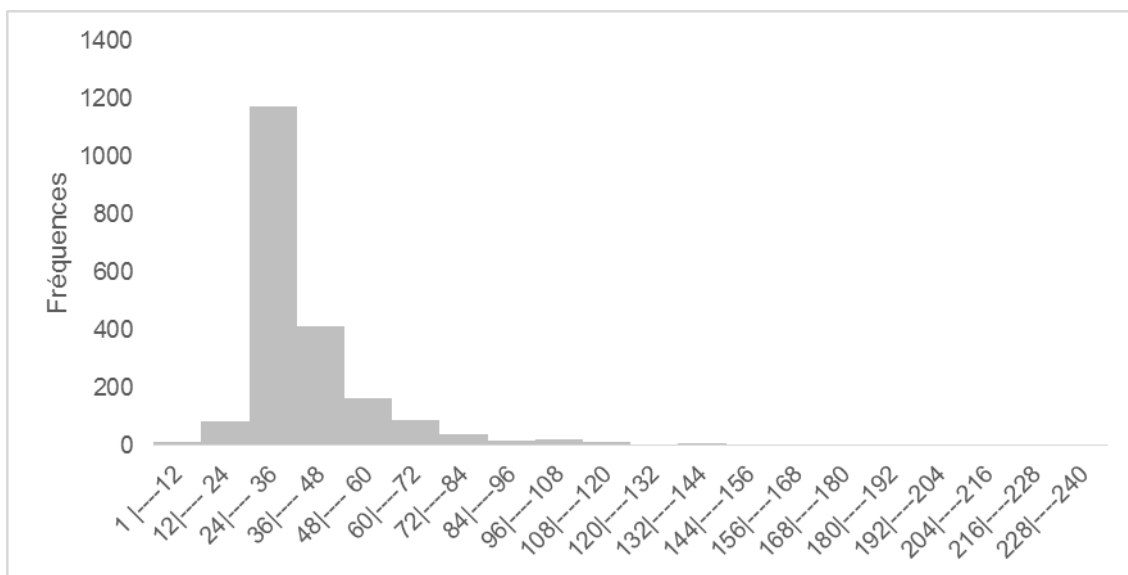
Tableau 19 - Type d'observance selon le médicament

Type d'observance	Darunavir N=111		Raltegravir N=131		Etravirine N=15		Maraviroc N=6	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Bonne	20	18,0	23	17,6	4	26,7	2	33,3
Mauvaise	91	82,0	108	82,4	11	73,3	4	66,7
Total	111	100,0	131	100,0	15	100,0	6	100,0

Les données de la pharmacie sont ensuite utilisées pour calculer les intervalles de jours entre les distributions des antirétroviraux de chaque patient²¹⁰. L'objectif est de regrouper les intervalles en tranches et de construire un histogramme. Ainsi, il y a 2052 intervalles de temps pour les 145 patients. La distribution du temps se présente normale, unimodal, avec asymétrie à droite et des valeurs d'intervalles entre 1 à 225 jours. Le mode, la médiane et la moyenne sont respectivement 28, 34 et 39 jours, avec un écart-type de 20,54 jours. La figure 31 présente l'histogramme pour les intervalles de jours.

²¹⁰ Sur une période d'un an, on observe les intervalles de jours entre une distribution de médicament et une autre. Chez un patient avec une bonne observance, on compte douze intervalles sur une année, de moins de 31 jours.

Figure 31 – Histogramme pour les intervalles de jours



Le tableau 20 ci-dessous présente les intervalles de l’histogramme. On remarque que les intervalles les plus nombreux sont de 24 à 36 et de 36 à 48 jours, avec 1175 et 413 intervalles respectivement.

Tableau 20 - Intervalles de Jours et les Fréquences

Intervalles de Jours	Fréquences
K	fi
1 ----12	14
12 ---- 24	85
24 ----36	1175
36 ----48	413
48 ----60	163
60 ----72	88
72 ----84	41
84 ----96	16
96 ----108	20
108 ----120	13
120 ----132	2
132 ----144	6
144 ----156	5
156 ----168	5
168 ----180	0
180 ----192	0
192 ----204	2
204 ----216	2
216 ----228	2
228 ----240	0

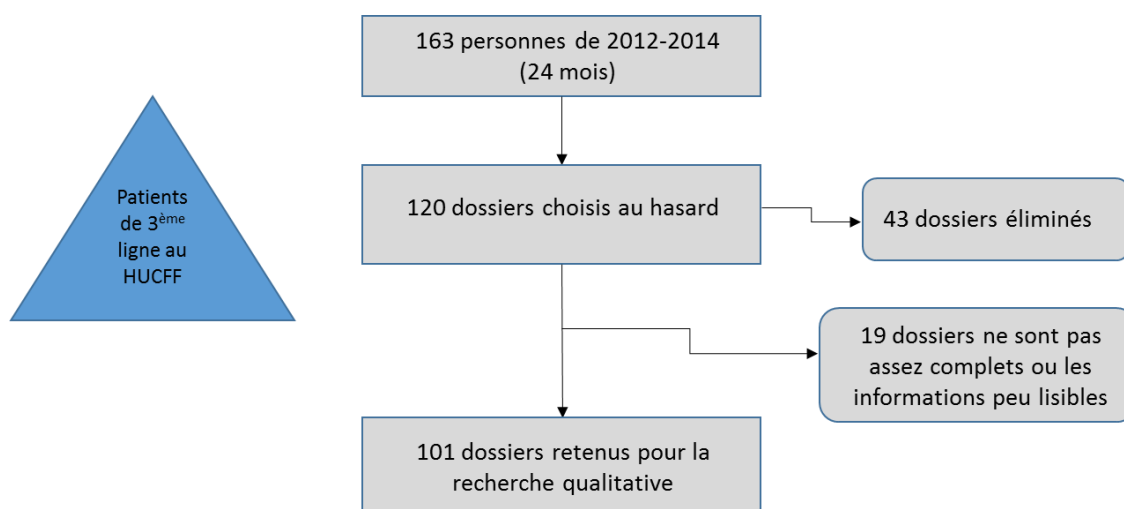
Selon Gomes et al. (2009), l'analyse des intervalles entre les distributions est intéressante afin d'établir le point de décision pour avoir une bonne ou une mauvaise observance. Cependant, dans notre recherche, on remarque que ni la moyenne de 39 jours ni la médiane de 34 jours ne sont justes, car les 34 jours correspondent à 85% d'observance, pourtant, loin du paramètre des 95% d'observance que l'OMS définit.

Après une étape quantitative, notre recherche se poursuit par une étude qualitative et rétrospective pour trouver les données individuelles inscrites dans les dossiers

médicaux. L'objectif est de recueillir des informations sur l'observance, sur le profil sociodémographique, les conditions de vie et les caractéristiques cliniques d'au moins 100 patients sous traitement antirétroviral de 3^{ème} ligne. Pour atteindre ce chiffre, 120 patients de la liste fournie par la pharmacie ont été choisis par hasard afin de sélectionner les dossiers les plus complets. L'analyse qualitative des dossiers s'appuie sur une période qui va au-delà de 12 mois et varie selon les données recherchées.

Le secteur de documentation médicale localisé à l'hôpital comporte environ 500.000 dossiers. Ils sont rédigés manuellement, même s'il existe un système informatique pour les demandes et les résultats d'examens. Il y a des dossiers qui contiennent 5 ou 6 volumes, c'est-à-dire, plus de mille pages notamment quand il s'agit d'anciens patients. La plupart des prescriptions sont manuelles, que ce soit pour les médicaments ou pour les examens. Ainsi, les médecins doivent encore écrire sur le dossier médical après chaque rendez-vous de soins. Il n'y a pas d'ordinateur dans toutes les salles de rendez-vous ; et quand il y en a un, les médecins doivent imprimer les informations pour les joindre aux dossiers. En outre, le protocole repose sur une feuille blanche ce qui entrave le travail de recueil des données car les informations sont archivées en dehors de toute catégorie. Il faut donc fouiller pour les trouver. L'usage de l'ordinateur reste donc limité, et le système est sous-utilisé. Enfin, après 6 mois de recherche, 101 dossiers médicaux sont retenus pour notre travail. La figure 32, ci-dessous, présente un résumé de la sélection des dossiers.

Figure 32 - Sélection de dossiers pour la recherche qualitative



Les données recueillies dans les dossiers médicaux sont organisées de façon à pouvoir comparer l'observance déclarée dans le dossier médical²¹¹ avec l'observance calculée à partir des données de la pharmacie, mais aussi avec l'objectif de les analyser et d'identifier les facteurs prédictifs de la mauvaise observance.

Les informations sur l'observance de chaque patient sont recueillies dans les dossiers en distinguant deux moments : avant et après le début de la 3^{ème} ligne. Nous faisons l'hypothèse que les patients qui ont une mauvaise observance continueront après le début du nouveau traitement à avoir une mauvaise observance. En pratique, dans un hôpital public brésilien, l'expérience montre dans un premier temps que le patient ne parvient pas toujours à prendre régulièrement son traitement en raison de conditions de vie précaires. D'autres raisons sont à mettre en lien avec un manque de compréhension du traitement et une absence de suivi par une équipe multidisciplinaire qui serait capable de participer à l'amélioration de l'observance. Ainsi, la différenciation entre l'observance avant et après la 3^{ème} ligne a pour but de d'appréhender le changement (ou pas) de comportement lorsque la personne commence le traitement de 3^{ème} ligne.

Nous signalons que le patient relève d'une mauvaise observance lorsque l'on peut lire la répétition d'annotations du médecin sur une observance erronée du patient : l'observance ne représente pas une situation temporaire, la plupart des commentaires sur l'observance sont négatifs ou le médecin déclare clairement dans le dossier une corrélation entre la résistance virale et la mauvaise observance. Tous les autres cas sont considérés comme relevant d'une bonne observance.

Les résultats révèlent que 57 patients (soit 56,4%) ont une mauvaise observance avant le début de la 3^{ème} ligne, et 36 (soit 35,6%) patients n'adhèrent pas au traitement après le début de la thérapie de 3^{ème} ligne. Les dossiers médicaux soulignent les raisons d'une mauvaise observance : les difficultés financières, les problèmes psychologiques, les problèmes familiaux, les effets indésirables, ce qui entraîne par conséquent l'abandon du traitement.

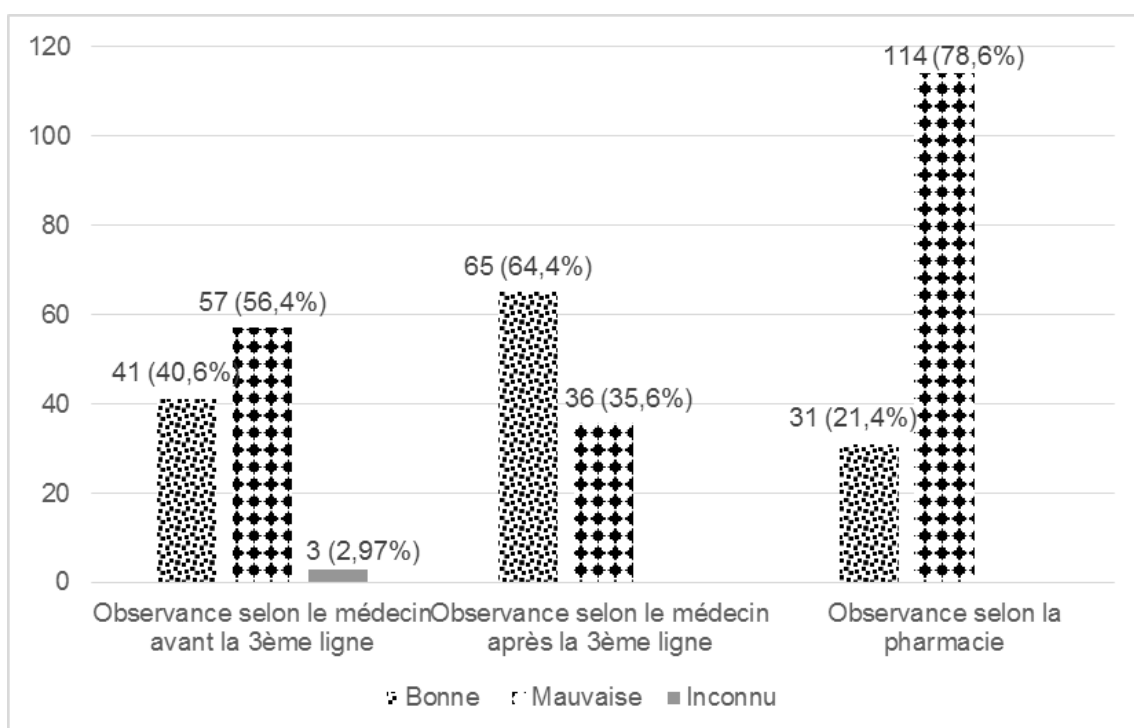
Selon Trauthman *et al.* (2014), la communication de l'observance chez les patients est généralement surestimée, car ils peuvent avoir une perception erronée de ce que serait l'observance. Autres raisons possibles en relation avec une communication

²¹¹ L'observance déclarée dans le dossier médical est notée par le médecin selon sa perception sur l'observance du patient.

surestimée : la peur de représailles, ne pas décevoir le professionnel de santé et l'oubli quant aux doses prises ou pas.

Nous pouvons donc confirmer que l'observance inscrite dans le dossier médical est en fait surestimée après avoir comparé l'observance selon la pharmacie. De plus, la mauvaise observance avant la 3^{ème} ligne peut représenter en soi un facteur de risque pour maintenir la mauvaise observance après le début du traitement de la 3^{ème} ligne. La comparaison de ces situations est présentée ci-dessous dans la figure 33.

Figure 33 – Graphique comparant les observances selon le médecin (dossier médical) avant et après la 3^{ème} ligne, selon les données de la pharmacie



La dernière étape de cette recherche sur les dossiers consiste à collecter les données sur le profil sociodémographique, sur les conditions de précarité et de citoyenneté des patients et sur les caractéristiques cliniques. Les données sont également comparées avec l'observance de la pharmacie²¹² en présentant une explication quand il y a un soupçon qu'elles peuvent être un facteur de risque pour la mauvaise observance.

²¹² Parmi les 101 dossiers médicaux étudiés, 6 personnes n'ont pas de données sur l'observance de la pharmacie car s'ils se rendent bien au rendez-vous de soins au HUCFF, mais ils reçoivent les médicaments dans un autre local (hors HUCFF).

De plus, les données sont analysées selon la méthodologie suggérée par Silva (2011 ; pages 18-20), mettant en avant la régression univariée pour sélectionner les variables avec une valeur inférieure à 0,25. Ensuite, l'ensemble de ces variables, selon ce critère, entreront dans une analyse multivariée.

Notre travail repose sur l'étude de 14 variables pour le profil sociodémographique, de 4 variables pour la catégorie sur les conditions de précarité et de citoyenneté et de 14 variables pour les caractéristiques cliniques. Bien que chaque variable soit d'une grande importance pour saisir l'observance de chaque patient, la plupart des variables qui statistiquement n'ont pas de corrélation avec l'observance seront exposées dans l'annexe 3 de cette thèse.

Section II. Profil sociodémographique des patients

Sous ce titre sont présentées les informations recueillies dans le dossier médical comme le sexe, la religion, la scolarité et les annotations sur les absences au rendez-vous de soins. Les informations sur la préférence sexuelle, l'âge lors de la réalisation de cette recherche, la couleur de la peau, le lieu de naissance, le lieu de résidence, les personnes dans la convivialité quotidienne, la présence d'un partenaire régulier, le statut matrimonial, le changement du statut matrimonial et le temps de suivi à l'HUCFF seront présentées dans l'annexe 3. Le tableau 21 ci-dessous présente un résumé sur les variables du profil sociodémographique et leurs résultats dans les tests Chi-deux et Fisher. Ces tests visent à déterminer une corrélation entre la variable et l'observance du patient.

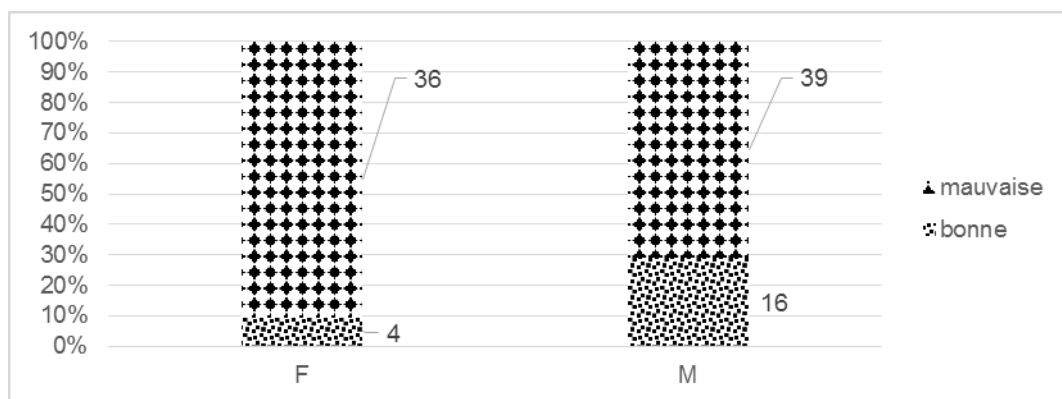
Tableau 21 – Variables étudiées et relation avec l'observance dans la catégorie du profil sociodémographique

Variable étudiée dans l'univers de 101 patients du HUCFF	Corrélation significative		Test employé	Conclusion de corrélation
	Oui	Non		
Le sexe	x		Chi-deux	Plus de possibilité d'avoir une mauvaise observance chez les femmes.
La religion		x	Chi-deux	La dépendance entre les variables n'est pas statistiquement prouvée.
La scolarité	x		Chi-deux	Plus d'années d'étude et plus grande sera l'observance du patient.
les annotations sur absences au rendez-vous de soins	x		Chi-deux	Les personnes dont l'absence est fréquente ont majoritairement une mauvaise observance.
La préférence sexuelle		x	Fisher	Les personnes bisexuelles ou homosexuelles n'ont pas plus de risque d'avoir une mauvaise observance que les personnes hétérosexuelles.
L'âge lors de la réalisation de cette recherche		x	Fisher	On ne peut pas affirmer que les personnes plus jeunes ont une tendance à avoir une mauvaise observance.
La couleur de la peau		x	Chi-deux	Il n'y a pas d'association entre la Couleur de la peau et l'Observance.
Le lieu de naissance		x	Fisher	La corrélation entre avoir une structure familiale et sociale proche et l'observance n'est pas statistiquement prouvée.
Le lieu de résidence		x	Fisher	La distance entre la résidence du patient et l'HUCFF ne cause aucun effet sur l'observance.
Les personnes dans la convivialité quotidienne		x	Fisher	Habiter en famille n'augmente pas la probabilité d'avoir une bonne observance.
La présence d'un partenaire régulier		x	Fisher	La présence d'un partenaire régulier n'a aucun effet sur l'observance.
Le statut matrimonial		x	Fisher	Il n'y a aucun effet du statut matrimonial sur l'observance.
Le changement du statut matrimonial		x	Chi-deux	Le changement de statut matrimonial n'a aucun effet sur l'observance du patient.
Le temps de suivi à l'HUCFF		x	Fisher	La dépendance entre les variables n'est pas statistiquement prouvée.

Nous examinons successivement les différentes variables présentées dans ce tableau.

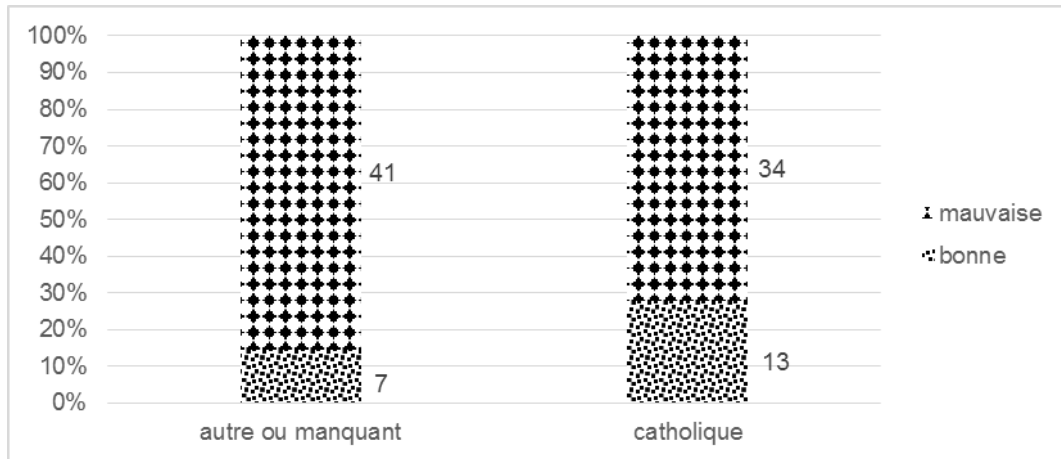
a) le sexe : la variable a été recueillie selon l'information du dossier médical. Il y a 41 (41,4%) femmes et 60 (60,6%) hommes. À première vue, l'observance associée à la variable Sexe se présente comme un facteur de risque quand la personne est de sexe féminin, comme le montre la figure 34 ci-dessous. Après un test de chi-deux (et même avec la correction de Yates), nous pouvons confirmer que la valeur chi-deux est plus grande que la chi-deux critique, c'est-à-dire que les variables observance et sexe sont dépendantes. Ainsi, l'observance peut être affectée par la variable sexe, et nous pouvons donc conclure que la possibilité d'une mauvaise observance chez les femmes est plus grande.

Figure 34- Graphique comparant le sexe et l'observance



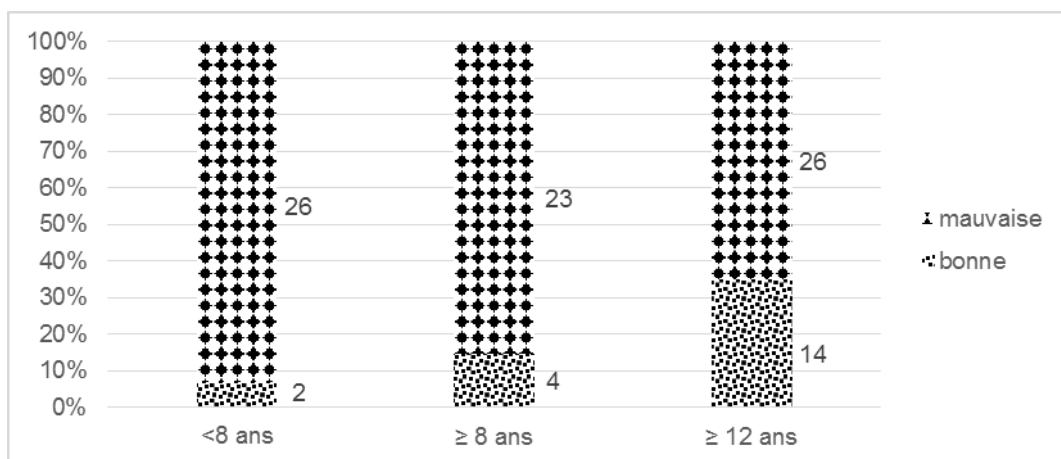
b) la religion : cette variable est autorisée au Brésil. Il y a 49 (48,6%) catholiques, 29 (28,7%) évangéliques, 15 (14,8%) d'une autre religion et 8 (7,9%) avec l'information manquante. La comparaison entre la Religion et l'Observance, comme en témoigne la figure 35, semble révéler un meilleur résultat quand la religion est catholique. Cet élément nous paraît intéressant et sera développé plus loin dans notre recherche. Cependant, cette dépendance entre les variables n'est pas statistiquement prouvée. Le test de chi-deux montre qu'elles sont indépendantes.

Figure 35 - Graphique comparant la religion et l'observance



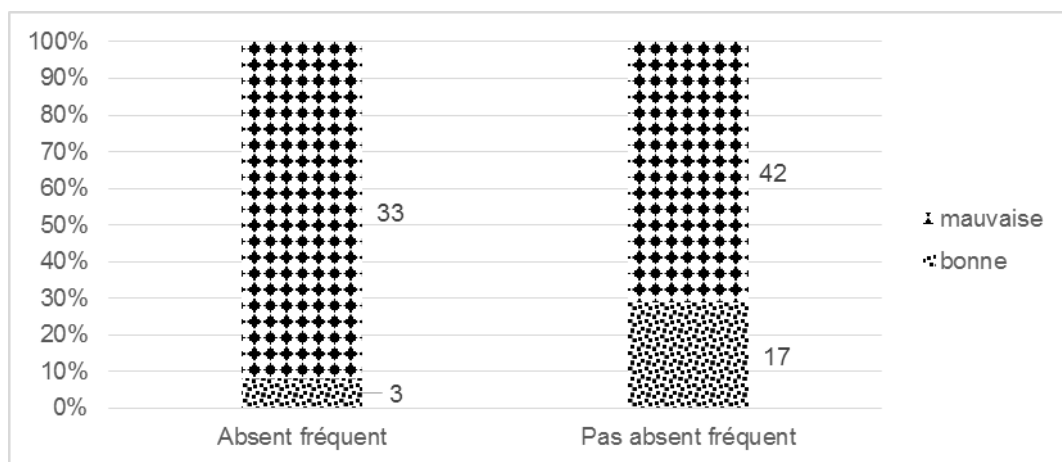
c) la scolarité : le niveau de scolarité peut avoir un rôle dans la perception que le patient aura de sa maladie, mais aussi dans la réussite du traitement. La plupart des études signalent que plus les années d'études ont été importantes plus la relation du patient avec son traitement est bonne. Dans notre recherche, il y a 30 (29,7%) patients avec moins de 8 années d'études, 28 (27,7%) avec plus de 8 années d'études, 42 (41,6%) avec plus de 12 années d'études et 1 patient (0,99%) avec l'information manquante. Quand on compare ces données avec l'observance de chaque patient on trouve, comme présenté dans la figure 36, les résultats qui corroborent d'autres études consacrées à ce même sujet. Le test de chi-deux confirme la relation entre les variables Années d'étude et l'Observance qui sont dépendantes et, par conséquent, plus le nombre d'années d'étude sera important meilleure sera l'observance du patient.

Figure 36 - Observance et niveau de scolarité



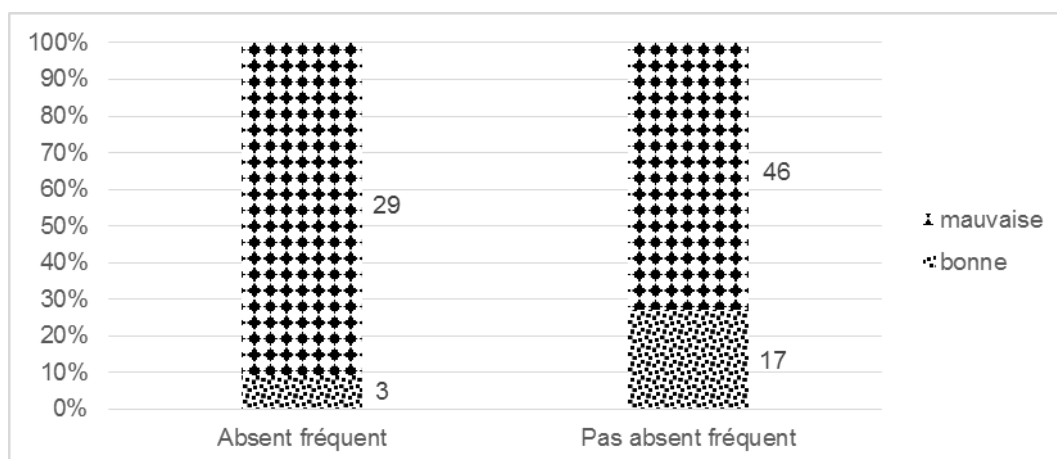
d) les absences au rendez-vous de soins : normalement le médecin signale dans le dossier médical quand le patient est absent. L'absence à un rendez-vous de soins médicaux compromet l'opportunité de l'échange entre le patient et le médecin. Cela implique le besoin d'une nouvelle prise de rendez-vous, ce qui n'est pas toujours facile dans cet hôpital. Cette situation peut avoir aussi comme conséquence le retard pour la prescription du TARV et l'arrêt temporaire de la médication, ce qui est déconseillé. Plus de 3 absences par an classe le patient dans la catégorie « absent fréquent ». Selon les dossiers médicaux, 41 (40,6%) patients étaient considérés comme absents fréquents avant 2012 et parmi eux 27 (26,7%) continue d'être considérés comme absents fréquents depuis 2012. Il y a, au total, 34 (33,7%) patients absents fréquents à partir de 2012 jusqu'à 2015. La figure 37 ci-dessous présente la relation entre les absences et l'observance avant 2012. Il est important de mentionner que les patients absents fréquents ont une plus mauvaise observance.

Figure 37 - Absences au rendez-vous de soins et observance avant 2012



La figure suivante (figure 38) montre la relation entre les absences et l'observance à partir de 2012. On observe que le graphique présente des éléments similaires à ceux que nous avons vus précédemment. Les personnes absentes fréquentes ont pour la plupart une mauvaise observance. Le test chi-deux confirme la dépendance entre les variables Observance et Absences fréquentes avant 2012 et Absences fréquentes à partir de 2012. Il y a donc une relation significative entre être un patient absent fréquent et avoir une mauvaise observance.

Figure 38 - Absences au rendez-vous de soins et observance à partir de 2012



Selon les informations trouvées dans les dossiers médicaux, les adolescents ont de vrais problèmes d'observance tout au long de leur histoire. Ils semblent dépourvus d'amour d'eux-mêmes. La séropositivité augmente les difficultés de construction identitaire inhérentes à l'adolescence. Il s'agit d'un préjudice psychologique important. Ces personnes sont fragilisées par une maladie stigmatisante. Certaines sont orphelines et n'acceptent pas bien leur statut (Morlat et al., 2015). Dans l'annexe 4 de cette thèse, nous présentons les commentaires qui concernent les jeunes adultes de notre échantillon, soit 12 patients qui ont de 18 à 26 ans et qui ont été infectés par voie mère-enfant.

Section III. La précarité et la citoyenneté

Sous ce titre sont présentées les informations inscrites dans le dossier médical comme le revenu familial, les problèmes financiers et la participation au système social de cette personne. L'objectif est de connaître la situation financière de cet échantillon de patients, ainsi que de repérer si les motifs financiers ont une influence sur l'observance de l'individu. Le tableau 22 ci-dessous présente un résumé sur les variables financières et leurs résultats dans les tests Chi-deux et Fisher. Ces tests visent à déterminer une corrélation entre la variable et l'observance du patient.

Tableau 22 - Variables étudiées et relation avec l'observance dans la catégorie Précarité et Citoyenneté

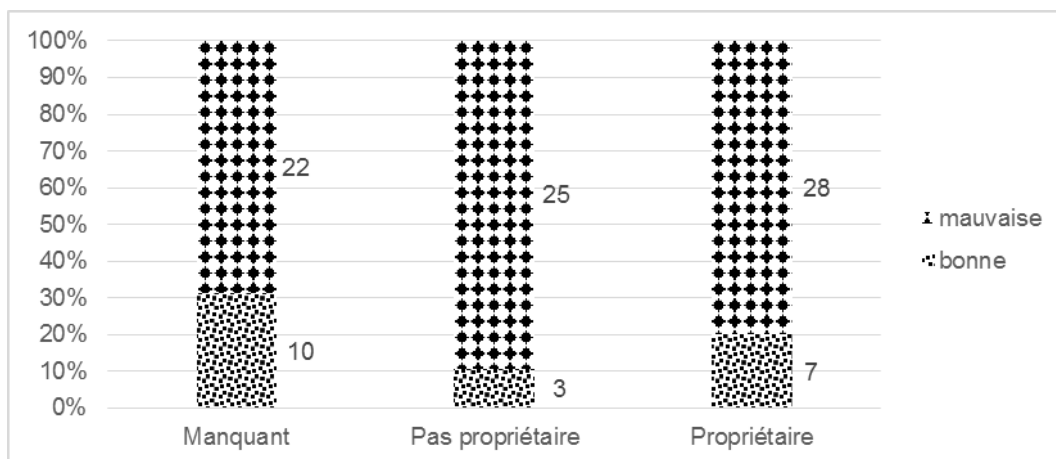
Variable étudiée dans l'univers de 101 patients du HUCFF	Corrélation significative		Test employé	Conclusion de corrélation
	Oui	Non		
Le logement		x	Chi-deux	La dépendance entre les variables n'est pas statistiquement prouvée. Si le patient n'est pas propriétaire, il n'y a aucun effet sur l'observance.
Le revenu familial	Il y a 48 (47,5%) patients qui vivent avec moins de 2 SMIC, 4 (3,96%) avec plus de 2 SMIC, 7 (6,9%) n'ont pas de revenu régulier.			
Les problèmes financiers		x	Chi-deux	Les problèmes financiers n'affectent pas l'observance.
La participation du système social		x	Chi-deux	Dépendre du système social n'a aucun effet sur l'observance.

Ici encore nous examinons successivement les différentes variables recensées dans le tableau.

a) Le logement : cette variable permet de connaître, partiellement, les conditions financières du patient, puisqu'on prend en compte l'engagement à payer le loyer tous les mois et le risque de perdre son logement dans le cas où la maladie s'aggrave. Il y a 36 (35,6%) patients qui se disent propriétaires, 32 (31,7%) qui ne sont pas propriétaires et pour 33 (32,7%) patients l'information est manquante dans le dossier médical. Toutefois, les informations concernant le patient qui n'est pas propriétaire de son logement n'apportent pas d'explications suffisamment précises. Suite à notre recherche, nous pouvons préciser que « pas propriétaire » peut correspondre à diverses situations : le patient est locataire ou ne paye pas le logement (parce qu'il s'agit d'un logement de famille non utilisé ou d'un logement payé par une autre personne) ; ou bien le patient habite avec sa famille qui le prend en charge.

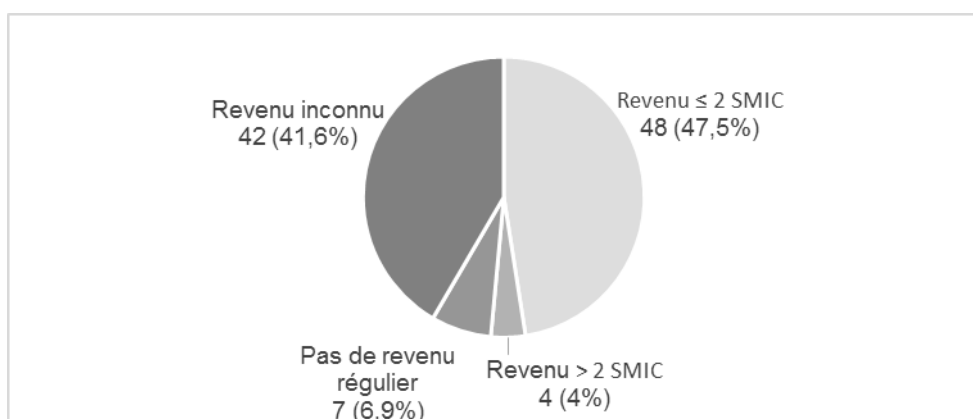
Au début de notre recherche, nous avons comme objectif de classer toutes les informations spécifiques. Mais les patients ne sont pas obligés de répondre à cette question dans le dossier médical, et quand ils y répondent, la réponse n'est pas toujours détaillée. Pour cette raison, les résultats de notre étude restent insuffisants pour mieux comprendre la précarité des patients. En outre, quand on compare la variable Logement avec la variable Observance, selon la figure 39, la plupart des patients qui ne sont pas propriétaires ont une mauvaise observance. Mais le test de chi-deux révèle que ces deux variables sont indépendantes, c'est-à-dire, la corrélation entre eux est occasionnelle.

Figure 39 - Logement et observance



b) Le revenu familial : cette information est utile pour connaître la situation financière du patient de notre échantillon. Selon la figure 40, il y a 48 (47,5%) patients qui vivent avec moins de 2 SMIC, 4 (3,96%) avec plus de 2 SMIC, 7 (6,9%) n'ont pas de revenu régulier, et 42 (41,6%) dossiers n'ont pas d'informations. Quand on compare l'information sur le logement, parmi les 32 patients non propriétaires de leurs logements, 21 (20,8%) patients vivant avec moins de 2 SMIC, 3 (2,97%) n'ont pas de revenu régulier, et pour 7 (6,9%) nous n'avons pas d'informations.

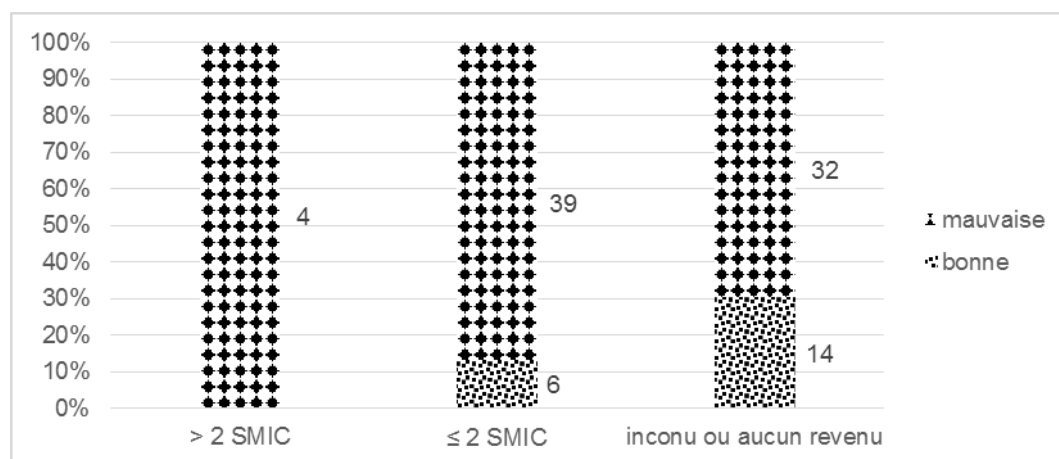
Figure 40 – Graphique par secteur pour les revenus



Cette variable peut aussi avoir une corrélation avec la variable observance et comme le montre la figure 41, cette correspondance semble inversée puisque les patients qui disposent d'un revenu plus confortable (supérieur à 2 SMIC) ont une mauvaise

observance. Les patients qui ont donc théoriquement moins de problèmes financiers et, qui peuvent plus facilement se plier au traitement, ne le font pas.

Figure 41 - Revenu et l'observance



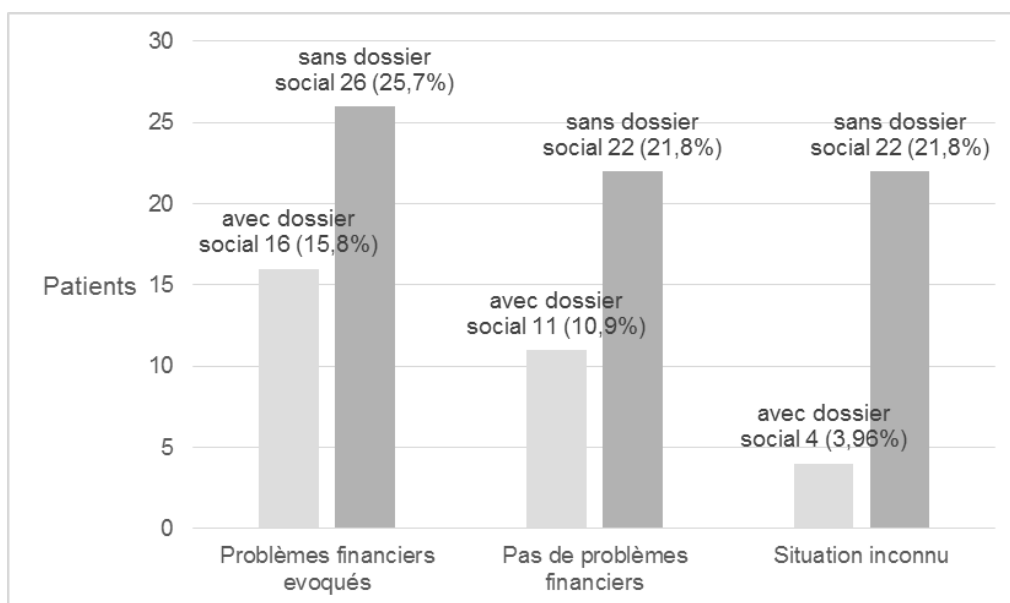
c) Les problèmes financiers : selon le dossier médical, 42 (41,6%) personnes ont eu au moins une fois dans leur vie des problèmes financiers signalés par le médecin au moment d'un rendez-vous de soins. Dans ce cas, seulement 18 (17,8%) personnes ont été prises en charge par le système social. Si on l'associe à l'information sur le revenu, selon le tableau 23, 6 (5,9%) patients n'ont pas de revenu régulier, 25 (24,8%) personnes vivent avec un revenu \leq 2 SMIC, et 10 (9,9%) dossiers n'ont pas d'informations.

Tableau 23 – Revenu et problèmes financiers

	Problèmes signalés		Pas de problèmes		Situation inconnue		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Pas de revenu régulier	6	5,9	1	0,99	-	-	7	6,9
Revenu \leq 2 SMIC	25	24,8	13	12,9	10	9,9	48	47,5
Plus de 2 SMIC	1	0,99	3	2,97	-	-	4	3,96
Revenu inconnu	10	9,9	16	15,8	16	15,8	42	41,6
Total	42	41,6	33	32,7	26	25,7	101	100

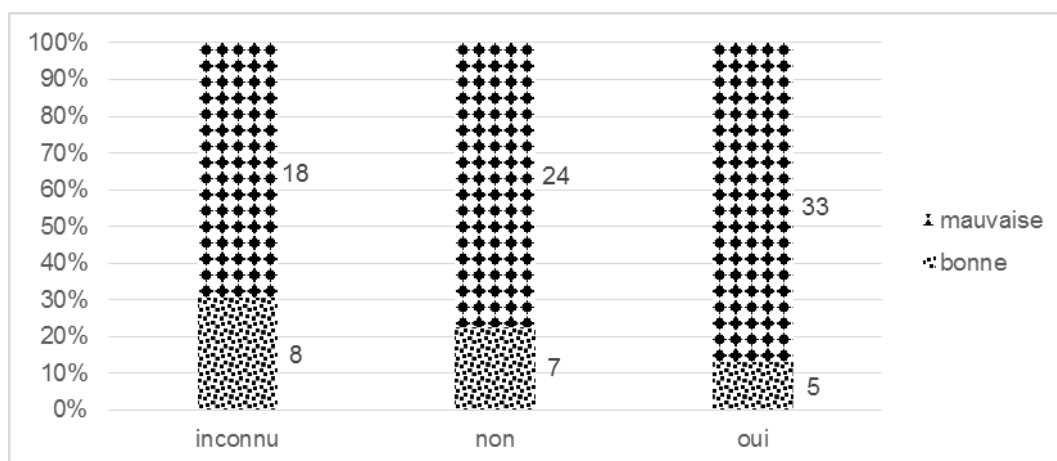
Cette variable peut aussi être croisée avec l'information d'existence d'un dossier social attaché au dossier médical. Cela signifie que le patient est ou a été suivi par un assistant du service social. Il est important d'avoir un suivi spécialisé quand le patient en a besoin. Il sera en effet assisté par un professionnel qualifié à fournir des informations qui peuvent être très utiles lorsque l'on rencontre des difficultés financières. Nonobstant, il y a seulement 16 (15,8%) patients qui ont un dossier social parmi les 42 personnes ayant des problèmes financiers. La figure 42, ci-dessous, présente cette relation.

Figure 42 – Problèmes financiers et dossier social



Les problèmes financiers peuvent handicaper les patients sous traitement et compromettre leur observance. La figure 43 ci-dessous montre cette corrélation : la présence d'un problème financier semble avoir une influence sur l'observance. Malgré cette propension, le test de Chi-deux rejette cette corrélation. Donc, les problèmes financiers n'affectent pas l'observance du patient.

Figure 43 - Problèmes financiers et observance



d) La participation du système social : quand le patient est pris en charge par le système social à un moment donné de sa vie ou pour une durée indéterminée, il reçoit un salaire garanti ou un salaire de subsistance décent ou encore une pension. Dans ce cas, il y a 37 (36,6%) personnes prises en charge par le système social, dont selon l’item « a », 14 (13,9%) ne sont pas propriétaires de leurs logements. D’autre part, il y a 50 (49,5%) personnes qui ne sont pas prises en charge par le système social, et pour 14 (13,9%) dossiers, l’information est inconnue. Le tableau 24 présente l’usage du système social et les tranches d’âge. La recherche d’une corrélation est ici pertinente afin de séparer les personnes qui ont le droit à une pension en relation à l’âge ou aux cotisations. L’infection par le VIH n’a donc pas de relation avec la prise en charge par le système social. Dans ce cas, au Brésil la pension est possible vers 50 ans²¹³, mais les patients de 18 à 49 ans peuvent être aussi garantis par le système social en cas de VIH. De ce fait, dans cet intervalle d’âge, il y a 15 personnes prises en charge contre 30 qui ne le sont pas. Étant donné que l’intention n’est pas d’accorder un salaire garanti à tous les porteurs du VIH mais seulement en cas de nécessité. Quand on considère un échantillon de patients sous traitement de 3^{ème} ligne avec le profil social que nous venons de décrire, il est de toute évidence que certaines personnes en difficulté sont exclues du système social. On peut noter que parmi les patients ayant des problèmes financiers, 20 ne bénéficient d’aucune aide sociale.

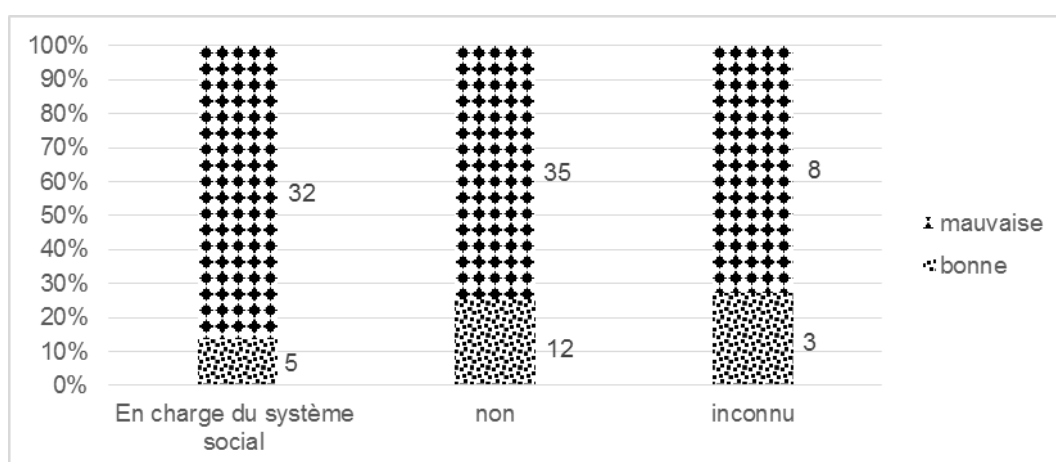
²¹³ La pension au Brésil a changé plusieurs fois au cours des 20 dernières années. Le type de pension dépend de l’année où a été faite la demande et de la profession exercée par la personne. Par exemple, un employé d’Etat peut demander sa pension après 20 ans de cotisation.

Tableau 24 – Participation du système social X les tranches d'âge

	Prise en charge		Pas de prise en charge		Situation inconnue		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
18-26 ans	3	2,97	8	7,9	1	0,99	12	11,9
26-34 ans	2	1,98	4	3,96	1	0,99	7	6,93
34-42 ans	3	2,97	8	7,9	3	2,97	14	13,9
42-50 ans	7	6,93	10	9,9	1	0,99	18	17,8
50-58 ans	11	10,9	15	14,9	7	6,93	33	32,7
58-66 ans	6	5,9	4	3,96	-	-	10	9,9
66-74 ans	4	3,96	1	0,99	-	-	5	4,95
74-82 ans	1	0,99	-	-	1	0,99	2	1,98
Total	37	36,6	50	49,5	14	13,9	101	100

Quand cette variable est associée à l'observance, elle donne une corrélation non attendue comme le montre la figure 44 : les personnes, prises en charge par le système social qui les assure de pouvoir suivre le traitement, ont pour la plupart une mauvaise observance. Le test de Chi-deux conclut que les variables Prise en charge du système social et Observance n'ont pas de dépendance, donc la corrélation est occasionnelle.

Figure 44 - Observance et participation du système social



Section IV. Les caractéristiques cliniques

Sous ce titre sont présentées les informations cliniques déclarées dans le dossier médical : les années vécues avec le VIH, comment la personne a découvert sa maladie, si elle sait comme elle a été contaminée, et s'il y a eu une transmission mère-enfant. Sont également exposées les informations sur la présence de problèmes psychologiques, la présence d'une maladie chronique avant le VIH, la présence de maladies opportunistes ou l'hépatite B/C, le traitement en usage, le type d'échec thérapeutique, la charge virale et les taux de CD4. L'objectif de cette section est de connaître l'état de santé actuel du patient, d'avoir un aperçu de sa santé et du contexte lors de la découverte du VIH. Les informations sur les dépendances au tabac, à l'alcool ou à la drogue et sur le premier traitement antirétroviral du patient seront présentées dans l'annexe.

Le tableau 25 ci-dessous présente un résumé sur les variables du profil des caractéristiques cliniques et leurs résultats selon les tests Chi-deux ou Fisher. Ces tests visent à déterminer une corrélation entre la variable et l'observance du patient.

Tableau 25 - Variables étudiées et relation avec l'observance dans la catégorie des caractéristiques cliniques

Variable étudiée dans l'univers de 101 patients du HUCFF	Corrélation significative		Test employé	Conclusion de corrélation
	Oui	Non		
Les années vécues avec le VIH	x		Fisher	Plus le patient est ancien, plus grande est la probabilité d'une mauvaise observance.
La découverte de la maladie	La majorité des individus, soit 53 (52,5%) patients ont découvert la maladie à partir des symptômes et/ou d'une maladie préexistante et 21 (20,8%) ont suspecté leur séropositivité lorsqu'ils ont découvert qu'une autre personne a été diagnostiquée par le VIH.			
La contamination par le VIH	57 (56,4%) personnes ont été contaminées par voie sexuelle, 4 (3,96%) par transfusion sanguine, 14 (13,9%) par transmission mère-enfant et 25 (24,8%) personnes ne connaissent pas le mode de transmission.			
La transmission mère-enfant	8 (7,9%) personnes participant à cette recherche ont transmis le VIH à leur enfant			
Les problèmes psychologiques	x		Chi-deux	La personne avec des problèmes psychologiques tend à suivre le TARV moins correctement que la personne sans ce type de problème.
Une maladie chronique avant le VIH	x		Fisher	On peut affirmer que la présence d'une maladie chronique avant le VIH favorise la bonne observance.
Les infections opportunistes	Il y a 87 (86%) patients qui ont été victimes d'une ou plusieurs infections opportunistes, parmi eux 32 (31,7%) sont considérés comme des patients absents fréquents.			
Les hépatites B ou C	9 (8,9%) patients sont porteurs de l'hépatite B. Cependant 5 (4,95%) patients sont guéris et 6 (5,94%) patients sont porteurs de l'hépatite C.			
Le traitement antirétroviral en usage	54 (53,5%) patients utilisent une combinaison à base de Darunavir et Raltegravir, 23 (22,8%) prennent le Raltegravir et 11 (10,9%) sont traités avec Darunavir, Raltegravir et Etravirine. Il n'y a pas de corrélation entre les médicaments utilisés et l'observance.			
Le type d'échec thérapeutique	Il y a 75 (74,3%) patients qui ont changé leur traitement pour la 3 ^{ème} ligne en raison d'échec virologique et/ou d'échec immunologique, et parmi eux, 19 (18,8%) patients à cause de réactions indésirables graves, de contre-indications et/ou d'interactions médicamenteuses.			
La charge virale	Il y a 71 (70,3%) patients indétectables ou <50 copies/mm ³ au moment de l'étude.			
Le taux de CD4	Il y a 59 patients (58,4%) avec plus de 500 cellules/mm ³ , 27 patients (26,7%) avec 200 à 499 cellules/mm ³ et 15 patients (14,9%) dans une situation plus inquiétante avec moins de 200 cellules/mm ³ .			
La dépendance au tabac		x	Fisher	Être fumeur n'a aucun effet sur l'observance statistiquement prouvée.
La dépendance à l'alcool		x	Fisher	Être alcoolique n'a aucun effet sur l'observance statistiquement prouvée.
La dépendance à la drogue		x	Fisher	Avoir des problèmes avec la drogue n'a aucun effet sur l'observance statistiquement prouvée.
Le premier traitement	Il y a 80 (79,2%) patients qui ont commencé le traitement par l'AZT (associé ou pas).			

L'examen plus précis des différentes variables recensées permet d'apporter les précisions suivantes :

a) Les années vécues avec le VIH : cette variable est très importante puisque le virus a la possibilité de muter avec le temps. Si le traitement antirétroviral est pris pendant plusieurs années, il est probable que l'on relèvera chez le patient des mutations virales.

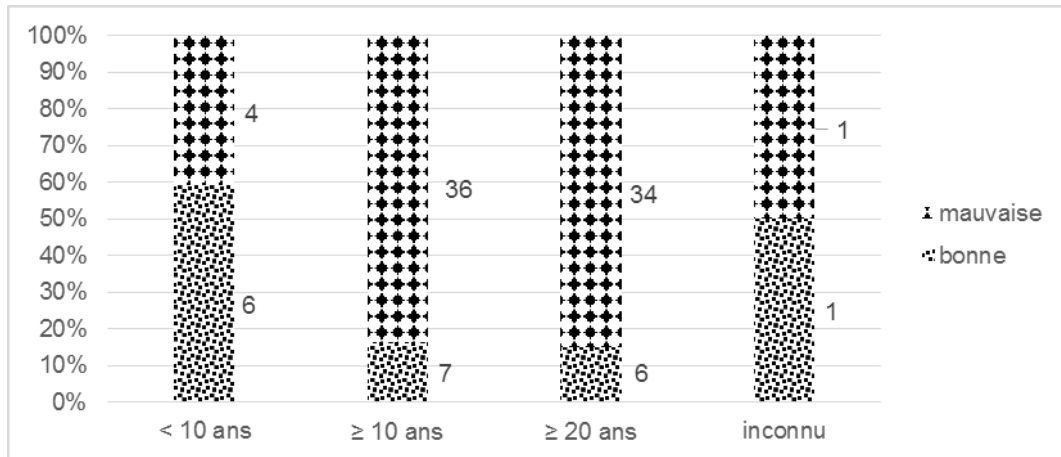
Il sera donc nécessaire de passer à une nouvelle génération de médicaments. Selon les dossiers, 41 (40,6%) patients ont été diagnostiqués il y a au moins 20 ans, 47 (46,5%) il y a au moins 10 ans et 11 (10,89%) il y a moins de 10 ans. Le tableau 26 montre respectivement les tranches d'âge et les années vécues avec le VIH. Il est important de relever que 11 patients ont été diagnostiqués il y a au moins 20 ans et ont moins de 42 ans. Autrement dit, ils sont porteurs du VIH depuis plusieurs années, et sont déjà sous traitement de 3^{ème} ligne. Et probablement ont-ils encore plusieurs années à vivre. Ces patients sont dans une situation de grande vulnérabilité, car la possibilité d'une mutation virale est forte. Le besoin de nouveaux médicaments est donc une réalité.

Tableau 26 – L'âge des personnes vivant avec le VIH

	≥ 20 ans		≥ 10 ans		< 10 ans		Inconnu	
	N	%	N	%	N	%	N	%
18-26 ans	7	6,93	5	4,95	-	-	-	-
26-34 ans	2	1,98	2	1,98	3	2,97	-	-
34-42 ans	2	1,98	10	9,9	2	1,98	-	-
42-50 ans	10	9,9	7	6,93	1	0,99	-	-
50-58 ans	15	14,9	16	15,8	1	0,99	1	0,99
58-66 ans	4	3,96	5	4,95	1	0,99	-	-
66-74 ans	1	0,99	1	0,99	2	1,98	1	0,99
74-82 ans	-	-	1	0,99	1	0,99	-	-
Total	41	40,6	47	46,5	11	10,89	2	1,98

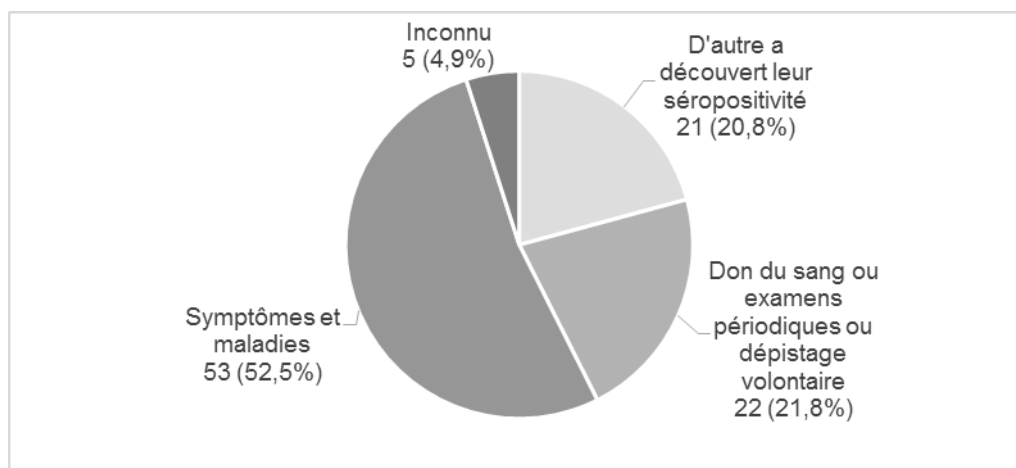
Parmi les 41 patients qui ont été diagnostiqués il y a au moins 20 ans, 29 (28,7%) sont suivis par l'hôpital qui accueille notre étude. Un lien affectif s'est établi entre le personnel médical et le patient qui est resté fidèle. La figure 45 présente la corrélation entre l'observance et le temps vécu avec le VIH. À première vue, il semble y avoir une dépendance lorsque l'on observe une mauvaise observance chez un ancien patient. Le test de Fisher confirme cette supposition : ainsi plus l'ancienneté du patient se confirme plus grande est la probabilité d'avoir une mauvaise observance.

Figure 45 - Temps de vie avec le VIH et l'observance



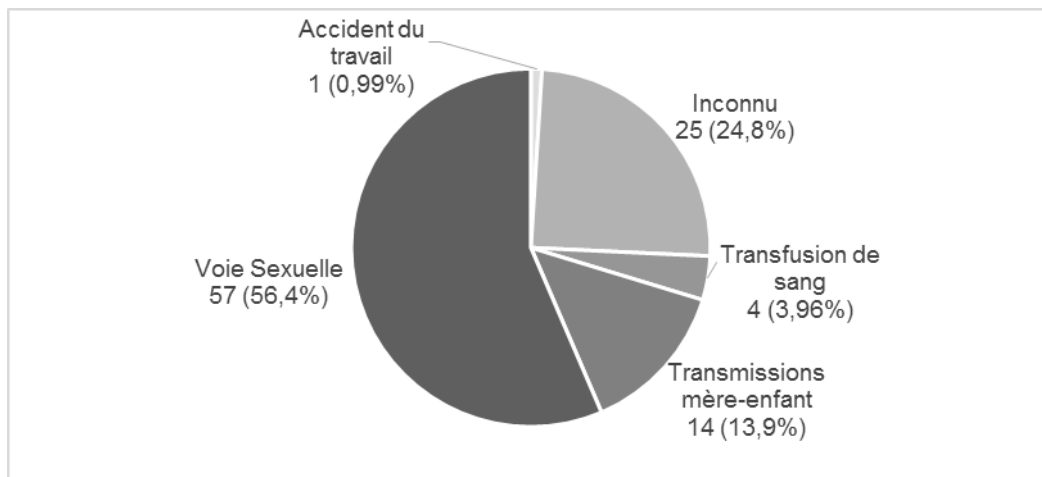
b) La découverte de la maladie : La meilleure façon de découvrir sa séropositivité est par le dépistage du sang (volontaire, par examens ou par le don), vu que l'on peut découvrir le virus avant la manifestation des symptômes, avant que le virus ne soit renforcé (haute charge virale) et que le système immunitaire ne soit déjà affaibli (taux de CD4 bas). Malheureusement, la figure 46 montre que seules 22 (21,8%) personnes de notre échantillon l'ont découvert lors d'un don du sang, par des examens périodiques ou un dépistage volontaire. La plupart des individus, soit 53 (52,5%) patients l'ont découvert suite à des symptômes et/ou maladies, et 21 (20,8%) ont suspecté leur séropositivité lorsqu'ils ont découvert qu'une autre personne a été diagnostiquée par le VIH. Dans 5 (4,95%) dossiers médicaux, l'information est manquante.

Figure 46 - Découverte de la maladie



c) La contamination par le VIH : le VIH se transmet à travers des rapports sexuels non protégés, les échanges sanguins (soit par partage de matériel d'injection, piqûre accidentelle ou transfusion de sang non-testée - au Brésil avant 1993) et par la transmission de la mère à l'enfant pendant la grossesse ou l'allaitement. Selon la figure 47, 57 (56,4%) personnes ont été contaminées par voie sexuelle, 4 (3,96%) par transfusion de sang, 14 (13,9%) dans la transmission mère-enfant, 1 (0,99%) lors d'un accident de travail, et 25 (24,8%) personnes ne connaissent pas le mode de transmission.

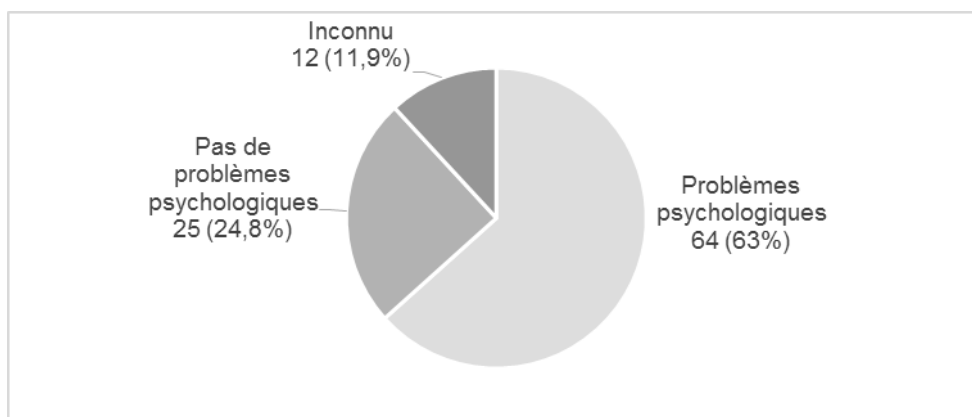
Figure 47 - Mode de transmission



d) La transmission mère-enfant : le TARV assure que la mère ne transmet pas le virus VIH à son enfant. Mais, malheureusement, quand le traitement n'est pas suivi correctement l'enfant peut être en contact avec le virus, et ainsi être contaminé. Dans notre travail, nous exposons les données de transmission de la maladie par voie mère-enfant. Cependant, l'échantillon analyse autant les hommes que les femmes. Ainsi, on remarque que 8 (7,9%) personnes participant à cette recherche ont transmis le VIH à leur enfant, même pendant le TARV, c'est-à-dire qu'il n'y a pas eu un suivi adéquat. 79 (78,2%) patients n'ont pas transmis le virus à leur enfant, et pour 14 (13,9%) personnes il n'y a pas d'informations dans le dossier.

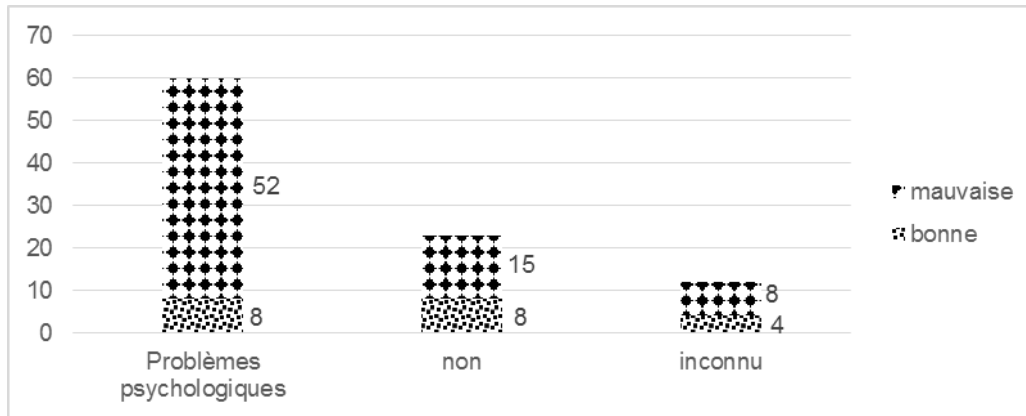
e) Les problèmes psychologiques : la personne porteuse du VIH peut souffrir de discrimination de la part de la famille, des amis, au travail, et malheureusement sa vie quotidienne change beaucoup. Les événements discriminatoires renforcent la stigmatisation des personnes séropositives contribuant à marginaliser des individus, du seul fait de leur maladie. Les conséquences peuvent être dramatiques : des problèmes psychologiques, l'isolement complet et même le suicide. Pourtant, la détection et l'investigation de ce type de problème est nécessaire pour le bien-être du patient. Dans cette recherche, 64 (63%) personnes ont eu, au moins une fois dans leur vie, des problèmes psychologiques signalés par le médecin au moment d'un rendez-vous de soins. Parmi eux, seulement 15 (14,9%) personnes ont été suivies à l'hôpital par un psychologue. La figure 48 expose encore que 25 (24,8%) personnes n'ont pas de problèmes psychologiques, et pour 12 (11,9%) dossiers, l'information est manquante.

Figure 48 - Problèmes psychologiques chez les patients observés



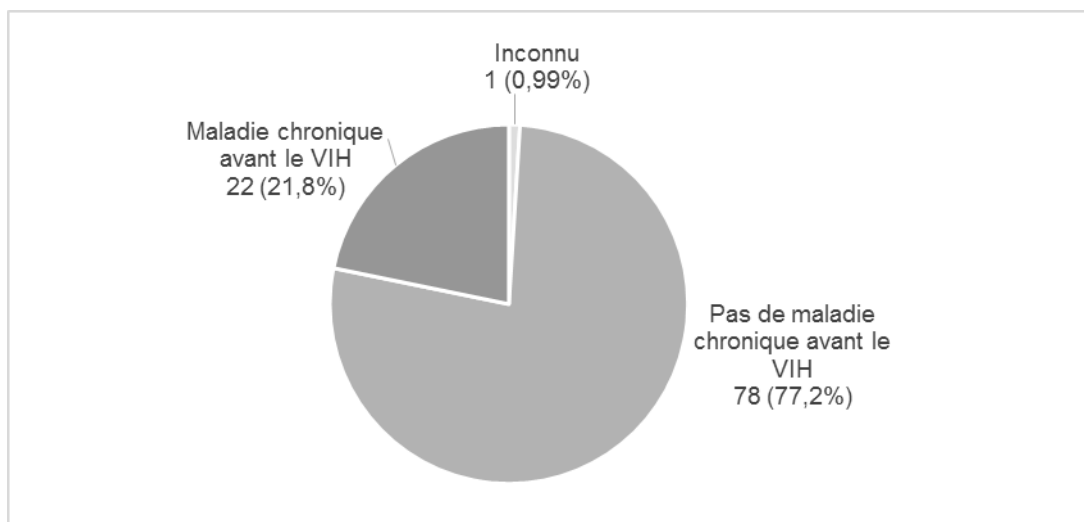
La figure 49 montrant la corrélation entre l'observance et la présence des problèmes psychologiques, fait remarquer que les personnes avec ces problèmes tendent à avoir une mauvaise observance. Après le test de Chi-deux ce facteur de risque est confirmé. La personne souffrant de problèmes psychologiques tend à suivre moins bien le TARV qu'une personne sans ces problèmes.

Figure 49 - Observance et problèmes psychologiques



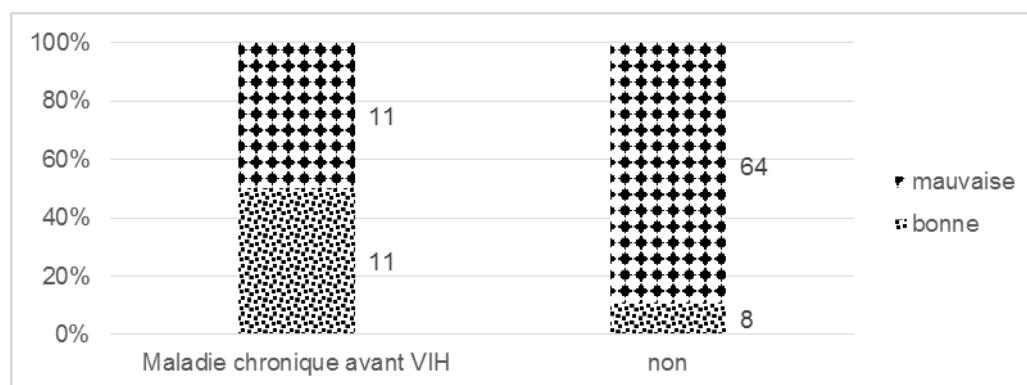
f) Une maladie chronique avant le VIH : connaître cette variable permet d’avoir deux notions. En premier lieu, la présence d’une ou plusieurs maladies chroniques avant le VIH peut compliquer l’introduction du TARV, et ce contexte peut conditionner le traitement de 3^{ème} ligne. En deuxième lieu, la routine quotidienne d’une personne avec une maladie chronique peut déterminer un programme des heures pour la prise de médicaments, ce qui peut faciliter l’incorporation des ARV et la prise de doses correctement. Dès lors, notre recherche montre que 22 (21,8%) personnes ont notifié au spécialiste des infections l’existence d’une maladie chronique avant l’infection par le VIH. Selon les dossiers médicaux, les maladies les plus fréquentes sont les suivantes : l’hypertension artérielle, l’épilepsie, l’asthme et le myome. La figure 50 présente la proportion de patients avec une maladie chronique ou pas tandis que la figure 51 compare l’existence d’une maladie chronique et l’observance de cet échantillon.

Figure 50 - Maladie chronique avant le VIH



En consultant la figure 51, ci-dessous, il apparaît que l'existence d'une maladie chronique contribue à une bonne observance. Un test de Fisher confirme la dépendance entre ces variables, ce qui nous permet d'affirmer que la présence d'une maladie chronique avant le VIH favorise une bonne observance.

Figure 51 - Observance et maladie chronique avant le VIH



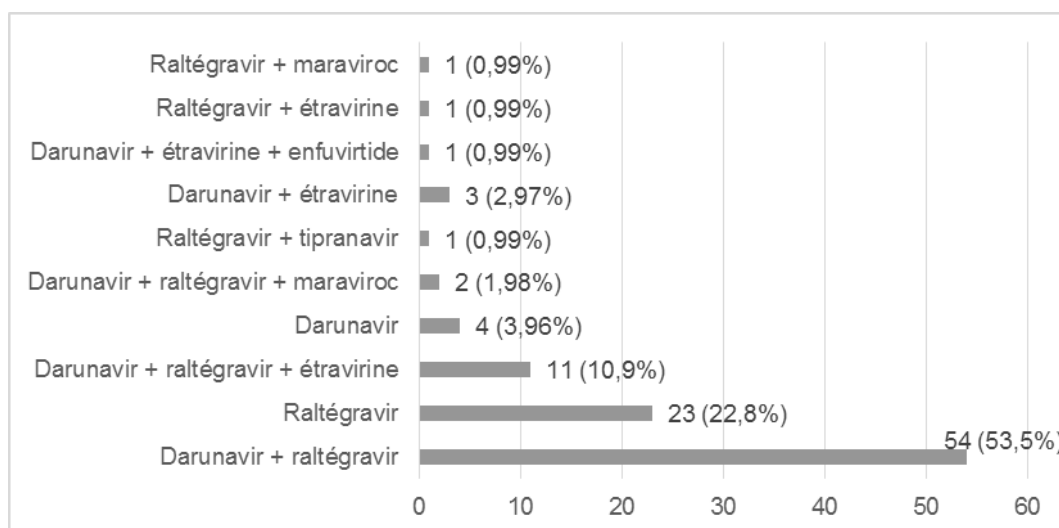
g) Les infections opportunistes : les maladies opportunistes sont fréquentes chez le patient porteur du VIH. Elles sont souvent provoquées par des agents infectieux. On considère comme infection opportuniste les maladies suivantes : pneumocystose, toxoplasmose, tuberculose, mycobacterium, cytomégalovirus (CMV), cryptococcose, infections à candida, leishmaniose, mycoses endémiques, parasitoses intestinales, infections à herpes, infections sexuellement transmissibles (syphilis, condylomes, gonocoques) et leuco-encéphalite multifocale progressive (Yeni, 2010). Selon les dossiers médicaux, il y a 87 (86%) patients qui ont été victimes d'une ou plusieurs infections opportunistes. Parmi eux, 32 (31,7%) sont des patients dits absents fréquents. En ce qui concerne la coïnfection VIH-tuberculose, elle a touché 46 (45,5%) des patients.

h) Les hépatites B ou C : les hépatites ne font pas partie de l'ensemble des maladies considérées comme opportunistes, parce qu'elles ne sont pas provoquées par des agents infectieux. Les hépatites sont des virus, et les types B et C peuvent être transmis par le sang et par voie sexuelle. Les coïnfections VIH-hépatites sont reconnues comme des facteurs à risque contribuant à une baisse de la qualité de vie et à l'introduction d'un traitement plus complexe. Un patient atteint d'hépatite peut

observer une progression du Sida plus rapide, vu que l'hépatite fragilise le foie, cet organe étant responsable dans la plupart des métabolisations des médicaments. L'hépatite augmente donc la sévérité du statut clinique. Il y a 15 (14,9%) patients porteurs d'hépatites. 9 (8,9%) patients sont porteurs de l'hépatite B, dont 5 (4,95%) patients sont guéris. On constate aussi que 6 (5,94%) patients sont porteurs de l'hépatite C. Dans cet échantillon, il n'y a pas de patients porteurs des deux hépatites (B et C).

i) Le TARV en usage : en ce qui concerne le traitement antirétroviral de 3^{ème} ligne, on observe, selon la figure 52, que la plupart des patients, 54 personnes (53,5%), utilisent une combinaison thérapeutique à base de : Darunavir + Raltegravir. On note que 23 (22,8%) prennent Raltegravir, et 11 patients (10,9%) sont traités avec Darunavir + Raltegravir + Etravirine.

Figure 52 – Antirétroviraux de 3^{ème} ligne distribués aux patients de l'échantillon



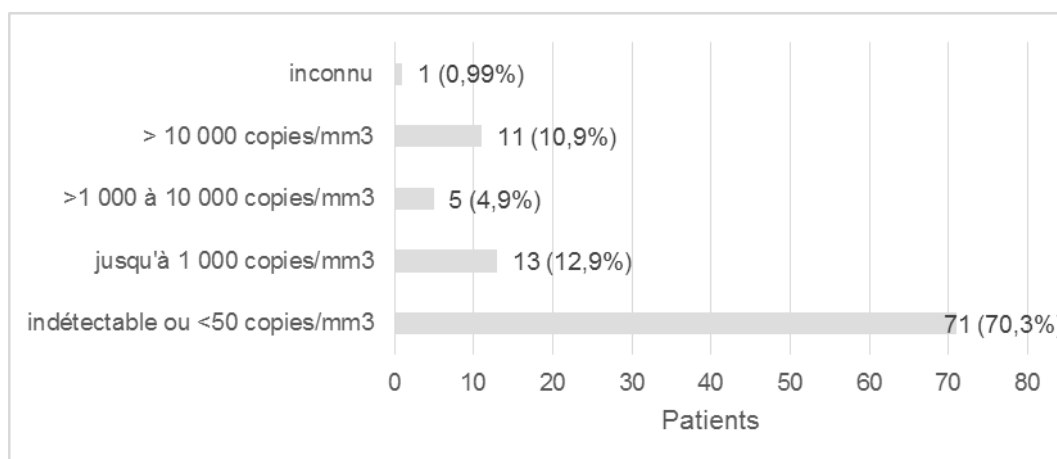
Un test de Fisher est réalisé pour savoir s'il y a une corrélation entre les médicaments et l'observance, dans le but de définir si un médicament peut stimuler ou compliquer l'observance. En fin de compte, les tests comprenant toutes les options de cette recherche tirent la conclusion suivante : il n'y a pas de relation de dépendance avec l'observance.

j) Le type d'échec thérapeutique : chez des patients dits complexes, c'est-à-dire des patients ayant d'autres maladies associées ou avec des séquelles du Sida, il y a de fortes probabilités qu'ils devront changer de traitements pour se tourner vers une ligne

plus récente. A ce propos, deux raisons sont à retenir : 1) les causes d'échec virologique et/ou l'échec immunologique et 2) les arguments sur la réaction indésirable grave, les contre-indications et les interactions médicamenteuses. De ce fait, il y a 75 (74,3%) patients qui ont changé pour la 3^{ème} ligne en raison d'un échec virologique et/ou d'un échec immunologique, et 19 (18,8%) patients à cause de réactions indésirables graves, de contre-indications et/ou d'interactions médicamenteuses. Enfin, 7 (6,9%) patients pour des raisons inconnues.

k) La charge virale : cette variable est donnée lors d'un examen du sang, et définit le nombre de copies du virus dans un volume de sang donné. Cette mesure est également utile pour évaluer l'état général du patient. La charge virale disponible dans le dossier médical est la dernière mesurée. Selon la figure 53, il y a 71 (70,3%) patients indétectables ou <50 copies/mm³ au moment de l'étude.

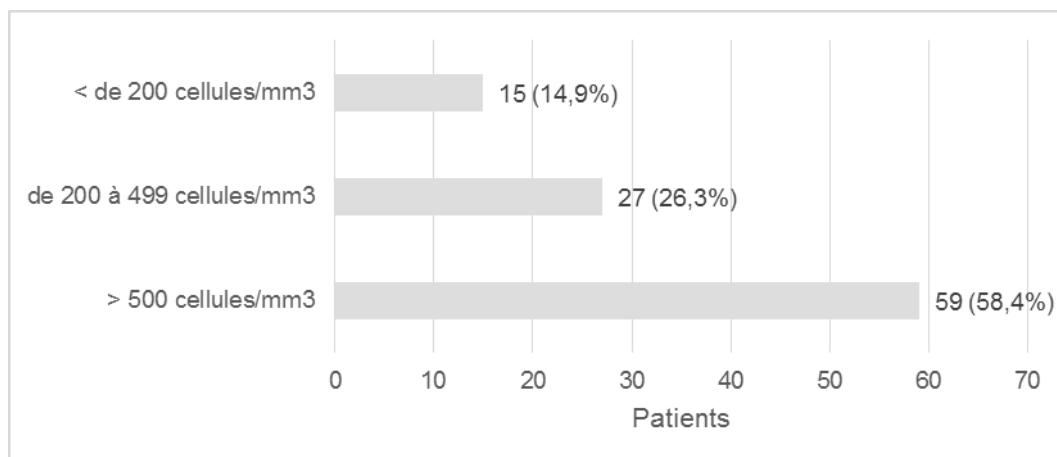
Figure 53 – Charge virale et nombre de patients de l'échantillon



l) Le taux de CD4 : ce paramètre est donné lors d'un examen sanguin, et indique le nombre de cellules CD4 dans un volume de sang donné. Les lymphocytes T CD4, aussi appelés « T helper » sont responsables de la réponse immunitaire, notamment du mécanisme de défense de l'organisme contre les microorganismes. Le virus VIH détruit les cellules CD4, affaiblissant progressivement le système immunitaire. Le control du niveau de ces cellules est donc nécessaire pour éviter la rechute du patient. Dans cette recherche, les patients sont classés dans trois groupes selon leur statut immunologique. Ainsi, la figure 54 montre qu'il y a 59 patients (58,4%) avec plus de 500 cellules/mm³. Un deuxième groupe avec 27 patients (26,7%) de 200 à 499

cellules/mm³ et 15 patients (14,9%) dans une phase plus inquiétante, avec moins de 200 cellules/mm³.

Figure 54 – Cellules CD4 et nombre de patients de l'échantillon



Section V. Enseignements complémentaires provenant des interviews conduits auprès des professionnels de santé

Nous présentons ici des enseignements tirés des interviews effectués auprès des professionnels de santé qui travaillent dans l'HUCFF. L'objectif des interviews est de savoir de quelle façon les patients sont assistés à l'HUCFF, mais aussi de connaître les points de vue des professionnels sur l'histoire de l'hôpital et sur les patients d'une manière générale. Les professionnels de santé ne connaissent pas les données présentées dans notre recherche. Toute ressemblance entre leurs opinions et notre étude tient donc du hasard. Les quatre professionnels qui ont été choisis ont plus de 10 ans d'expérience au sein de l'hôpital. La première question concernait l'évaluation de leurs années de travail aux côtés des patients porteurs du VIH. La seconde portait sur l'histoire du Sida dans l'HUCFF. La dernière avait trait à l'évaluation de la mauvaise observance, sa cause et les solutions possibles. Les informations inédites sont présentées à la suite.

Le psychologue qui travaille avec les patients porteurs du VIH affirme que dans les années 1990, l'HUCFF était un des rares services médicaux brésiliens à accueillir des professionnels disposés à affronter l'épidémie, même sans bien savoir comment et avec des moyens limités. À cette époque, il travaillait déjà à l'HUCFF. Il s'est distingué de ses collègues car il n'avait pas peur de la maladie. La plupart des gens, y compris les professionnels de santé avaient peur d'être contaminés. Dans ce contexte, il a reçu une formation internationale pour mieux comprendre la maladie et mieux exercer son métier. Il précise qu'à cette époque, il était difficile d'apporter un accompagnement psychologique, vu qu'il n'y avait pas de traitements efficaces. La découverte du VIH était encore perçue comme une sentence de mort pour la personne contaminée. Aujourd'hui, la situation a beaucoup changé : il y a plusieurs options de TARV et la connaissance de la maladie s'est généralisée. Il y a environ 30 ans, ce professionnel de santé a travaillé à temps plein dans le DMIP. Il pense que la mauvaise observance pourrait être contenue si le personnel professionnel était plus important, ce qui pourrait par la même occasion favoriser un suivi médical multidisciplinaire. Le rendez-vous de soin psychologique est assuré si le patient en fait la demande mais aussi lors d'une admission au DMIP. Des résidents-étudiants en psychologie font des stages dans ce département, mais ne sont pas rattachés au DMIP. Ils sont donc amenés à travailler dans différents secteurs de l'HUCFF.

Pendant l'interview, ce professionnel précise que l'observance n'est pas toujours respectée, et que conformément à son expertise, les personnes âgées contaminées par le VIH n'ont pas de problème habituellement pour suivre correctement le traitement. Selon lui, les personnes âgées n'ont pas autant de préjugés que les jeunes. En général, ils suivent déjà d'autres traitements médicaux. Ils sont donc habitués à prendre au quotidien des médicaments. Autre information intéressante donnée par le psychologue : il détaille une situation récurrente, celle de la rechute et de la réapparition des symptômes à cause de l'interruption du TARV, interruption survenant après les conseils d'un pasteur ou d'un conseiller spirituel qui promet la guérison.

La pharmacie de l'HUCFF est pourvue d'un pharmacien responsable des patients sous TARV. Ce professionnel ne fait pas partie exclusivement de ce service ; il se consacre aussi à d'autres groupes de patients (maladies rares, patients avec tuberculose entre autres). Son activité relève principalement de l'administration et de la gestion. Ce pharmacien travaille à temps partiel à l'HUCFF et participe rarement aux activités organisées par le DMIP (quelques-unes par an). Le suivi pharmaceutique est, dans des cas exceptionnels, enclenché à partir de la demande du patient, et les rendez-vous de soins pharmaceutiques sont presque inexistants. Cependant, quand la pharmacie reçoit un résident-étudiant (pas tous les ans), cette personne a normalement la responsabilité de prévoir quelques rendez-vous de soins pharmaceutiques et de participer aux activités du DMIP renforçant ainsi la coopération entre les deux services.

Comme nous l'avons expliqué au début de ce chapitre, il existe un système de contrôle logistique, le SICLOM, qui permet aussi l'élaboration de rapports sur les patients par médicament, par mois, et aussi pour les patients « perdus de vue ». Cet outil n'est pas toujours utilisé du fait de l'absence d'une routine quotidienne. Toutefois, le pharmacien gère de temps en temps ce type de rapport dans le but de tenir le médecin informé, et d'essayer de contacter le patient afin de le faire revenir à l'HUCFF. A propos de la recherche active du patient « perdu de vue », le pharmacien révèle dans certains cas des dissensions entre ses déclarations et celles du médecin, car le patient affirme avoir une bonne observance et continuer à venir aux rendez-vous de soins. Cette situation de « perdu de vue » pour la recherche de médicaments peut continuer pendant plusieurs mois jusqu'à ce que les examens de sang donnent des résultats divergents qui infirment le discours du patient. Le médecin prend alors conscience des contradictions de cette situation.

L'assistant de service social décrit que son groupe de travail se compose de 2 professionnels travaillant à temps plein. Ils ont en charge 3 étages de l'HUCFF, et ne travaillent pas exclusivement pour le DMIP. On compte aussi 4 résidents-étudiants qui se relaient d'un secteur à l'autre. Pendant leur temps de service, ils sont conjointement responsables avec d'autres résidents de la réunion « Groupe observance ». Ils organisent une fois par mois une réunion où une personne (soit un médecin, un militant ou un spécialiste) est invitée pour parler d'un sujet préalablement choisi. Ainsi, les participants peuvent poser des questions et participer aux discussions.

Le rendez-vous de soins par l'assistant du service social est fait à la demande du patient ou lors de l'admission au DMIP. Selon lui, la mauvaise observance est souvent une conséquence d'une vie sociale précaire, et on peut la vérifier chez la plupart des patients de l'HUCFF. Son travail se résume essentiellement à donner des informations sur l'accès au droit à un salaire de subsistance, ou à un passe gratuit pour le transport public utile pour se rendre aux rendez-vous de soins médicaux.

Autrement dit, l'assistant du service social considère que les personnes sont déjà fragilisées par leur situation économique et ignorent leur droit. Leur citoyenneté n'est pas exercée dans son ampleur. Il déclare qu'un suivi multidisciplinaire n'aurait aucun effet si le patient devait se préoccuper de son avenir et de sa famille. Il se souvient qu'au début de l'épidémie presque toutes les personnes porteuses du VIH avaient accès à la pension d'invalidité. De nos jours, il est presque impossible d'obtenir cette pension, même quand le patient est très malade. Ainsi, la procédure est entravée. L'accession à un revenu mensuel de l'État passe par la demande d'un salaire de subsistance décent. Cependant, cette procédure est interdite quand un membre de la famille travaille, même s'il perçoit un salaire égal au SMIC, avec à sa charge un certain nombre de personnes. L'assistant du service social affirme que ces personnes vivent dans un cercle vicieux de précarité.

Le médecin interviewé travaille depuis 30 ans dans cet hôpital. Il décrit l'histoire des années 90 de la même façon que le psychologue. Ce professionnel travaille à temps plein et conduit des recherches cliniques et scientifiques en parallèle à son service quotidien. Il rappelle la politique de distribution gratuite des ARV et celle au début de l'épidémie, quand très peu de patients avaient les moyens d'acheter les médicaments. A l'époque, la seule stratégie pour accéder aux médicaments gratuitement était le « programme d'accès rapide », terme issu d'une expression anglaise, « Early Access

Programs (EAP) » qui a favorisé plus tard l'entrée du Kaletra sur les recommandations thérapeutiques brésiliennes.

Sur la question du suivi du traitement, le médecin soutient que les patients qui ont une mauvaise observance auront toujours le même problème, quelle que soit la médication. Selon lui, l'observance tient à la personnalité du patient et non à sa situation financière ou à son état psychologique.

Conclusion

Les protocoles thérapeutiques brésiliens mettent à la disposition des médecins et des professionnels de santé des informations actualisées sur la pharmacologie et sur les effets indésirables des antirétroviraux disponibles au Brésil. Plusieurs possibilités de combinaisons sont alors disponibles afin d'améliorer la qualité de vie des patients atteints par le VIH.

Nonobstant, et c'est là un des premiers enseignements livrés par l'enquête de terrain on constate, qu'il n'y a pas un suivi médical par une équipe interdisciplinaire afin d'éviter les facteurs qui peuvent compromettre le traitement. Il y a peu de psychologues et d'assistants du service social : difficile dans ces conditions d'obtenir un rendez-vous de soins régulièrement, d'autant plus que c'est au patient d'en faire la demande (s'il sait que ce service existe). Ainsi, quand un patient abandonne son traitement, le médecin, l'infirmier, l'assistant du service social ou le pharmacien, avec des moyens limités, essayent de contacter le patient par téléphone. Mais il n'y a pas de procédure en routine pour éviter que les patients abandonnent le traitement thérapeutique.

Dans un environnement idéal, l'équipe interdisciplinaire peut donner bon nombre de conseils pour améliorer le traitement : l'heure recommandée pour prendre les médicaments, (avant/avec/après les repas), exercices qui peuvent aider à soulager les effets secondaires comme la lipodystrophie, hypercholestérolémie, etc. Cependant, la coordination centrale du Ministère de la Santé qui recommande un suivi interdisciplinaire, ne prévoit pas de ressources ou du personnel pour sa réelle mise en place. Ainsi, en l'absence de soins nécessaires, la maladie peut progresser ce qui aura un impact sur tout le système : davantage de soins médicaux, des soins plus complexes, éventuellement des besoins sociaux, le patient ne pourra plus travailler, et l'instabilité familiale peut s'accroître. À long terme, outre les patients, tous les secteurs du système de santé brésiliens y perdent.

Selon Malta, Petersen, Clair, Freitas et Bastos (2005), les services proposés par les hôpitaux universitaires pour les patients séropositifs sont insuffisants, et les équipes sont toujours surchargées. Le temps manque pour mieux connaître les patients et leur fournir l'attention nécessaire. Nous constatons par ailleurs que les patients repartent, la plupart du temps, sans bien connaître leur état de santé et leur traitement. L'HUCFF offre, en effet, un service restreint par rapport à la diffusion de traitements complexes : le patient doit faire face au retard des consultations et des examens, à tous les

problèmes d'infrastructure et au manque de professionnels. Toutefois, nous pouvons dire que le personnel de santé travaille énormément, et dans de bien mauvaises conditions.

Quant à l'impasse administrative qui oppose la direction de l'université et le gouvernement fédéral, on peut noter, que jusqu'à la fin de l'année 2016, il n'y a pas eu d'accord sur la réforme de l'immeuble et sur le recrutement du personnel, ce qui affecte directement le DMIP. Le secteur a besoin de bureaux, de chambres, de lits, d'espaces pour les conférences et les professionnels. De plus, étant donné qu'il s'agit d'un hôpital universitaire, les étudiants et les résidents-étudiants pourraient être davantage impliqués, ce qui serait utile pour leur apprentissage, pour la routine de travail au service, que ce soit pour orienter les patients sur les services offerts par l'hôpital ou pour appuyer le travail des professionnels de santé, en augmentant ainsi les liens avec les patients. Il y a une sous-utilisation des étudiants dans les différents domaines de la santé. Parmi eux, certains doivent se mettre en quête d'un internat en dehors de l'université puisqu'il n'existe aucune structure pour les accueillir.

A propos de l'observance des patients sous 3^{ème} ligne de l'HUCFF, l'analyse des données par la régression logistique indique que les probabilités de distribution dans un intervalle plus grand que 37 jours est supérieure pour ceux qui ne travaillent pas (OR = 2,8 ; p = 0,035), qui ont eu une mauvaise observance avant la 3^{ème} ligne de traitement (OR = 2,7 ; p = 0,051), et qui ont fréquemment manqué le rendez-vous de soins après 2012 (OR = 3,4 ; p = 0,028). Elle est de 67% inférieure pour ceux qui sont catholiques (OR = 0,33 ; p = 0,013).

D'autres sujets de préoccupation majeure ont été rencontrés au cours de cette recherche. Cela concerne les jeunes contaminés par une transmission verticale. Ce sujet est sensible, et demande un regard attentif. La collecte des données a confirmé des problèmes liés aux 18 - 24 ans infectés lors d'une transmission mère-enfant. La situation de fragilisation et même de boycottage par ce public peut engendrer des conséquences nuisibles, notamment la transmission mère-enfant sur une deuxième génération, à savoir que les jeunes personnes contaminées lors de la transmission mère-enfant transmettent à leur tour l'infection à leur enfant. Notre travail présente 3 jeunes personnes, entre 18 et 24 ans, qui ont été infectées lors de la transmission mère-enfant, et qui ont transmis à leur tour le virus à leur enfant.

Pour conclure, notre enquête confirme à partir de données et d'observations concrètes multiples l'idée souvent avancée de manière abstraite que les patients de 3^{ème} ligne rencontrent des difficultés nombreuses qui doivent être considérées lors du traitement antirétroviral. Ce travail de terrain révèle que bon nombre de patients ont besoin de soins cliniques et psychologiques suivis et adaptés. Certains vivent dans des conditions financières ou familiales particulièrement difficiles.

En dépit de ces facteurs négatifs qui confirment que la maladie du VIH favorise la vulnérabilité de la population qu'elle atteint, les données que nous avons recueillies et traitées montrent que la plupart de des personnes objet de l'enquête maintiennent une charge virale indétectable (70,3%) et une réponse immunitaire satisfaisante (58,4% ont plus de 500 cellules CD4/mm³).

Conclusion Générale

Cette thèse a été conçue et conduite à partir de données recueillies auprès du Ministère de la Santé Brésilien pour ce qui concerne les informations statistiques d'ensemble relative à la maladie et de dossiers médicaux provenant de l'hôpital universitaire de Rio de Janeiro qui ont permis de constituer un échantillon de patients. Il s'agissait d'analyser la demande, l'offre et l'avenir des médicaments antirétroviraux de 3^{ème} ligne au Brésil, avec comme souci majeur de dégager quelques enseignements, susceptibles nous l'espérons, d'alimenter sur les sujets mis sous examen, la réflexion conduite au Brésil comme dans d'autres pays en développement. Nos principaux résultats peuvent être présentés comme suit.

1. Du point de vue de l'offre, 3,8% de patients brésiliens soit 14.432 personnes ont reçu, en 2014, le traitement ARV de 3^{ème} ligne. Pour la période 2006-2014 la hausse de la dépense consacrée à la 3^{ème} ligne est continue et très forte, pour atteindre quelques 20% de la dépense totale en ARV en fin de période. Ainsi, en dépit de la baisse des prix unitaires au cours des années étudiées, la part engagée pour l'achat des ARV de 3^{ème} ligne dans le budget total montre une situation inquiétante, notamment à partir de 2011, lorsque la croissance des achats prend son essor véritable. La situation de monopole (sans brevet concédé) est aussi inquiétante et nuisible pour le Pays.

Une autre observation importante est que les dépenses pour les antirétroviraux indiquent une croissance des coûts plus importante que celle du Produit Intérieur Brut (PIB), ce qui fait peser une forte pression sur le programme dans son ensemble. Dans ce contexte il est important de noter que, à travers le nouveau régime fiscal imposé en 2016, le gouvernement a fixé un plafond du financement du Système Unique de Santé (SUS) pour 20 ans, ce qui signifie que le gouvernement n'entend plus augmenter le budget de la santé, sauf dans le cadre d'une correction de l'inflation²¹⁴. Selon Vieira &

²¹⁴ Le gouvernement s'engage pour l'avenir à ne pas plus dépenser qu'en 2016. Pour plus d'informations sur le nouveau régime fiscal, consulter Brasil, 2016d.

Benevides (2016), le nouveau régime fiscal vise à inverser une trajectoire historique de croissance réelle des dépenses publiques, ce qui implique une rupture majeure des accords et des compromis sociaux liés à la santé publique, ce qui ne pourra se faire qu'au détriment des groupes déjà les plus fragiles et les plus démunis.

Plus généralement l'analyse du cas brésilien montre que la nécessité d'accéder aux nouveaux traitements rend difficile la mobilisation du budget requis pour les médicaments brevetés dont les prix sont désormais extraordinairement élevés. De ce point de vue il faut observer que la négociation des prix avec les compagnies pharmaceutiques détentrices de brevets et donc bénéficiant de positions de monopole n'est efficace que lorsque les menaces de recourir à d'autres sources d'approvisionnement (et notamment aux génériques produits localement ou importés) sont crédibles et accessibles. Faute de pouvoir (ou de vouloir) exercer un tel type de menaces, la voie choisie aujourd'hui au Brésil consiste à promouvoir une Politique de Développement Industriel (PDI), afin de renforcer la capacité industrielle et technologique (en utilisant le pouvoir d'achat du secteur public). Cette politique semble pouvoir conduire à des effets positifs. Toutefois, il est trop tôt, à ce jour, pour pouvoir évaluer ses effets.

Dans l'objectif de conforter les capacités nationales, indiquons que si le planning gouvernemental concernant l'achat des médicaments était établi et publié pour les trois à cinq années à venir, la production des principes actifs et des intermédiaires dans le pays pourrait être plus diversifiée. Tout comme celle des intermédiaires de synthèse et celle de la production des principes actifs. L'offre locale demeure en effet aujourd'hui entravée par le système d'achat pratiqué par le Ministère de la Santé, qui recourt pour l'essentiel aux laboratoires officiels, avec la nécessité, pour ceux-ci, de produire les médicaments antirétroviraux dans des délais très courts s'ils veulent pouvoir bénéficier des contrats gouvernementaux. Aussi les entreprises nationales, pour rester compétitives face à leurs rivales indiennes ou chinoises, lors des appels d'offres, ne réalisent la synthèse du produit pharmaceutique qu'à partir d'un produit chimique intermédiaire déjà « avancé », ce qui permet de réduire le nombre des étapes de synthèse et de remporter des appels d'offres mais ne permet pas le développement des capacités locales sur la chaîne complète de production des principes actifs. De plus l'achat d'intermédiaires à des stades relativement avancés et élaborés se traduit par une augmentation du coût des importations des produits chimiques. Ce, pour ne rien dire de la qualité souvent approximative des intermédiaires

importés d'Inde et de Chine, problème qui pourrait être résolu si une production nationale à grande échelle était engagée.

Toujours concernant le renforcement de la capacité des entreprises nationale, la participation du Brésil aux essais cliniques mondiaux amène à relever une contradiction relative à la participation des CRO dans le pays. La législation nouvellement installée relative aux essais cliniques qui limite la participation des CRO peut en effet finalement jouer contre les intérêts du Brésil en limitant les investissements des firmes étrangères effectuées dans le domaine de la recherche. Ainsi avec la réglementation (très restrictive) qu'il vient de promulguer, le pays prend-il le risque d'affaiblir la recherche effectuée sur le territoire national alors que la dimension de la population (et donc celle marché potentiel) et son métissage constituent des conditions spécialement favorables au développement local des essais cliniques.

2. Les efforts pour conduire le Programme MST/Sida dans un pays aux dimensions continentales et aux disparités sociales et économiques significatives mettent en lumière un autre défi : celui d'offrir dans de bonnes conditions, un service d'administration des ARV et de suivi des patients de qualité, à hauteur des besoins. De ce point de vue les enquêtes conduites à l'hôpital universitaire de Rio de Janeiro²¹⁵ livrent quelques enseignements importants.

Le HUCFF, comme d'autres entités relevant du service public au Brésil²¹⁶, nous est apparu comme une structure précaire, aux capacités insuffisantes : les professionnels de santé sont surchargés de travail et il est difficile de mettre en place des routines efficaces par manque de personnel et de ressources financières. Un autre facteur qui entrave la mise en place des bonnes pratiques nécessaires au suivi des patients tient aux complexités bureaucratiques imposées pour acheter ou louer un service dans le secteur public. Tous ces éléments, qui ne sont pas strictement en lien avec le traitement des patients, peuvent être déterminants pour améliorer l'efficacité du traitement antirétroviral : des ressources supplémentaires pourraient être allouées

²¹⁵ L'Hôpital Universitaire que nous avons choisi pour le travail de terrain est rappelons-le : l'Hôpital Universitaire Clementino Fraga Filho de l'Université Fédérale de Rio de Janeiro.

²¹⁶ Même si notre terrain présente évidemment certaines spécificités, il nous paraît tout à fait représentatif des hôpitaux et des services publics en charge des patients vivants avec le VIH. Les conclusions tirées de notre étude de cas nous paraissent ainsi pour l'essentiel valoir pour les établissements de santé en charge du Sida au Brésil dans leur ensemble.

pour ouvrir de nouvelles salles de consultation ou recruter davantage de professionnels de santé.

Par manque d'espace physique et de professionnels de santé, peu de patients en effet ont accès à des équipes multidisciplinaires. La principale conséquence de cette situation est la surcharge du médecin qui, pendant les rendez-vous de soins, n'a pas le temps nécessaire pour apporter des précisions sur le traitement et ses effets, mais aussi pour être à l'écoute du patient. Bien qu'un dialogue régulier entre le médecin et le patient soit essentiel, les rendez-vous de soins ne s'avèrent pas toujours pertinents. Les prises en charge psychologique, pharmaceutique et nutritionnelle ne sont pas toujours disponibles : cela signifie que la surveillance et le suivi du patient reposent exclusivement sur le médecin. Cette situation ne permet pas d'obtenir des résultats optimaux, seulement 20,7% des patients ont une bonne observance. Ce fait met à mal les efforts financiers, opérationnels et individuels pour rendre disponible les médicaments les plus récents et les plus efficaces.

Notre étude de cas révèle que certaines variables affectent l'observance des patients : celles qui favorisent la bonne observance - avoir plus de scolarité et avoir une maladie chronique préexistante ; et celles qui favorisent la mauvaise observance - être du sexe féminin, avoir des problèmes psychologiques, avoir plusieurs années vécues avec le VIH et être absent fréquents aux rendez-vous de soins.

Il faut encore retenir quelques facteurs qualitatifs qui influencent l'observance, tout d'abord on a un fond des inégalités sociales très important dans les patients de notre étude de cas. Ensuite les adolescents qui ont de vrais problèmes d'observance tout au long de leur histoire et qui se perpétue dans la vie adulte. Après les patients venus d'une transmission mère-enfant qui à leur tour transmettent le VIH à leurs enfants.

En ce qui concerne les aspects plus généraux, le manque d'un dossier médical électronique ne permet pas le contrôle efficace des patients. Nous renforçons le besoin d'une équipe multidisciplinaire exclusive pour les patients porteurs du VIH qui rencontrent des difficultés à suivre le traitement ou encore exclusive pour ceux qui suivent les traitements de 2^{ème} et de 3^{ème} ligne. En plus nous suggérons de catégoriser les informations de la pharmacie sur la régularité de distribution des ARV aux patients, les données sociodémographiques et cliniques de forme systématique et centralisée afin de permettre l'alerte automatique lors qu'un patient a un problème de suivi. Le contrôle centralisé de charge virale, nombre de cellules CD4 et routine de distribution

des ARV permettrait d'alerter l'équipe multidisciplinaire pour agir directement et localement.

Une conclusion qui ressort de notre travail est que des réformes institutionnelles sont donc nécessaires pour donner ou redonner au Programme sa pleine efficacité. Le Brésil a une responsabilité constitutionnelle envers sa population. Cela lui impose de faire face aux problèmes rencontrés par le programme pour parvenir à des modes d'administration et de suivi des traitements plus efficaces. De ce point de vue, des politiques de soins tournées vers les patients de 2^{ème} et 3^{ème} lignes sont donc indispensables pour éviter et prévenir les changements de thérapies en lien à une observance inadéquate. Il convient de rappeler que lorsque le système de santé favorise la participation pluridisciplinaire dans l'accueil des patients, la principale conséquence est l'amélioration du traitement antirétroviral individuel comme aussi la progression des données épidémiologiques du pays.

Le dernier mot sera pour dire que nous achevons cette recherche avec le sentiment que de nombreuses autres informations et données auraient pu être recueillies et explorées pour conduire à des résultats plus nombreux et approfondis. Aussi, l'étude ne saurait prendre fin avec cette conclusion. La problématique des ARV de 3^{ème} ligne comporte de nombreuses facettes qui demandent encore à être élucidées, tant sur le plan proprement économique que celui de la santé publique.

Références bibliographiques

Abecassis P. & Coutinet N. (2008). Caractéristiques du marché des médicaments et stratégies des firmes pharmaceutiques, *Horizons Stratégiques* 2008/1 (nº7), p. 111-139. ISSN : 1958-3370. Disponible sur : <http://www.cairn.info/revue-horizons-strategiques-2008-1-page-111.htm>

ABIQUIFI – Associação Brasileira da Indústria Farmoquímica e de Insumos Farmacêutico (2017) Mercado. Disponible sur : http://abiquifi.org.br/mercado_/

Ahire V., Sasane S., Deshmukh A., Kumbhar K., Bhatnagar A., Verma D., Vyas R., Singh G.P., Bhise N. (2011) A novel process for preparation of darunavir and darunavir ethanolate of fine particle size, in Google Patents, 2011.

Aliceweb/MDIC (2016) Consultation au site Web : <http://aliceweb.mdic.gov.br/>

Andrade C. H., Freitas L. M., Oliveira V. (2011) Twenty-six years of HIV science: an overview of anti-HIV drugs metabolism. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol.47 n.2 p.209-230.

Antunes A., Gusmão A., Mendes F., Tibau F., Galera P. & Cartaxo R. (2013) Chapitre 10 : Compétences et défis pour une offre plus ample des antirétroviraux au Brésil. In : Possas & Larouzé. *Accès aux antirétroviraux dans les pays du Sud*. ANRS ; 2013. ISBN : 978-2-8425-4186-6

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2013) Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Comunicado n.6 de 2013. Disponible sur : <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/f6007400413cf5748ac18fa8d08ea2d4/Comunicado+6+LISTA+DO+CAP+2013.pdf?MOD=AJPERES>

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2014) Consultation au site Web : Medicamentos> consultas. Disponible sur : <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos/consultas>

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2015) Resolução RDC n. 9 de 20/02/2015, dispõe sobre o regulamento para realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Disponible sur : http://abiquifi.org.br/legislacoes/do/do2015/DOU_03_03_2015.pdf

Aquino R.; Oliveira N. F.; Barreto M. L. (2009). Impact of the Family Health Program on infant mortality in Brazilian municipalities. *Am J Public Health*; 1: 87-93.

Arrow K. (1962). *Economic Welfare and the Allocation of Resources for Invention. The Rate and Direction of Inventive Activity: Economic and Social Factors*. Princeton University Press. ISBN: 0-87014-304-2.

Bally A. (2010). *Deux nouvelles classes thérapeutiques d'antirétroviraux : inhibiteurs d'intégrase et du corécepteur CCR5*. Thèse de doctorat en pharmacie, Université Henri-Poincaré, Nancy 1.

Barbosa D. B. (2006) *Inconstitucionalidade das Patentes Pipeline* [Internet]; 2006. Disponível em: <http://denisbarbosa.addr.com/pipeline.pdf> (acesso em 03/01/2015).

Barbosa E. C. (2013) *25 anos do Sistema Único de Saúde: conquistas e desafios*. *Revista de Gestão em Sistemas de Saúde – RGSS*, São Paulo, v. 2, n. 2, p. 85-102, jul/dez 2013.

Bastos F. I., Petersen M., Kerrigan D., Boily M. (2004). *Chapitre 7 - La prise en charge des traitements contre le VIH/SIDA : l'expérience brésilienne*. In : Lévy J. J., Pierret J. et Trottier G. *Les traitements antirétroviraux*, 2004 Québec. ISBN 2-7605-1276-2

Baudrant-Boga, M. (2009) *Penser autrement le comportement d'adhésion du patient au traitement médicamenteux : modélisation d'une intervention éducative ciblant le patient et ses médicaments dans le but de développer des compétences mobilisables au quotidien - Application aux patients diabétiques de type 2*. Thèse de doctorat en Modèles, méthodes et algorithmes en biologie, santé et environnement (MBS), Université Joseph-Fourier – Grenoble I.

BCB – Banco Central do Brasil (2016) *Indicadores econômicos consolidados*. Consultation au site Web : <http://www.bcb.gov.br/pec/Indeco/Port/indeco.asp>

Belyk K.M., Morrison H.G., Jones P., Summa V. (2011) *Potassium salt of an hiv integrase inhibitor*, in *Google Patents*.

Bezabhe W.M., Peterson G.M., Bereznicki L., Chalmers L., Gee P. (2013) *Adherence to antiretroviral drug therapy in adult patients who are HIV-positive in Northwest Ethiopia: a study protocol*. *BMJ Open* 3(10): e003559. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003559

Blatt C. R., Citadin C. B., Souza F. G., Mello R. S., Galato D. (2009) *Avaliação da adesão aos anti-retrovirais em um município no sul do Brasil*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 42(2):131-136, mar-abr 2009. doi: 10.1590/S0037-86822009000200007

Brandão J. C. (2014) Os desafios enfrentados pelas pessoas vivendo com HIV/AIDS para efetivação dos direitos sociais de cidadania: um estudo junto ao Serviço de Assistência Especializada em HIV/AIDS e Hepatites Virais (SAE) no município de Campina Grande – PB. Mémoire Licence en Service Social, Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Sociais Aplicadas.

BRASIL (2007) Ministério da Saúde. Programa DST/AIDS. Notícia : Brasil decreta licenciamento compulsório do Efavirenz.

BRASIL (2009) Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV 2008; Suplemento do Capítulo 8 – Manejo da Falha Terapêutica “Novos Critérios de Indicação de Darunavir, Raltegravir e Enfuvirtida”

Brasil (2010a) Ministério da Saúde. Nota Técnica n. 285/2010. Ampliação da utilização do darunavir comprimido de 300mg para crianças e adolescentes com peso corporal igual a ou maior que 40kg.

Brasil (2010b) Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Adesão ao tratamento antirretroviral no Brasil : coletânea de estudos do Projeto Atar : Projeto Atar / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. – Brasília : Ministério da Saúde, 2010. 408 p. : il. – (Série B. Textos Básicos de Saúde) ISBN 978-85-334-1702-1

Brasil (2011) Ministério da Saúde. Departamento de DST, AIDS e hepatitis virais. Brasil produzirá versão genérica de medicamento para aids e hepatitis. Notícias 09 fev 2011.

Brasil (2012a) Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome, Secretaria de Direitos Humanos. Mais de 2 milhões de pessoas com deficiência recebem benefício. 04/12/2012 Disponible sur : <http://www.brasil.gov.br/cidadania-e-justica/2012/12/mais-de-2-milhoes-de-pessoas-com-deficiencia-recebem-beneficio>

Brasil (2012b) Agência Saúde. Brasil renova licenciamento compulsório do Efavirenz. Disponible sur : <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/noticias-anteriores-agencia-saude/1782-brasil-renova-licenciamento-compulsorio-do-efavirenz>

Brasil (2013) Ministério da Saúde. Consultation au site Web : <http://www.aids.gov.br/>

Brasil (2015a) Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais - DDAHV. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento da infecção HIV em adultos.

Brasil (2015b) SCTIE/MS Propostas de projeto de PDP aprovadas 2009-2014. Disponible sur : http://www.consultaesic.cgu.gov.br/busca/dados/Lists/Pedido/Attachments/433905/PEDIDO_Propostas-de-projeto-de-PDP-aprovadas-de-2009-a-2014-01-10-2015.pdf

Brasil (2016a) Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico - Aids e DST. Ano V - nº 1 - 27ª a 53ª - semanas epidemiológicas - julho a dezembro de 2015. Ano V - nº 1 - 01ª a 26ª - semanas epidemiológicas - janeiro a junho de 2016. ISSN 1517-1159

Brasil (2016b) Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico: Perspectivas brasileiras para o fim da tuberculose como problema de saúde pública. Vol. 47 N 13. ISSN 2358-9450.

Brasil (2016c) Information sur les antirétroviraux disponible sur : <http://www.aids.gov.br/pagina/medicamentos-antirretrovirais>

Brasil (2016d) Presidência da República. Emenda Constitucional Nº 95, de 15 de dezembro de 2016. Altera o Ato das Disposições Constitucionais Transitórias, para instituir o Novo Regime Fiscal, e dá outras providências. Diário Oficial da União 2016; 15 dez.

Brasil (2017) Ministério da Saúde, Blog da Saúde. OMS elogia introdução do Dolutegravir no tratamento do HIV, 25/07/2017. Disponible sur : <http://www.blog.saude.gov.br/index.php/52787-oms-destaca-o-protagonismo-do-brasil-por-introducao-de-dolutegravir-no-tratamento-do-hiv>

Brito A. M., Castilho E. A., Szwarcwald C.L. (2001) Aids e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.34, n.2, p.207-217.

Camargo B. V., Bousfield A. B., Giacomozzi A. I., Koelzer L. P. (2014) Representações sociais e adesão ao tratamento antirretroviral. *Liberabit* 20(2): 229-238. ISSN: 1729-4827.

Carvalho C. V., Duarte D. B., Merchan-Hamann E., Bicudo E., Laguardia J. (2003) Determinantes da aderência à terapia anti-retroviral combinada em Brasília, Distrito Federal, Brasil, 1999-2000. *Cad. Saúde Pública*, 19(2):593-604.

Carvalho C. V., Merchan-Hamann E., Matsushita R. (2007) Determinantes da adesão ao tratamento anti-retroviral em Brasília, DF: um estudo de caso-controle. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 40(5):555-565.

Cassier M. & Correa M. (2013) Chapitre 6 : Apprentissage et usages des flexibilités du droit des brevets sur les médicaments au Brésil. In : Possas & Larouzé. *Accès aux antirétroviraux dans les pays du Sud*. ANRS ; 2013. ISBN : 978-2-8425-4186-6

Cassier M. & Correa M. (2008) Scaling up and reverse engineering. In : Coriat B. *The political economy of HIV/AIDS in developing countries*. ANRS ; 2008. ISBN : 978-1-84844-077-7

Castro, M. T. B. (2013) Licenciamento compulsório no Brasil: instituições e políticas. Thèse de doctorat en Politiques publiques, stratégies et développement. Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Cellule Santé Publique Dmi2, Hôpitaux de Marseille (2009) La fille active VIH 2008. Disponible sur : http://fr.ap-hm.fr/sites/default/files/files/corevih_rapport_faviv_2008.pdf.

Chaque femme chaque enfant (2015) La stratégie mondiale pour la santé de la femme, de l'enfant et de l'adolescent (2016-2030). Objectifs de développement durable.

Chaves G. C. (2016) Interfaces entre a produção local e o acesso a medicamentos no contexto do Acordo TRIPS da Organização Mundial do Comércio. Thèse de doctorat en Santé Publique, Fundação Oswaldo Cruz.

Chaves G. C., Hasenclever L., Osorio-de-castro C.G. S., Oliveira M. A. (2015) Estratégias de redução de preços de medicamentos para aids em situação de monopólio no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 49:86. doi :10.1590/S0034-8910.2015049005459

Chaves G. C., Oliveira M. A., Hasenclever L. Melo L. M. (2007) A evolução do sistema internacional de propriedade intelectual: proteção patentária para o setor farmacêutico e acesso a medicamentos. *Cadernos de Saúde Pública*, 23(2): 257-267.

Chesney M. A. (2000) Factors Affecting Adherence to Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 30 (Suppl 2):S171–6.

Clinical trials (2017) Consultation au site Web : <https://clinicaltrials.gov/>

Coriat B. & Orsi F. (2003) Brevets pharmaceutiques, génériques et santé publique. Le cas de l'accès aux traitements antirétroviraux. *Économie publique/Public economics*, n.12 (2003/1).

Coriat B., Orsi, F., d'Almeida, C. (2006) TRIPS and the international public health controversies: issues and challenges. *Industrial and Corporate Change*, 15 (6): 1033-62.

Correa C. (2005) Efectos del CAFTA sobre la salud pública en Guatemala. *Rapport de Médecins sans Frontières*, p.1-9. Disponible sur : <http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/cd65/CAFTAGuatemala.pdf>

Costa J. C. S., Pagotto M. C., Casas C. N. P. R., Vargas M. A., Barros J. C., Bermudez J. A. Z. (2014) Avaliação do setor produtivo farmoquímico no Brasil: capacitação tecnológica e produtiva. *RECIIS – Rev Eletron de Comun Inf Inov Saúde*. 2014 out-dez; 8(4): 443-460. doi: 10.3395/reciis.v8i4.853.pt

Costa-Couto M. H., Nascimento A. C. (2008) Assimetria nas relações internacionais, propriedade industrial e medicamentos anti-aids. *Ciência & Saúde Coletiva*, vol. 13, n. 6, pp. 1869-1877.

Dainesi S. M., Goldbaum M. (2012) Pesquisa clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 58(1): 2-6.

Datasus (2017) Indicadores de recursos, E.7 Gasto federal com saúde como proporção do PIB. Disponible sur : <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2012/e07.htm>. Consulté le 26/04/2017.

De Clercq E. (2007) Anti-HIV drugs. *Verh. K. Acad. Geneeskd. Belg.*, v.64, p.81-104.

Dinsa G.D., Goryakin Y., Fumagalli E., Suhrcke M. (2012) Obesity and socioeconomic status in developing countries: a systematic review. *Obesity Reviews*, July 2012. doi : 10.1111/j.1467-789X.2012.01017.x

Doan, B. D., Davis, R. D., Lovelace, T. C. (2003) PCT/US02/29315 and WO03/024974 A2, March 27.

Drezett J. (2013) Mortalidade materna no Brasil. Insucesso no cumprimento do quinto objetivo de Desenvolvimento do Milênio. *Reprodução & Climatério*, Vol. 28, Issue 3. doi:10.1016/j.recli.2014.06.003

Erickson J.W., Ghosh A.K., Gulnik S.V., Hussain K.A. (1999) Multi-drug resistant retroviral protease inhibitors and use thereof, in Google Patents, 1999.

European Medicines Agency (EMA) (2016) Consultation au site Web : Find medicine > Human medicines > Browse by therapeutic area > Diseases > Virus diseases > Sexually transmitted diseases > sexually transmitted diseases, viral > HIV infections > product information. Disponible sur : <http://www.ema.europa.eu/ema/>

Flynn M. B. (2010) Pharmaceutical Governance in Brazil: Globalization, Institutions and AIDS Thèse de Doctorat en Philosophie, University of Texas. Disponible sur : <http://repositories.lib.utexas.edu/bitstream/handle/2152/ETD-UT-2010-12-2257/FLYNN-DISSERTATION.pdf?sequence=2>

Fonseca M. G. P., Szwarcwald C. L., Bastos F. I. (2002) Análise sociodemográfica da epidemia de Aids no Brasil, 1989-1997. *Revista de Saúde Pública*, 36(6).

Franks P., Gold M.R., Clancy C.M. (1996) Use of care and subsequent mortality: the importance of gender. *Health Serv Res.* 31 (3): 347-63.

Ghosh, A. K. & Chen, Y. (1995) Synthesis of Optical Resolution of HighAffinity P2Ligands for HIV1 Protease Inhibitors. *Tetrahedron Lett.*, 36, 505-508.

Ghosh, A. K., Bilcer, G., Schlitz, G. (2001) Syntheses of FDA approved HIV protease inhibitors. *Synthesis*, 2203-2229.

Ghosh, A. K., Leshchenko, S., Noetzel, M. (2004) Stereoselective photochemical 1,3-dioxolane addition to 5-alkoxymethyl-2(5H)-furanone: synthesis of bis-tetrahydrofuranly ligand for HIV protease inhibitor UIC-94017 (TMC-114). *J. Org. Chem.* 69 (23), 7822-7829.

Ghosh, A. K., Li, J., Perali, R. S. (2006) A Stereoselective Anti-aldol Route to (3R,3aS,6aR)-Tetrahydro-2H-furo[2,3-b]furan-3-ol: A Key Ligand for a New Generation of HIV Protease Inhibitors. *Synthesis*, 3015-3018.

Ghosh, A. K., Thompson, W. J., Holloway, M. K., McKee, S. P., Duong, T. T., Lee, H. Y., Munson, P. M., Smith, A. M., Wai, J. M., Darke, P. L., et al. (1993) Potent HIV protease inhibitors: the development of tetrahydrofuranlyglycines as novel P2-ligands and pyrazine amides as P3-ligands *J. Med. Chem.*, 36 (16), 2300-2310. doi : 10.1021/jm00068a006

Gomes E. B. P. (2014) *Clusters* e biotecnologia para a superação da imitação: estudo de caso da indústria farmacêutica brasileira. Thèse de doctorat en Politiques publiques, stratégies et développement. Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Gomes R. F. M., Machado C. J., Acurcio F. A., Guimarães M. D. C. (2009) Utilização dos registros de dispensação da farmácia como indicador da não-adesão à terapia anti-retroviral em indivíduos infectados pelo HIV. *Cadernos de Saúde Pública*, 25(3):495-506.

Gomes R. R. F. M. (2008) Avaliação dos registros de dispensação dos anti-retrovirais em indivíduos infectados pelo HIV em serviços de referência. Dissertation de maitrise. Universidade Federal de Minas Gerais.

Grangeiro A., Teixeira L., Bastos F. I., Teixeira P. (2006) Sustentabilidade da Política de Acesso a Medicamentos Anti-retrovirais no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, vol.40, Abr. doi : 10.1590/S0034-89102006000800009

Guanais F., Macinko, J. (2009) Primary care and avoidable hospitalizations: Evidence from Brazil. *J Ambul Care Manage*; 32: 114-21.

Guennif S. & Chaisse J. (2007) L'économie politique du brevet au sud : variations indiennes sur le brevet pharmaceutique. *Revue Internationale de Droit Économique* 2007/2, pages 185-210.

Guennif S. & Mfuka C. (2005) L'accès aux traitements antisida en Afrique : une analyse de la stratégie de brevet des entreprises multinationales. *Mondes en développement* 2005/3, no131, p. 75-86. DOI : 10.3917/med.131.0075 ISSN 0302-3052. Article disponible en ligne à l'adresse : <http://www.cairn.info/revue-mondes-en-developpement-2005-3-page-75.htm>

Guennif S. & Ramani S. (2009) Derrière la promotion de la santé publique, l'impératif du rattrapage industriel au Sud : la contribution industrielle indienne à l'accès des médicaments antisida au Brésil. *31ième Journées des Economistes de la Santé*, Rennes, Décembre, 2009.

Hasenclever L., Lopes R., Chaves G. C., Reis R., Vieira M. F. (2010) O instituto de patentes pipeline e o acesso a medicamentos: aspectos econômicos e jurídicos deletérios à economia da saúde. *Revista de Direito Sanitário*, São Paulo, v. 11, n. 2, p. 162-188.

Hoirisch C. (2010) Licença Compulsória para Medicamentos como Política Pública: O caso do anti-retroviral efavirenz. Dissertation de maitrise. Fundação Getúlio Vargas

Homedes N. & Ugalde A. (2014) Chapter 3 Globalization and Clinical Research in Latin America. In: *Clinical Trials in Latin America: where ethics and business clash, Research Ethics Forum 2*.

HUCFF – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (2017) Consultation au site Web : <http://www.hucff.ufrj.br/institucional/historico>

Humphrey G.R., Pye P.J., Zhong Y. L., Angelaud R., Askin D., Belyk K.M., Maligres P.E., Mancheno D.E., Miller R.A., Reamer R.A., Weissman S.A. (2010) Development of a Second-Generation, Highly Efficient Manufacturing Route for the HIV Integrase Inhibitor Raltegravir Potassium. *Organic Process Research & Development*, 15 (2010) 73-83.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2010a) Disponible sur : <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?lang=&sigla=rj>

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2010b) Disponible sur : http://cidades.ibge.gov.br/download/mapa_e_municipios.php?lang=&uf=rj

Interfarma – Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (2015) Notícia: Mercado farmacêutico brasileiro deve atingir US\$48 bilhões em 2020. 27/08/2015. Disponible sur : <https://www.interfarma.org.br/noticias/691>.

IPEA - Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (2015) Temas > Câmbio > (todas) > Taxa de câmbio R\$/US\$ comercial-venda média anual. Disponible sur : <http://www.ipeadata.gov.br/>

Kantor, R.; Shafer, R. W.; Follansbee, S.; Taylor, J.; Shilane, D.; Hurley, L.; Nguyen, D-P.; Katzenstein, D. & Fessel, W. J. (2004) Evolution of resistance to drugs in HIV-1 infected patients failing antiretroviral therapy. *AIDS*; 18(11) : 1503-1511.

Keita (2014) Étude des arrêts des premières lignes de traitements antirétroviraux à l'ère de la stratégie « Seek, Test, Treat, and Retain (STTR) ». Thèse de Doctorat en Santé Publique, Spécialité Epidémiologie : INSERM-Université Toulouse.

Kelsey B. Loeliger, Linda M. Niccolai, Lillian N. Mtungwa, Anthony Moll & Sheela V. Sheno (2016) Antiretroviral therapy initiation and adherence in rural South Africa: community health workers' perspectives on barriers and facilitators, *AIDS Care*, doi 10.1080/09540121.2016.1164292

Khmelnitsky Y.L., Michels P.C., Cotterill I.C., Eissenstat M., Sunku V., Veeramani V.R., Cittineni H., et al. (2010) Biocatalytic Resolution of Bis-tetrahydrofuran Alcohol, *Organic Process Research & Development*, 15 (2010) 279-283.

KOMMERSKOLLEGIUM (2008) The WTO Decision on Compulsory Licensing: Does it enable import of medicines for developing countries with grave public health problems? Disponible sur : http://www.kommers.se/upload/Analysarkiv/Arbetsomr%C3%A5den/WTO/Handel%20och%20skydd%20f%C3%B6r%20immateriella%20r%C3%A4ttigheter%20-%20TRIPS/Rapport%20The_WTO_decision_on_compulsory_licensing.pdf.

Lago R. F. & Costa N. R. (2010) Dilemas da Política de Distribuição de Medicamentos Antirretrovirais no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 15 (Supl.3), p.3529-3540.

Loeliger K. B., Niccolai L. M., Mtungwa L. N., Moll A. & Shenoi S. V. (2016) Antiretroviral therapy initiation and adherence in rural South Africa: community health workers' perspectives on barriers and facilitators, *AIDS Care*. doi : 10.1080/09540121.2016.1164292.

Lucchini S., Cisse B., Duran S., Cenival M., Comiti C. et al. (2003) Decrease in prices of antiretroviral drugs for developing countries: from political "philantropy" to regulated markets? In: Moatti J. P., Coriat B., Souteyrand Y. et al. (2003) *Economics of AIDS and access to HIV/AIDS care in developing countries. Issues and challenges*. Paris : ANRS. P. 169–211. Disponible sur : www.anrs.fr

Malerba F., Orsenigo L. (2002) Innovation and market structure in the dynamics of the pharmaceutical industry and biotechnology: towards a history-friendly model. *Industrial and Corporate Change*, v. 11, n. 4, p. 667–703, 8 jan.

Malta M., Petersen M. L., Clair S., Freitas F., Bastos F. I. (2005) Adherence to antiretroviral therapy: a qualitative study with physicians from Rio de Janeiro, Brazil. *Cad. Saúde Pública*, 21(5): 1424-1432.

Mariz R. (2010) Mais um drible na sentença de morte. *Correio Braziliense*, Brasília, Publication en: 24/10/2010. Disponible sur : <https://www2.senado.leg.br/bdsf/bitstream/handle/id/47127/noticia.htm?sequence=1>

Martins H. (2014) Mais conservador, Congresso eleito pode limitar avanços em direitos humanos, *Agência Brasil*, 09/10/2014. Disponible sur : <http://agenciabrasil.ebc.com.br/politica/noticia/2014-10/mais-conservador-congresso-eleito-pode-limitar-avancos-em-direitos-humanos>

Marty F., Trosa S., Voisin A. (2006) « Introduction », *Les partenariats public-privé*, Paris, La Découverte , «Repères», 2006, 128 pages Disponible sur : www.cairn.info/les-partenariats-public-privé--9782707146552-page-3.htm.

Mbopi-Kéou F-X., Dempouo D. L., Monebenimp F. (2012) Étude des facteurs liés à l'observance au traitement antirétroviral chez les patients suivis à l'Unité de Prise En Charge du VIH/SIDA de l'Hôpital de District de Dschang, Cameroun. *Pan African Medical Journal*, 12:55. ISSN 1937-8688

Meiners C., Sagaon-Teyssier L., Hasenclever L., Moatti J. P. (2011) Modeling HIV/AIDS Drug Price determinants in Brazil: Is Generic Competition a Myth? *PLoS ONE* 6(8): e23478

Monteiro C. A., Moura E. C., Conde W. L., Popkin B. M. (2004) Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review. *Bull World Health Organ*, 82 (12): 940-6.

Morlat P. (2015) Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Actualisation 2015 du rapport 2013.

Morlat P. (2017) Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Initiation d'un premier traitement antirétroviral.

MSF - Médecins Sans Frontières (2008); Untangling the web. «Guia de Preços para a compra de Anti-retrovirais» Disponible sur : <http://utw.msfaccess.org/downloads/51>

MSF - Médecins Sans Frontières (2011); Untangling the web of Antiretroviral Price Reductions. 14th edition july 2011.

MSF - Médecins Sans Frontières (2013) Untangling the web of Antiretroviral Price Reductions.

Nelson R. (1959) The simple economics of basic scientific research. *Journal of Political Economy*, vol 67.

Nunn A. S., Fonseca E. M., Bastos F. I., Gruskin S.; Salomon J. A. (2007) Evolution of antiretroviral drug costs in Brazil in the context of free and universal access to AIDS treatment *PLoS Med.*, 4(11):e305. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2071936/?tool=pubmed>

Oliveira L. & Passador C. (2014) Considérations sur l'indice de performance du Système unique de santé (SUS) au Brésil, *Santé Publique*, 2014/6 Vol. 26, p. 829-836.

Oliveira M. A., Chaves G. C., Tavares N. U. L. (2014) Construção da soberania em saúde: política e produção pública de medicamentos no Brasil. *Observatório Ibero-Americano de Políticas e Sistemas de Saúde – OIAPSS*. Disponible sur : http://www.oiapss.org/wp-content/uploads/2014/07/Artigo-Tem%C3%A1tico-OIAPSS_Producao-Publica-e-soberania_Brasil_final.pdf

Oliveira M. F. & Moreno F. V. (2007) Negociações Comerciais Internacionais e Democracia: o contencioso Brasil x EUA das patentes farmacêuticas na OMC. *DADOS – Revista de Ciências Sociais*, Rio de Janeiro, Vol. 50, n. 1, 2007, pp 189-220.

OMC - Organisation Mondiale du Commerce (1994) ADPIC texte de l'accord sur les ADPIC (1994), Partie I – dispositions générales et principes fondamentaux. Disponible sur : https://www.wto.org/french/docs_f/legal_f/27-trips_03_f.htm

OMS - Organisation Mondiale de la Santé (2008) WHA61 Résolutions. Disponible sur : http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA61-REC1/A61_Rec1-part2-fr.pdf?ua=1

OMS - Organisation Mondiale de la Santé (2013) Lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH. Disponible sur : <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/fr/>

OMS - Organisation Mondiale de la Santé (2016) Note d'orientation. L'OMS préconise le dépistage du VIH par des prestataires communautaires. Disponible sur : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204615/1/WHO_HIV_2015.14_fre.pdf?ua=1

ONUSIDA - Programme commun des Nations Unies sur le VIH / SIDA (2014) 90-90-90 Une cible ambitieuse de traitement pour aider à mettre fin à l'épidémie du sida. Genève.

ONUSIDA - Programme commun des Nations Unies sur le VIH / SIDA (2015a) Diapositives clés sur les données épidémiologiques, Juillet 2015. Disponible sur : http://www.unaids.org/fr/resources/documents/2015/20150714_coreepidemiologyslides_ppt

ONUSIDA - Programme commun des Nations Unies sur le VIH / SIDA (2015b) Estimations de 2015 provenant de la base de données en ligne AIDSinfo (AIDS-related deaths – number of AIDS-related deaths), disponible sur : <http://aidsinfo.unaids.org/>

ONUSIDA - Programme commun des Nations Unies sur le VIH / SIDA (2016) Fiche d'information, Novembre 2016. Disponible sur : http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_fr.pdf

Orsi F., Carrieri M. P., Coriat B., Delaporte E., Moatti J. P., Spire B., Taverne B., Barré-Sinoussi F. (2010) Call for action to secure universal access to ART in developing countries. *The Lancet*, Vol.375, Issue9727, P.1693-1694. Disponible sur : [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)60737-4/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)60737-4/fulltext)

Palmeira P. (2013) Catch up da indústria farmacêutica nacional e financiamento à inovação: o caso da atuação do BNDES através do profarma. Thèse de doctorat en chimique, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Paranhos J. (2010) Interação entre instituições de ciência e tecnologia e empresas no sistema farmacêutico de inovação brasileiro: estrutura, dinâmica e conteúdo. Thèse de doctorat en Economie, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Patil, G. D., Kshirsagar S. W., Shinde S. B., Patil P. S., Deshpande M. S., Chaudhari A. T., Sonawane S. P., Maikap G. C., Gurjar M. K. (2012) Identification, synthesis, and strategy for minimization of potential impurities observed in raltegravir potassium drug substance, *Organic Process Research & Development*, 16 (2012) 1422-1429.

Pereira B. S., Costa M. C. O., Amaral M.T.R., Costa H.S., Silva C.A.L, Sampaio V.S. (2014) Fatores associados à infecção pelo HIV/AIDS entre adolescentes e adultos jovens matriculados em Centro de Testagem e Aconselhamento no Estado da Bahia, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 19(3):747-758. doi 10.1590/1413-81232014193.16042013

Poma M., Petrocchi A., Orvieto F., Crescenzi B., Nizi E., Muraglia E., Pescatore G., Gardelli C., Summa V., Rowley M. (2003) N-substituted hydroxypyrimidinone carboxamide inhibitors of hiv integrase, in *Google Patents*.

Portal Brasil (2015) Saúde. Compra conjunta de medicamentos gera economia de até 83%. 16/11/2015. Disponible sur : <http://www.brasil.gov.br/saude/2015/11/compra-conjunta-de-medicamentos-gera-economia-de-ate-83>

Portal Brasil (2016) Saúde. Brasil bate recorde de pessoas em tratamento contra o HIV e aids. 01/02/2016. Disponible sur : <http://www.brasil.gov.br/saude/2016/01/brasil-bate-recorde-de-pessoas-em-tratamento-contra-o-hiv-e-aids>

Possas, C. A. (2008a) Compulsory licensing in the real world: the case of ARV drugs in Brazil. In: Coriat, B. (Org.): *The Political Economy of HIV/Aids in Developing Countries*. TRIPS, Public Health Systems and Free Access. 1ed. Cheltenham. Edward Elgar Publishing Limited.

Possas, C. A. (2008b) Emerging Issues: Pharmaceuticals and Patents in Developing Countries. *Econômica*, v.10, no. 2, p.147-161.

Puorro, A. T. (2015) Impactos das políticas públicas sobre as patentes dos antirretrovirais para a sustentabilidade do programa de distribuição universal pelo SUS no Brasil. Dissertation de maitrise. Universidade Federal do Mato Grosso do Sul.

Rasella D., Aquino R., Barreto M. L. (2010) Impact of the Family Health Program in the quality of vital information and reduction of child unattended deaths in Brazil: an ecological longitudinal study. *BMC Public Health*, 10: 380.

Rocha G.M., Machado C.J., Acurcio F.A., Guimarães M.D.C. (2011) Monitoring adherence to antiretroviral treatment in Brazil: an urgent challenge. *Cad. Saúde Pública*, 27 Sup 1:S67-S78.

Rutherford G.W., Anglemyer A., Easterbrook P.J., Horvarh T., Vitoria M., Penazzato M., Doherty M.C. (2014) Predicting treatment failure in adults and children on antiretroviral therapy: a systematic review of the performance characteristics of the 2010 WHO immunologic and clinical criteria for virologic failure. *AIDS*, 28 (Suppl 2):S161–S169.

Servo, L. M. S., Piola, S. F., Paiva, A., Ribeiro, J. A. (2011) Financiamento e gasto público de saúde: histórico e tendências. In: Melamed, C., Piola, S. F. (orgs.). *Políticas públicas e financiamento federal do Sistema Único de Saúde*. Brasília: Ipea.

Silva A. C. (2011) Análise estatística de inquéritos online. Dissertation de maîtrise en statistique. Universidade do Minho. Pages 18-20.

Szwarcwald C., Bastos F. I., Esteves M. A. P., Andrade, C. L. T. (2000) A disseminação da epidemia da Aids no Brasil, no período de 1987-1996: uma análise espacial. *Cad Saúde Pública*, v.16 (supl. 1), p 7-19.

Szwarcwald C., Souza-Junior P. R. B., Damacena G. N. (2010) Socioeconomic inequalities in the use of outpatient services in Brazil according to health care need: evidence from the World Health Survey. *BMC Health Services Research*, 10:217. doi : 10.1186/1472-6963-10-217

't Hoen E. F. M. (2009) The Global Politics of Pharmaceutical Monopoly Power. AMB Publishers, the Netherlands. ISBN 97890 79700 06 6.

't Hoen E., Berger J., Calmy A., Moon S. (2011) Driving a decade of change: HIV/AIDS, patents and access to medicines for all. *Journal of the International AIDS Society*, 14:15.

Teixeira P. R., Vitória M. A., Barcarolo J. (2003) The Brazilian Experience in Providing Universal Access to Antiretroviral Therapy. In: Moatti J. P., Coriat B., Souteyrand Y., et al. (2003); *Economics of AIDS and access to HIV/AIDS care in developing countries. Issues and challenges*. Paris : ANRS. P. 169–211. Disponible sur : www.anrs.fr

Torres R. L. (2015) Capacitação tecnológica na indústria farmacêutica brasileira. Thèse de doctorat en Economie, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Trauthman S. C., Biudes M. F., Mello A. F., Rosa F. S., Peters C. A., Galato D. (2014) Métodos de avaliação da adesão farmacoterapêutica adotados no Brasil. *Interfarma*, v. 26, n. 1. doi : 10.14450/2318-9312.v26.e1.a2014.pp11-26

UNAIDS - The Joint United Nations Programme on HIV and AIDS (2016) Guidance HIV prevention among adolescent girls and young women. Disponible sur : http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_HIV_prevention_among_adolescent_girls_and_young_women.pdf

UNCTAD – United Nations Conference on Trade and Development (2011) Using intellectual property rights to stimulate pharmaceutical production in developing countries: a reference guide.

UNICEF - The United Nations Children's Fund (2016) Le VIH/Sida continue de traquer les enfants et les adolescents. 19/07/2016 Disponible sur : https://www.unicef.be/fr/le-vihsida-continue-de-traquer-les-enfants-et-les-adolescents/?gclid=CjwKEAjwoLfHBRD_jLW93remyAQSJABlygGp12ipL_cwoS5gwbJdVI6_n1Zwu-VcUbVNWGsdfmr-DxoCJm3w_wcB

United Kingdom (1998) Parliamentary Office of Science and Technology. Anti-HIV Drugs, Post note 118.

Veloso V. G. (1999) Prevenção da Transmissão Vertical no Brasil. In: Boletim Epidemiológico – Aids XII, Semana Epidemiológica 22 a 34.

Viana A. L. d'A., Silva H. P., Ibañez N., Iozzi F. L. (2016) A política de desenvolvimento produtivo da saúde e a capacitação dos laboratórios públicos nacionais. *Cad. Saúde Pública*, 32 Sup. 2:e00188814. doi: 10.1590/0102-311X00188814

Vieira F. S. & Benevides R. P. S. (2016) Os impactos do novo regime fiscal para o financiamento do sistema único de saúde e para a efetivação do direito à saúde no Brasil. Nota Técnica 28, Ipea, setembro 2016.

Vieira M. F., Fonseca F., Villardi P., Alves C. (2017) A promoção do acesso a medicamentos por meio da produção local: estudo de caso da experiência brasileira sobre o uso de licença compulsória e licença voluntária do ponto de vista da sociedade civil. In: Villardi P., Fonseca F., Scopel C. Políticas de Produção Local de Medicamentos no Brasil: elementos para o debate. Rio de Janeiro: Associação Brasileira Interdisciplinar de AIDS (ABIA). p. 84-129. Disponible sur : https://issuu.com/gtpi/docs/livro_prod_med_web

Vieira, I. (2016) IBGE: negros são 17% dos mais ricos e três quartos da população mais pobre. Agência Brasil, 02/12/2016. Disponible sur : <http://agenciabrasil.ebc.com.br/geral/noticia/2016-12/ibge-negros-sao-17-dos-mais-ricos-e-tres-quartos-da-populacao-mais-pobre>

Waning B., Kaplan W., King A., Lawrence D., Leufkens H., Fox M. (2009) Global strategies to reduce the price of antiretroviral medicines: evidence from transactional databases. *Bull World Health Organ.* 87(7):520–528. doi: 10.2471/BLT.08.058925.

WHO - World Health Organization (2003) Adherence to long-term therapies: evidence for action, Switzerland: Publications.

WHO - World Health Organization (2016) Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – 2nd ed. ISBN: 978 92 4 154968 4.

WIPO - World Intellectual Property Organization (2016) World Intellectual Property Indicators 2016. ISBN: 978-92-805-2805-3. Tableau A19, page 40.

Yeni P. (2010) Rapport 2010 - Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Ministère de la Santé et des Sports. ISBN : 978-2-11-008038-7.

Zaire, C., Hasenclever, L., Coriat, B. (2013) Next-generation drugs inclusion to the South's HIV/AIDS programs: The Brazilian experience on third-line drugs. In: *Journal of the International AIDS Society*, v.16, p.4.

Zaire, C., Paranhos, J., Hasenclever, L., Coriat, B. (2015) Third-line antiretroviral treatment: the Brazilian experience. In: *8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention*, 2015, Vancouver, Canada.

Zaire C., Paranhos J., Hasenclever L., Coriat B. (2017) Tratamentos Antirretrovirais de terceira linha: Estratégias para gerir um custo significativo no Brasil. In: João Nunes e Rosana Curzel (orgs.), *Patentes e o acesso a antirretrovirais no Brasil: o desafio do licenciamento compulsório*. Curitiba: Appris Ed. ISBN: 978-85-473-0598-7

Annexes

1. Les antirétroviraux disponibles au Brésil selon la classe thérapeutique

Ces composés se divisent en sept catégories (classes thérapeutiques).

Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)	Les inhibiteurs de la protéase (IP)
Zidovudine (AZT)	Saquinavir (SQV)
Didanosine (ddl)	Ritonavir (RTV ou r)
Zalcitabine (ddc)	Indinavir (IDV)
Stavudine (d4T)	Nelfinavir (NFV)
Lamivudine (3TC)	Amprénavir (APV)
Abacavir (ABC)	Lopinavir (LPV)
Les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	Atazanavir (ATV)
Névirapine (NVP)	Fosamprénavir (FPV)
Éfavirenz (EFV)	Tipranavir (TPV)
Etravirine (ETV)	Darunavir (DRV)
Les inhibiteurs d'entrée cellulaire ou inhibiteurs de fusion (IF)	Les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INtTI)
Enfuvirtide (ENF ou T20)	Tenofovir (TDF)
Les inhibiteurs de corécepteur (ICR)	Les inhibiteurs de l'intégrase (INI)
Maraviroc (MRV ou MAR)	Raltegravir (RAL)

2. Les antirétroviraux disponibles au Brésil, lieu de production et statut du brevet.

Ligne de traitement	Antirétroviral	Production	Principe actif national	État du Brevet au Brésil	Validité	Producteurs enregistrés à l'ANVISA
1 ^{ère}	Zidovudine	National	Oui	Sans brevet	-	Far-manguinhos, Lafepe, Glaxo, Cristália
1 ^{ère} / 2 ^{ème}	Lamivudine	National	Oui	Sans brevet	-	Far-manguinhos, Furp, Iquego, Glaxo, Cristália
1 ^{ère}	Didanosine	National	Non	Sans brevet	-	Iquego, Lafepe
1 ^{ère}	Stavudine	National	Oui	Sans brevet	-	Cristália
2 ^{ème} / 3 ^{ème}	Ritonavir	National	Oui	Refusé	-	Lafepe, Cristália, ABBVIE
2 ^{ème}	Saquinavir	National	Oui	Refusé	-	Cristália
1 ^{ère}	Nevirapine	National	Non	Sans brevet	-	Far-manguinhos, Funed
1 ^{ère}	Efavirenz	National	Non	Délivré + L.O.	-	Far-manguinhos, Merck
1 ^{ère} / 2 ^{ème}	Tenofovir	National	Non	Refusé	-	Funed, Lafepe, Cristália, Blanver
2 ^{ème}	Atazanavir	National	Non	Délivré	2018	Far-manguinhos, Bristol-Myers
1 ^{ère}	Abacavir	Importé	Non	Délivré	Fini	Glaxo
1 ^{ère}	Didanosine EC	Importé	Non	Délivré	Fini	-
2 ^{ème}	Fosamprenavir	Importé	Non	Déposé/attente	-	Glaxo
1 ^{ère} / 2 ^{ème}	Zidovudine/Lamivudine	National	Oui	Sans brevet	-	Far-manguinhos, Funed, Furp, Iquego, Lafepe
1 ^{ère} / 2 ^{ème}	Tenofovir/Lamivudine	National	-	Sans brevet	-	Far-manguinhos
2 ^{ème}	Lopinavir/Ritonavir	National	Non	Délivré	Fini	Furp, Cristália, ABBVIE
1 ^{ère}	Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz	National	Oui	Sans brevet	-	Lafepe, Far-manguinhos, Funed, Furp
3 ^{ème}	Enfuvirtide	Importé	Non	Délivré	Fini	Roche

3 ^{ème}	Darunavir	Importé	Non	Déposé/ attente		Janssen
3 ^{ème}	Raltegravir	Importé	Non	Délivré	2021	Merck
3 ^{ème}	Etravirine	Importé	Non	Déposé/ attente	-	Janssen
3 ^{ème}	Tipranavir	Importé	Non	Déposé/ attente	-	Boehringer
3 ^{ème}	Maraviroc	Importé	Non	Déposé/ attente	-	Glaxo

3. Les tests qui, selon ce travail, n'ont pas de corrélation avec l'observance du patient

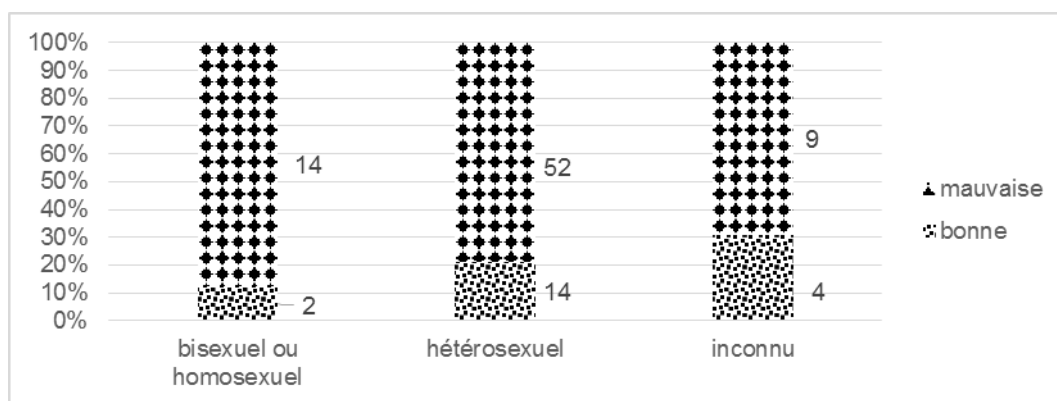
Dans le 4^{ème} chapitre nous avons présenté un ensemble de tests qui établissent des corrélations entre variables relativement à l'observance des patients.

D'autres tests relatifs à la recherche et d'autres facteurs susceptibles d'expliquer l'observance ont été effectués, sans que les résultats se révèlent probants. Nous les présentons ici. Car il nous paraît que ces résultats livrent sur l'observance et ses déterminants des enseignements utiles, que des recherches ultérieures devront corroborer ou infirmer.

Les tests présentés ici concernent a) la préférence sexuelle, b) l'âge, c) la couleur de la peau, d) le lieu de naissance, e) le lieu de résidence, f) La convivialité quotidienne, g) le partenaire régulier, h) le statut matrimonial, i) le changement du statut matrimonial, j) Suivi à l'HUCFF, k) Les dépendances.

a) La préférence sexuelle : Selon les dossiers médicaux, il y a 69 (68,3%) patients hétérosexuels, 17 (16,8%) patients bisexuels ou homosexuels et 15 (14,9%) dossiers pour lesquels l'information est manquante. En comparant avec l'observance, la figure 55 laisse apparaître que les personnes bisexuelles ou homosexuelles ont plus de risque d'avoir une mauvaise observance que les personnes hétérosexuelles. Cependant, le Test de Fisher ne rejette pas l'hypothèse H₀, c'est-à-dire, l'association entre la préférence sexuelle et l'observance est occasionnelle.

Figure 55 - Graphique en comparant la préférence sexuelle et l'observance



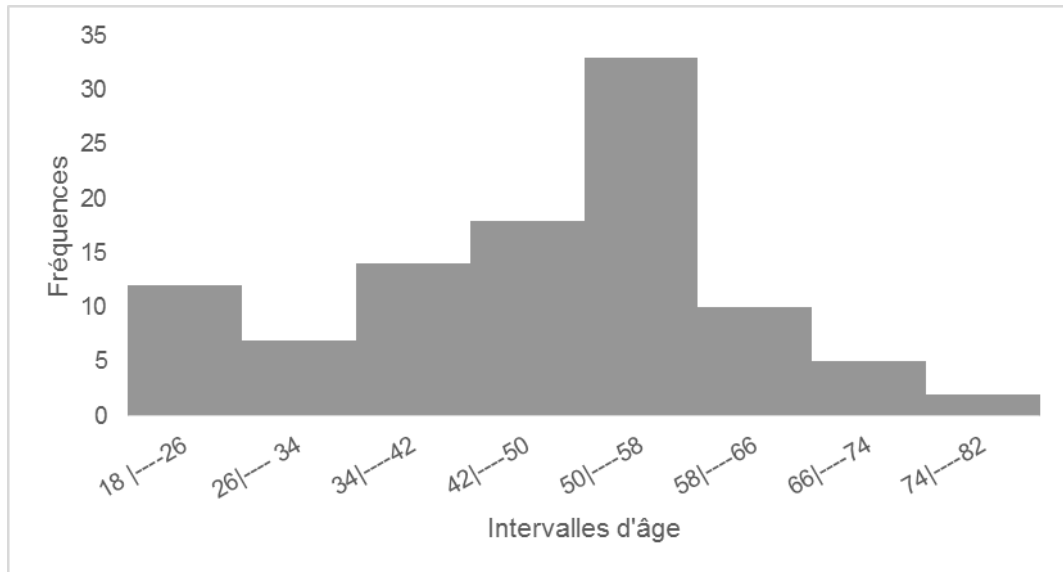
b) L'âge : la variable a été calculée à partir de la date de naissance trouvée dans le dossier médical et la date de la fin de la recherche (01/03/2015). La moyenne est de 46 ans, 18 ans âge minimum et 76 ans, âge maximum. Si nous procédons à une répartition par tranche d'âge, on trouve : 12 (11,9%) de 18-26 ans ; 7 (6,9%) de 26-34 ans ; 14 (13,9%) de 34-42 ans ; 18 (17,8%) de 42-50 ans ; 33 (32,7%) de 50-58 ans ; 10 (9,9%) de 58-66 ans ; 5 (4,9%) de 66-74 ans et 2 (1,98%) de 74-82 ans. Selon le tableau 27, les intervalles d'âges les plus importants pour les femmes sont 34-42 ans et 42-50 ans. Dans les deux cas, nous trouvons 9 (8,9%) patientes. Pour les hommes : l'intervalle de 50-58 ans est le plus important, avec 25 (24,75%) patients.

Tableau 27 - Age et sexe des patients

Sexe/ Age	18-26 ans		26-34 ans		34-42 ans		42-50 ans		50-58 ans		58-66 ans		66-74 ans		74-82 ans		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	Femme	5	4,95	3	2,97	9	8,9	9	8,9	8	7,9	2	1,98	3	2,97	2	1,98	41
Homme	7	6,95	4	3,95	5	4,95	9	8,9	25	24,75	8	7,9	2	1,98	0	0,0	60	59,4
Total	12	11,9	7	6,9	14	13,9	18	17,8	33	32,7	10	9,9	5	4,9	2	1,98	101	100

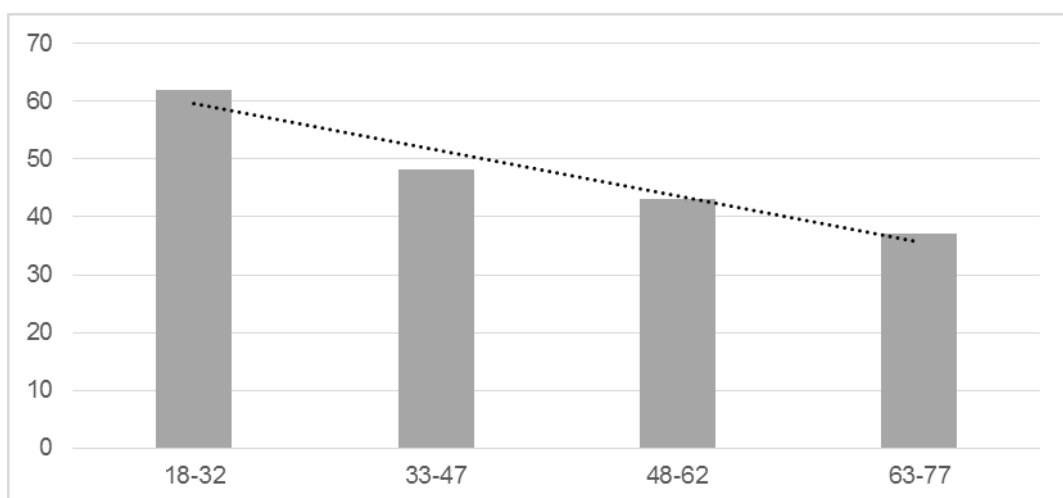
La figure 56, ci-dessous, présente un histogramme selon les intervalles d'âge. La répartition est qualifiée non normale, bimodal, avec asymétrie positive et valeurs des intervalles entre 18 à 76 ans. Le mode, la médiane et la moyenne sont respectivement 50, 49 et 46 ans, avec un écart-type de 13,7 ans.

Figure 56 – L'histogramme selon les intervalles d'âge



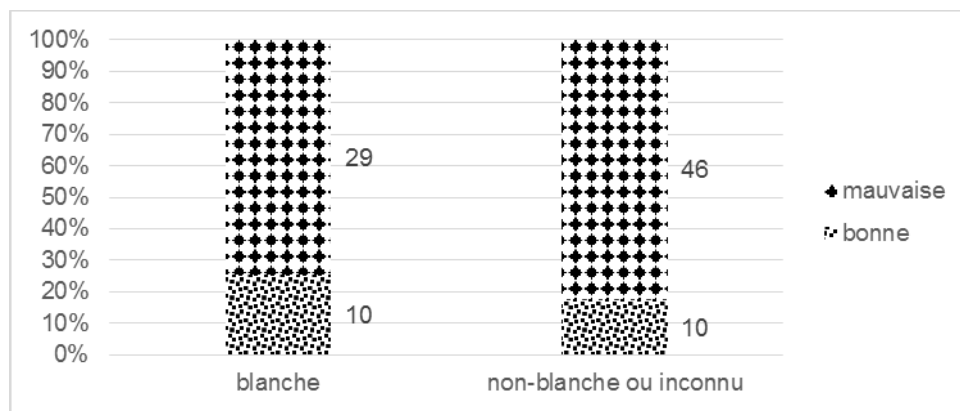
Quand on regarde la variable Âge face à la variable Observance (la figure 57) en se référant à une tranche d'âge plus grande que celle de la figure 56, et d'une moyenne générale calculée à partir de la moyenne de chaque patient pour une nouvelle distribution, on constate que l'âge le plus petit se comporte comme un facteur de risque pour la mauvaise observance. La ligne de tendance renforce cette piste. Cependant, le test de Fisher montre que cette association est occasionnelle. Aussi, on ne peut pas affirmer que les personnes plus jeunes ont une tendance à avoir une mauvaise observance.

Figure 57 – Graphique comparant l'âge et l'observance



c) La couleur de la peau : cette variable n'est pas interdite au Brésil à condition qu'il s'agisse d'une auto-déclaration²¹⁷. Il y a 43 (42,6%) patients de peau blanche, 57 (56,4%) patients de peau non-blanche et 1 (0,99%) patient qui n'a pas donné l'information. À ce propos, la couleur de la peau non-blanche semble sommairement avoir une relation avec la mauvaise observance, comme le montre ci-dessous la figure 58. Après un Test de Chi-deux, nous pouvons toutefois vérifier que les variables sont indépendantes, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de lien entre la couleur de la peau et l'Observance.

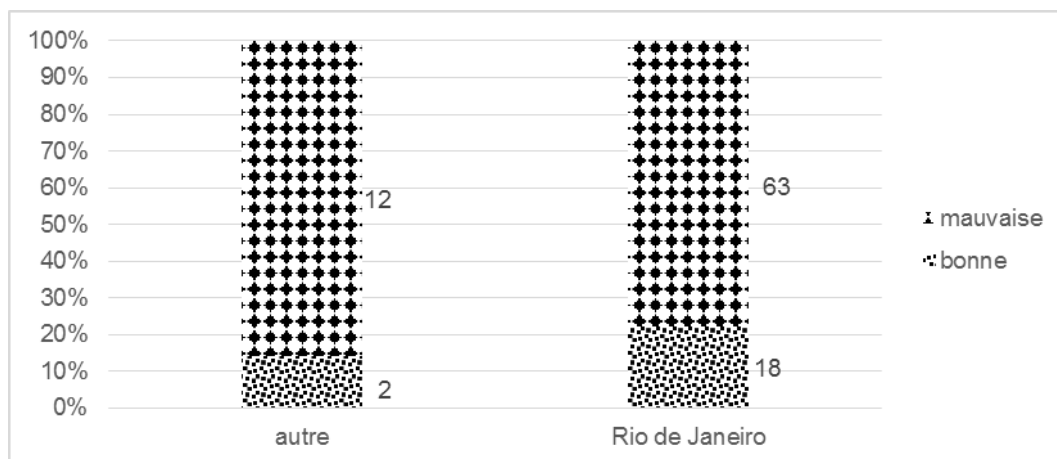
Figure 58 – Graphique comparant la couleur de la peau et l'observance



d) le lieu de naissance : l'importance de cette variable est associée à la notion d'avoir une structure familiale et sociale proche : 87 (86,1%) patients sont nés dans l'État de Rio de Janeiro et 14 (13,9%) patients viennent d'autres villes du Brésil. Même si l'Observance semble avoir une relation avec cette variable quand on observe la figure 59, le Test de Fisher indique que cette association (entre le lieu de naissance et l'observance) est occasionnelle. Ainsi, si le patient est né à Rio de Janeiro ou ailleurs, cela n'a aucun effet sur l'observance.

²¹⁷ Le patient lui-même apporte une précision sur la couleur de sa peau.

Figure 59 – Graphique comparant le lieu de naissance et l’observance



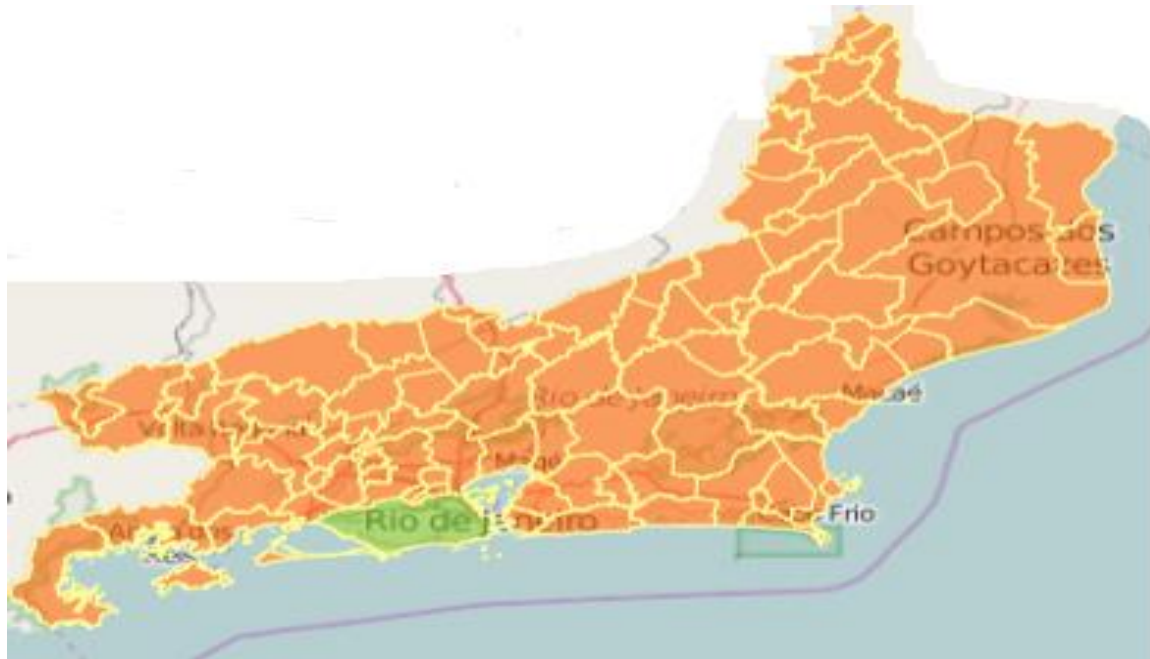
e) Le lieu de résidence : l’importance de cette variable est associée au concept d’habiter proche de l’hôpital, en réduisant le trajet et le temps de voyage pour les rendez-vous liés aux soins médicaux, ou pour la remise des médicaments²¹⁸. Les dossiers médicaux comportent des informations sur le lieu d’habitation du patient. À partir de cette information, trois paramètres différents sont déterminés : la région où le patient habite, la distance en kilomètres en voiture, et le temps moyen en transport en commun (est seulement calculé le trajet aller, il faut donc ajouter le temps pour le retour)²¹⁹.

Avant de présenter les résultats, il est important d’apporter des informations sur les régions de Rio de Janeiro. Premièrement, l’État de Rio de Janeiro compte 92 villes dont la capitale, Rio de Janeiro, la ville la plus peuplée. La population de cet État s’élève à 15,99 millions de personnes, sur une superficie de 43,78 mille km², et la densité démographique est de 365,23 résident/km² (IBGE, 2010a). La figure 60 ci-dessous présente la carte de l’État de Rio de Janeiro. La région colorée en vert correspond à la ville de Rio de Janeiro.

²¹⁸ La délivrance est faite toujours à l’HUCFF (lieu fixe), ne peut être faite qu’une fois par jour, c’est-à-dire que le patient reçoit la quantité de médicaments pour 30 jours à chaque visite à la pharmacie ambulatoire. Par exemple, si le patient doit voyager pour plus de 30 jours, la seule solution possible est de venir deux jours différents (un jour et l’autre suivant) pour la distribution des médicaments. La pharmacie n’est pas autorisée par le système SICLOM à fournir le traitement pour plus de 30 jours.

²¹⁹ Ces deux dernières variables ont été calculées à partir du site « google maps ». La recherche a été faite à l’heure locale entre 11h et 13h en jours de la semaine (hors fériés).

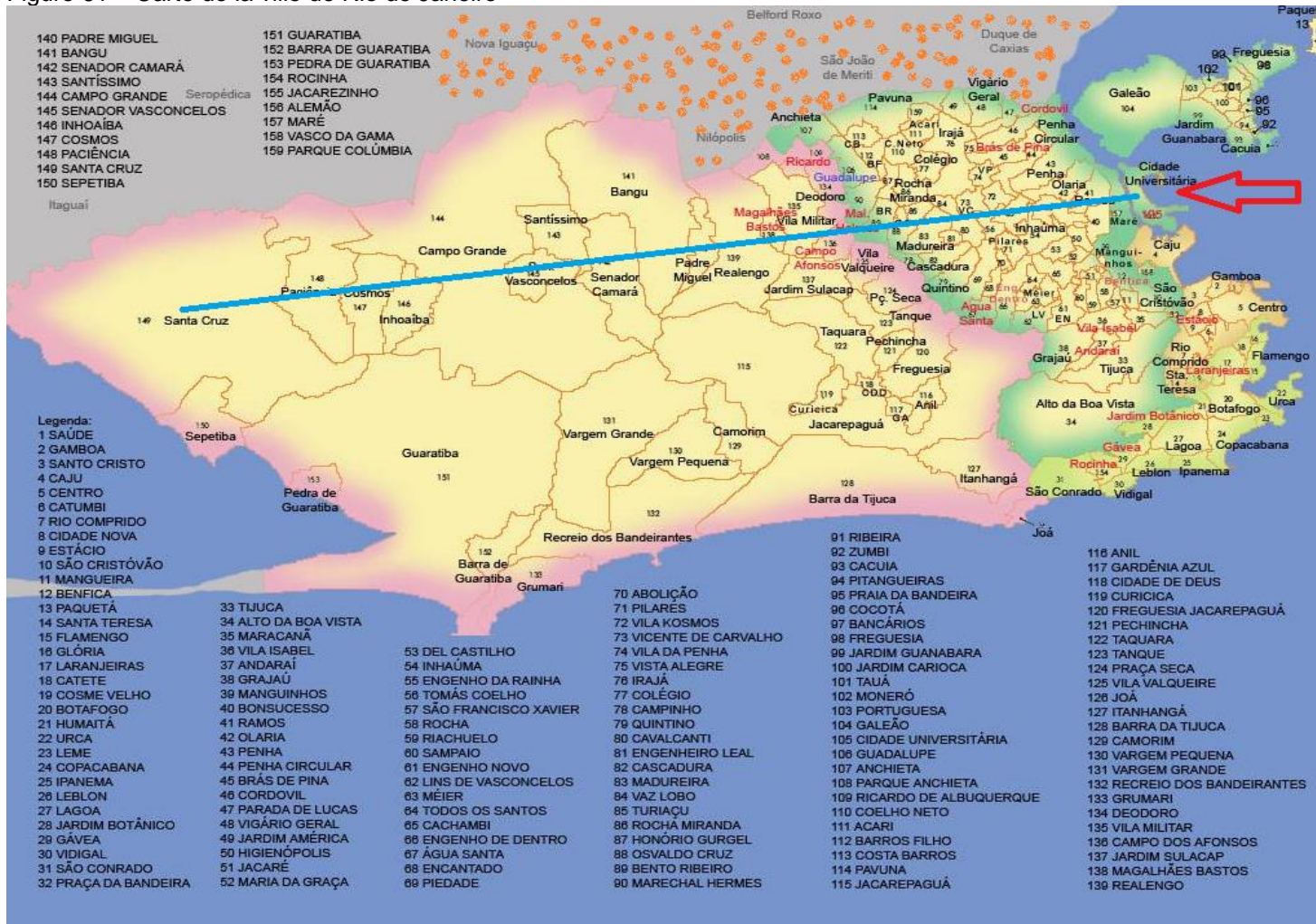
Figure 60 – Carte de l'État de Rio de Janeiro et la ville de Rio de Janeiro en vert



La ville de Rio de Janeiro compte 6,32 millions de personnes, sur une superficie de 1,199 km² et une densité démographique de 5,27 mille résidents/ km² (IBGE, 2010b). La ville est divisée en 4 zones : nord, sud, ouest et centrale. Il y a des villes à la périphérie qui font partie de ce même État. Elles sont divisées en deux zones : *Baixada Fluminense* et *Fluminense*.

La figure 61, à la page suivante, présente la ville et ses régions : en vert foncé- la zone nord, en vert clair- la zone sud, en marron clair- la zone centrale, en rose- la zone ouest et en petit pois orange- la zone *Baixada Fluminense*. La cité universitaire comprenant l'HUCFF est dans la zone nord, comme il est indiqué dans la figure 61 avec une flèche rouge. Comme la ligne bleue le signale, la distance entre l'HUCFF et l'arrondissement Santa Cruz (à la zone ouest tout à gauche sur la carte) est de 60 km en moyenne.

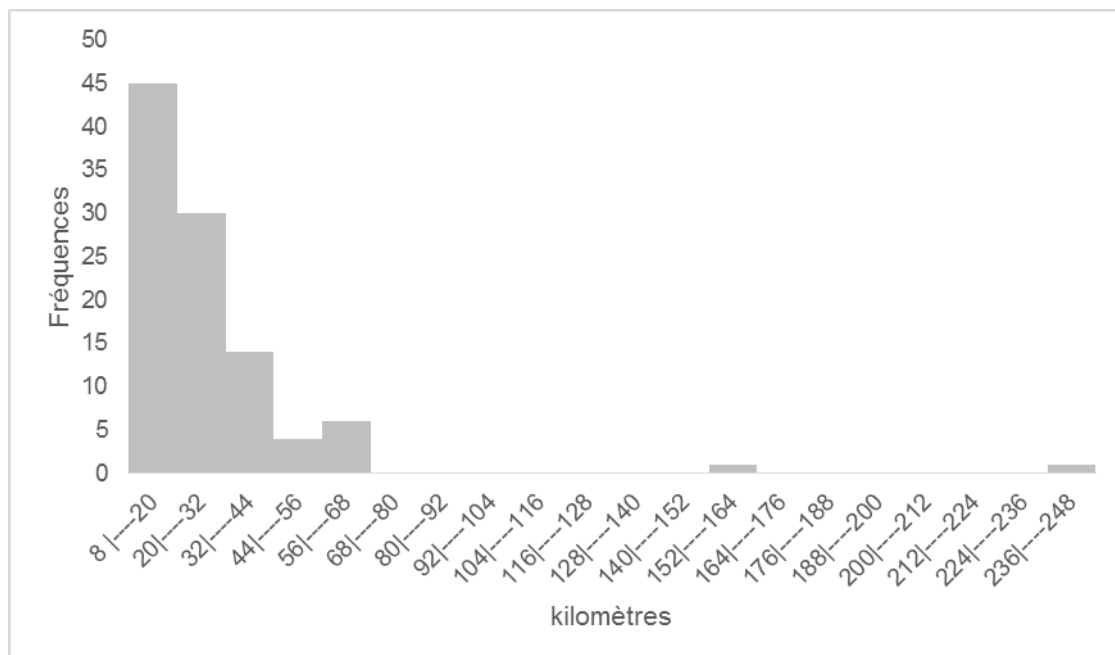
Figure 61 – Carte de la ville de Rio de Janeiro



Dans notre échantillon, Il y a 40 (39,6%) patients qui habitent dans la zone nord (zone vert foncé), 8 (7,9%) dans la zone ouest (zone en rose), 4 (3,96%) dans la zone centrale (zone en marron clair) et 3 (2,97%) dans la zone sud (zone en vert clair). A l'extérieur de la ville de Rio, dans la banlieue, il y a encore 38 (37,6%) personnes dans le domaine de la *Baixada Fluminense* (zone en petit pois orange), 2 (1,98%) dans la zone *Fluminense* et 6 autres (5,9%) qui habitent dans des régions plus éloignées de la ville mais faisant partie de l'État de Rio de Janeiro.

Dans l'échantillon, la distance est en moyenne de 27 kilomètres avec un minimum de 8 kilomètres et un maximum de 248 kilomètres. La figure 62 propose l'histogramme selon les intervalles de la distance en kilomètres. La distribution se présente non normale, uni modal, avec asymétrie positive et valeurs des intervalles entre 8 à 248 kilomètres. Le mode, la médiane et la moyenne sont respectivement 15, 20 et 27 kilomètres, avec un écart-type de 29,1 kilomètres.

Figure 62 – Histogramme pour les intervalles de la distance en kilomètres



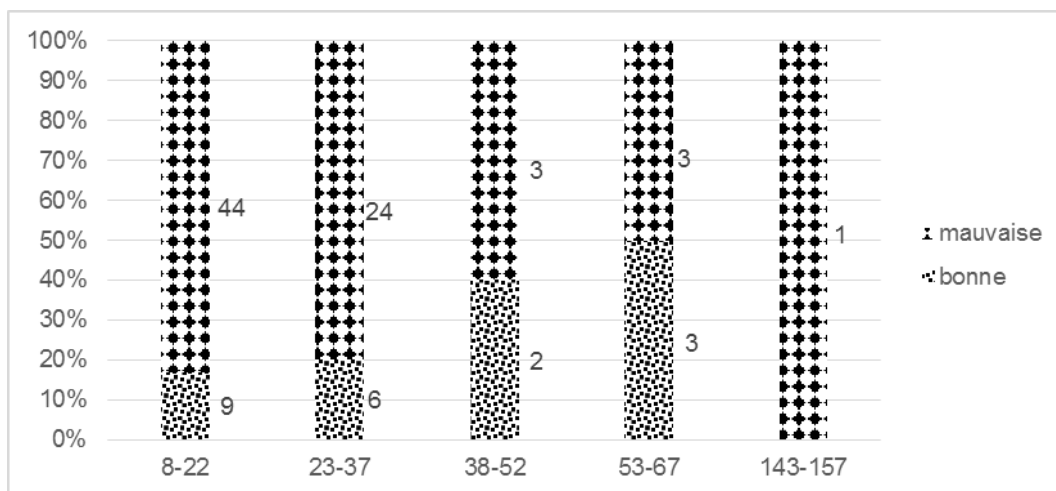
Selon le tableau 28, à la page suivante, l'intervalle le plus grand est entre 8 et 20 kilomètres avec 45 (44,55%) patients et l'intervalle de 20 à 32 kilomètres présente 30 (29,7%) patients.

Tableau 28 - Intervalles de la distance en kilomètres X Fréquences

Intervalle de la distance en kilomètres	Fréquences
k	fi
8 ---20	45
20 ---32	30
32 ---44	14
44 ---56	4
56 ---68	6
68 ---80	0
80 ---92	0
92 ---104	0
104 ---116	0
116 ---128	0
128 ---140	0
140 ---152	0
152 ---164	1
164 ---176	0
176 ---188	0
188 ---200	0
200 ---212	0
212 ---224	0
224 ---236	0
236 ---248	1

L'observance de chaque personne en relation à sa distance en kilomètres semble s'améliorer quand la distance est réduite, comme le montre la figure 63. Toutefois, le Test de Fisher suggère que l'hypothèse H_0 d'égalité des deux variances n'est pas à rejeter. Les variables sont donc indépendantes et la distance de l'HUCFF ne cause aucun effet sur l'observance.

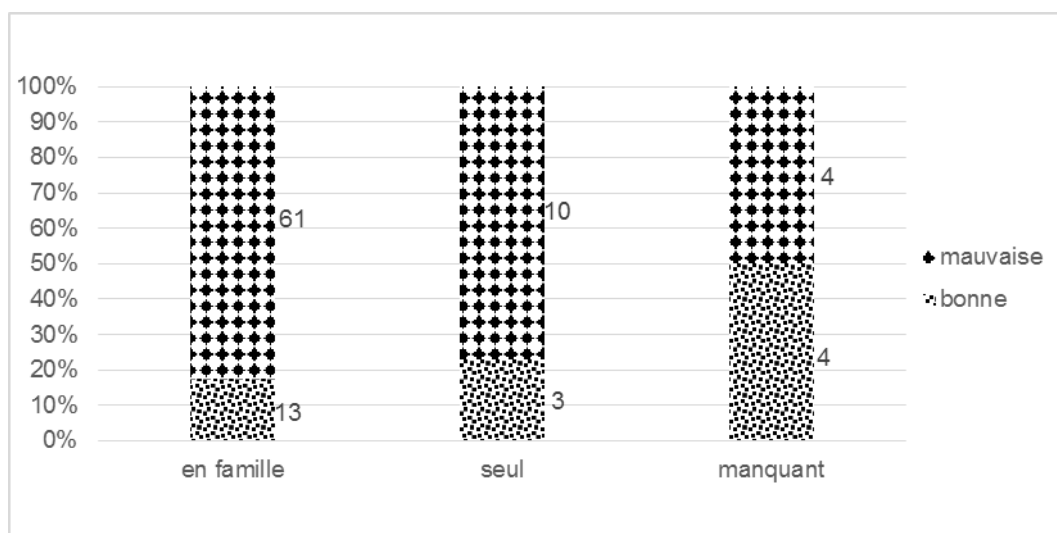
Figure 63 - Graphique de comparaison entre l'observance et la distance en kilomètres



En outre, le temps moyen en transport en commun est un critère très important à Rio de Janeiro car il n'y a pas un véritable réseau de transport public, ce qui condamne les personnes qui en ont besoin. Par exemple, pour un déplacement de 9 kilomètres à Rio de Janeiro, cela prend en moyenne une heure. Selon les données recueillies, en prenant en compte le trajet de l'aller, 5 (4,95%) patients mettent jusqu'à une heure en se déplaçant en transport public, 35 (34,65%), entre une et une heure et demi, 39 (38,6%) plus d'une heure et demi et parfois jusqu'à deux heures, et 22 (21,8%) passent plus de deux heures dans les transports en commun.

f) La convivialité quotidienne : La plupart des patients de l'échantillon, soit 78 (77,2%) habitent en famille, 14 (13,9%) patients habitent seuls et dans 9 (8,9%) dossiers l'information est manquante. La figure 64 suggère qu'il y a une dépendance entre vivre en famille et avoir une bonne observance. Nonobstant, le test de Fisher ne confirme pas cette piste et donc habiter en famille n'augmente pas la probabilité d'avoir une bonne observance.

Figure 64 – Graphique comparant la convivialité quotidienne et l’observance



g) Le partenaire régulier : une autre variable présente dans les dossiers médicaux des patients provient de la perception du médecin, sur les partenaires réguliers (ou non) du patient. Il y a 45 (44,6%) patients avec un partenaire régulier, 49 (48,5%) n’ont pas de partenaire régulier et 7 (6,9%) dossiers ne font pas mention de cette information. Il est important d’avoir à l’esprit que la réponse n’est pas toujours indiquée dans le dossier surtout lorsqu’une personne est mariée, et entretient des rapports sexuels hors mariage. On compte aussi 14 (13,9%) patients qui se déclarent célibataires ou divorcés mais ont un partenaire régulier. Le tableau 29 montre toutes les possibilités citées.

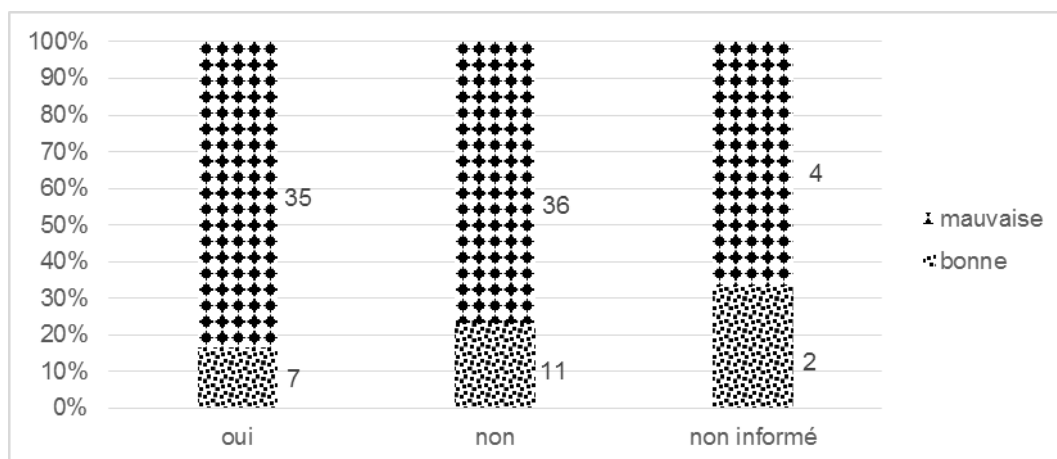
Tableau 29 - Statut matrimonial X partenaire régulier ou pas

	En union		Divorcé		Célibataire		Veuf		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Partenaire régulier	24	23,8	8	7,9	6	5,9	7	6,9	45	44,6
Pas de partenaire régulier	3	2,97	7	6,9	36	35,6	3	2,97	49	48,5
Information manquante	-	-	2	1,98	5	4,95	-	-	7	6,9

Un autre regard sur cette variable est possible à travers la vérification de la relation entre l’observance et la présence d’un partenaire régulier. Contrairement à la notion que la présence d’un partenaire régulier peut remédier aux situations difficiles pour le

patient porteur du VIH, la figure 65 montre un effet négatif sur l'observance avec la présence d'un partenaire. Cette supposition est réfutée lors d'un Test de Fisher qui prouve l'indépendance des variables et ainsi la présence d'un partenaire régulier n'a aucun effet sur l'observance.

Figure 65 – Graphique de l'observance et la présence d'un partenaire régulier



h) le statut matrimonial : Le patient déclare son statut matrimonial pendant l'entretien avec l'infirmier. Cette information est demandée plusieurs fois tout au long de son traitement à l'HUCFF. À la suite, dans le tableau 30, figure le dernier statut matrimonial déclaré et sa relation avec chaque tranche d'âge concernée. Au total, il y a 27 (26,7%) patients en union (mariage, cohabitation), 17 (16,8%) divorcés, 47 (46,5%) célibataires et 10 (9,9%) veufs. Parmi les célibataires, la majorité, soit 33 (32,7%) personnes, ont plus de 34 ans.

Tableau 30 - Statut matrimonial X la tranche d'âge

	En union		Divorcé		Célibataire		Veuf		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
18-26 ans	1	0,99	1	0,99	10	9,9	-	-	12	11,9
26-34 ans	1	0,99	2	1,98	4	3,96	-	-	7	6,93
34-42 ans	7	6,93	1	0,99	5	4,95	1	0,99	14	13,9
42-50 ans	5	4,95	2	1,98	8	7,9	3	2,97	18	17,8
50-58 ans	11	10,9	5	4,95	14	13,9	3	2,97	33	32,7
58-66 ans	1	0,99	4	3,96	4	3,96	1	0,99	10	9,9
66-74 ans	1	0,99	2	1,98	1	0,99	1	0,99	5	4,95
74-82 ans	-	-	-	-	1	0,99	1	0,99	2	1,98
Total	27	26,7	17	16,8	47	46,5	10	9,9	101	100

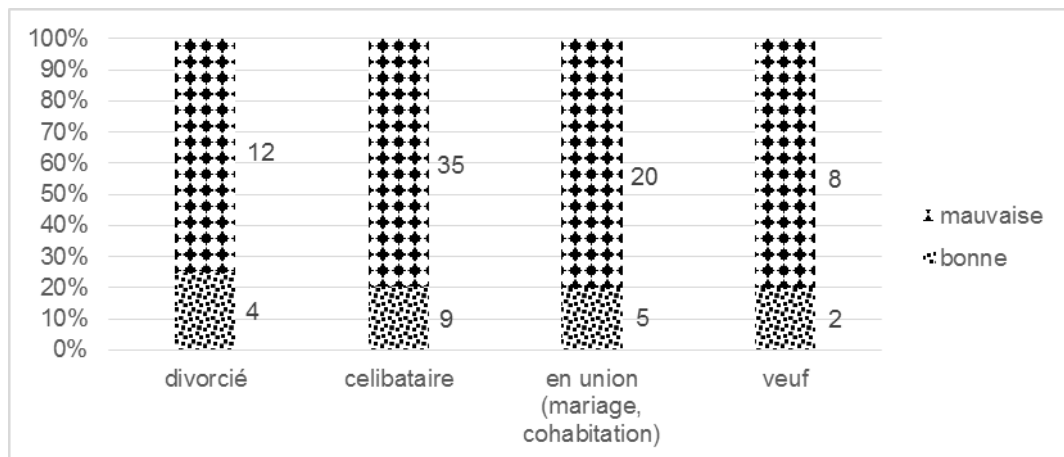
Dans le tableau 31, ci-dessous, sont présentées les informations sur le statut matrimonial et si le patient habite en famille ou seul. Parmi ceux qui sont célibataires, 32 (31,7%) habitent en famille, 8 (7,9%) habitent seuls et 7 (6,9%) n'ont pas fourni l'information. Les personnes en union et veufs habitent en famille.

Tableau 31 - Statut matrimonial X convivialité quotidienne

	En union		Divorcé		Célibataire		Veuf		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
En famille	26	25,7	10	9,9	32	31,7	10	9,9	78	77,2
Seul	-	-	6	5,9	8	7,9	-	-	14	13,9
Information manquante	1	0,99	1	0,99	7	6,9	-	-	9	8,9
Total	27	26,7	17	16,8	47	46,5	10	9,9	101	100

De plus, la figure 66 ci-dessous montre le lien entre l'observance et le statut matrimonial et révèle une amélioration dans le cas des personnes divorcées. Cependant, le test de Fisher ne le prouve pas statistiquement révélant que les variables sont indépendantes. Ainsi, il n'y a aucun effet du statut matrimonial sur l'observance.

Figure 66 – Graphique comparant le statut matrimonial et l’observance



i) le changement du statut matrimonial : cette variable peut signaler une dégradation du statut matrimonial à cause de l’infection par le VIH, puisque la relation sérodiscordante n’est pas forcément facile à suivre. Dans ce cas, le premier statut matrimonial est comparé au dernier statut déclaré. De ce fait, il y a 74 (73%) patients qui n’ont pas de changement de statut matrimonial après le début de l’infection et 27 (26,7%) qui change de statut. Le tableau 32 montre toutes les possibilités de changements de statut ou pas pour l’échantillon donné.

Tableau 32 - Informations sur le changement du statut matrimonial

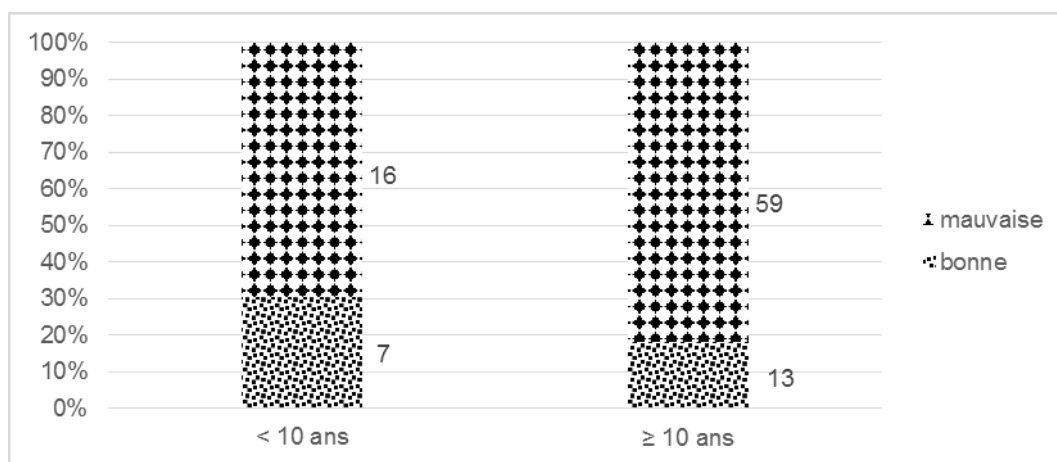
	Pas de changement		Changement du statut		Statut après l'infection	N	%
	N	%	N	%			
En union	17	16,8	13	12,9			
					Divorcé	6	5,9
					Veuf	7	6,9
Divorcé	8	7,9	-	-			
Célibataire	47	46,5	13	12,9			
					En union	9	8,9
					Divorcé	3	2,97
					Veuf	1	0,99
Veuf	2	1,98	1	0,99			
					En union	1	0,99
Total	74	73	27	26,7			

Nous remarquons, par exemple, que 13 (12,9%) patients en union changent leur statut pour celui de divorcé (5,9%) et celui de veufs (6,9%). Parmi les célibataires 13 (12,9%) changent de statut pour être en union (8,9%), divorcés (2,97%) et veufs (0,99%). À savoir que l'information initiale est de l'époque du diagnostic par le VIH, lors de l'ouverture du dossier médical à l'HUCFF, et est comparé avec les informations plus récentes. Donc, il est vraiment possible qu'il y ait un changement de statut matrimonial de célibataire pour divorcé ou veuf, puisque pour la majorité des personnes il y a plus de 10 ans entre la prise de connaissance de sa séropositivité et la recherche menée pour ce travail.

Un autre essai mené pour cette variable a été fait en utilisant le test chi-deux pour savoir s'il y a une corrélation entre le changement de statut et l'observance du patient. La réponse est négative. Ainsi, le changement de statut matrimonial n'a aucun effet sur l'observance du patient.

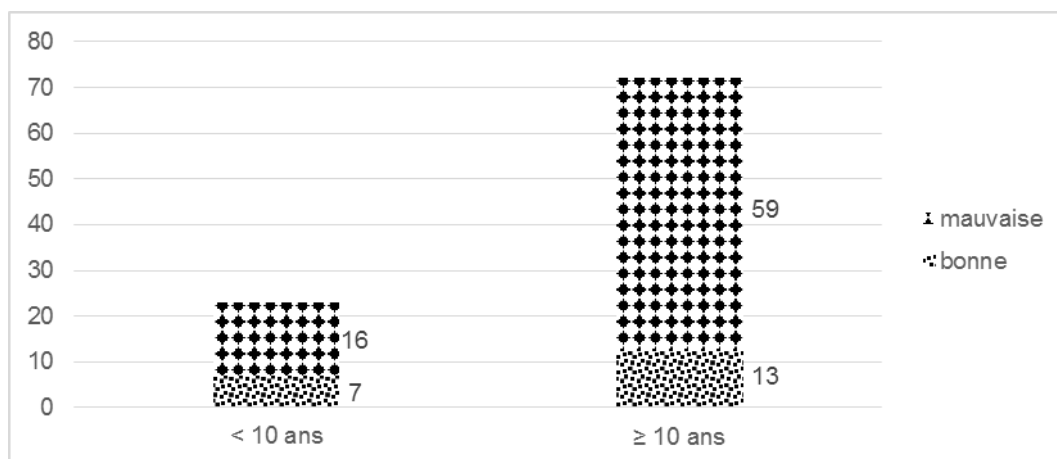
j) Suivi à l'HUCFF : L'importance de cette variable est associée à l'idée d'avoir un lien affectif avec le personnel médical qui peut aussi légitimer la distance et le temps de voyage pour se rendre à l'hôpital. La majorité des patients, soit 78 (77,2%) sont suivis à l'hôpital depuis plus de 10 ans, et parmi eux 48 (47,5%) voyagent plus d'une heure et demie pour se rendre à l'hôpital en transport public. La variable des années de suivi à l'HUCFF peut aussi être associée à l'Observance comme le montre la figure 67 ci-dessous.

Figure 67 - Observance et années de suivi à l'HUCFF en pourcentage



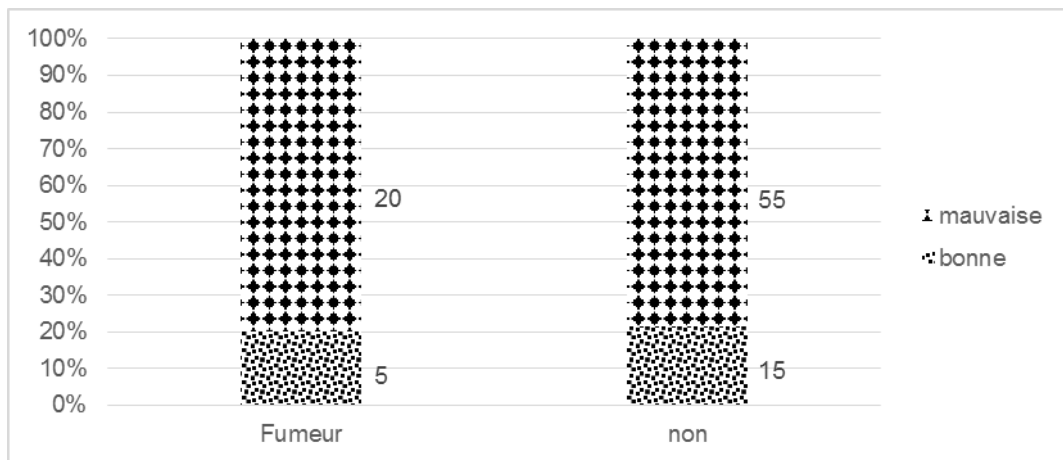
À première vue, l'observance est meilleure pour les patients ayant moins de 10 ans de suivi. Mais la figure 68 explique de manière plus complète que l'ensemble de l'échantillon est bien plus grand dans le groupe de patients suivis il y a plus de 10 ans. Le test de Fisher confirme que les variables sont indépendantes.

Figure 68 - Observance et années de suivi à l'HUCFF



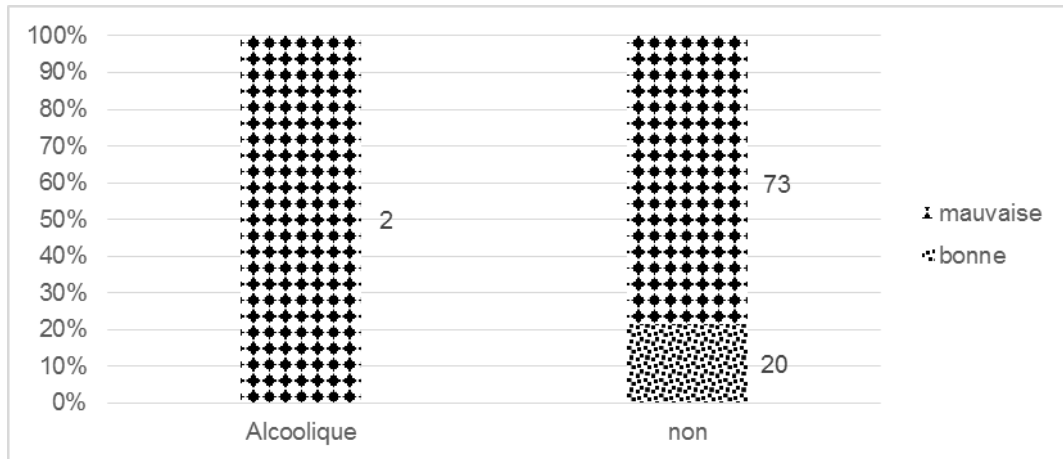
k) Les dépendances : la recherche identifie les patients avec dépendances, quand il est fumeur, alcoolique et/ou se drogue. Il y a 26 (25,7%) patients fumeurs, 2 (1,98%) patients alcooliques et 9 (8,9%) patients avec des problèmes de drogue, dont 3 (2,97%) avec des drogues injectables et 6 (5,9%) avec des drogues en prise inhalatrices. La figure 69 montre qu'être fumeur n'a aucun effet sur l'observance et le test de chi-deux confirme cette indépendance.

Figure 69 - Observance et dépendance au tabac



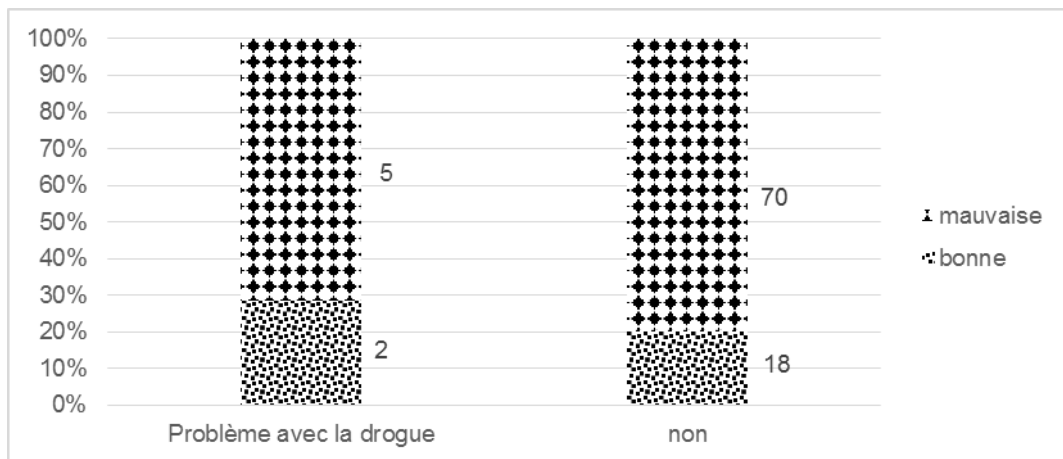
La figure 70 expose la dépendance à l'alcool et l'effet sur l'observance. Dans ce cas, les 2 patients alcooliques ont une mauvaise observance, ce qui est facilement compréhensible vue qu'une personne alcoolique n'a pas une conscience suffisamment nette pour respecter les heures de prise des médicaments. Malgré cette corrélation plausible, le test de Fisher ne détecte pas la dépendance entre les variables, ainsi cette situation se présente comme occasionnelle et ne tend pas à se répéter lorsqu'un patient est dépendant à l'alcool.

Figure 70 - Observance et dépendance à l'alcool



La figure 71 indiquant le problème avec la drogue sur cet échantillon donne l'impression que la dépendance peut affecter l'observance du patient, mais le test de Fisher ne réfute pas H0, donc les variables sont indépendantes et le problème avec la drogue n'affecte pas l'observance.

Figure 71 - Observance et problème avec la drogue



l) Le premier traitement : l'AZT est le premier antirétroviral disponible pour les porteurs du VIH. Avant 1997, seuls ceux qui avaient les moyens de payer ce traitement pouvaient accéder l'AZT, même au Brésil. Après la Loi 9313/1997, toutes les personnes atteintes ont eu le droit de suivre le traitement antirétroviral gratuitement et dans le réseau public de santé. Autrement dit, après 1997, les antirétroviraux au Brésil deviennent gratuits pour les patients. La plupart des personnes à cette époque-là ont

commencé leur traitement avec l'AZT. Comme l'échantillon comprend plusieurs anciens patients, il est logique de rencontrer beaucoup de personnes qui ont commencé par l'AZT. Ainsi, il y a 80 (79,2%) patients qui ont commencé le traitement par l'AZT (associé ou pas). De nos jours, comme nous l'avons exposé dans la section I du chapitre 2, la première ligne de traitement a énormément évolué, et le Brésil adopte le médicament 3 en 1 composé du Tenofovir, Lamivudine et Éfavirenz.

4. Les défis des adolescents

Ci-dessous, nous présentons les commentaires pour les jeunes adultes de l'échantillon, soit 12 patients qui ont de 18 à 26 ans et qui ont été infectés par voie mère-enfant, excepté le patient A12²²⁰. Nous évoquerons tout d'abord les 3 patients qui infectés eux-mêmes dans une transmission mère-enfant ont à leur tour transmis le VIH à leurs enfants. Ces 3 personnes ont commencé leur traitement à l'IPPMG (hôpital pédiatrique), à l'UFRJ. A partir de 18 ans, ils ont été transférés à l'HUCFF.

La patiente A1 est née en 1992, elle a 22 ans, elle vit à Rio de Janeiro dans la zone nord environ à 16 kilomètres de l'HUCFF. Elle habite avec sa famille (avec des personnes apparentées), sa mère est décédée, elle n'a pas terminé l'école secondaire, elle est célibataire, hétérosexuel et n'a pas de partenaire régulier. Conformément à son dossier médical, elle souffre de problèmes psychologiques, c'est une fille rebelle, elle a des problèmes relationnels avec les personnes apparentées qui prennent soin d'elle, elle ne veut pas prendre les médicaments correctement, même si la famille la stimule, et elle n'a pas de suivi psychologique à l'HUCFF. Bien qu'elle ait 22 ans, elle se présente aux rendez-vous de soins toujours accompagnée par sa tante adoptive, sinon elle ne se présente pas (selon l'information donnée dans le dossier). Pour le moment, elle n'étudie pas, ne travaille pas alors qu'elle a la condition physique et la santé pour le faire. Sa grossesse n'était pas désirée et elle n'a pas bénéficié du soutien du père de l'enfant. Cependant, ses oncles adoptifs qui travaillent, ont une situation financière stable et peuvent soutenir la famille. Sa moyenne de jours pour la distribution des médicaments est de 110 jours²²¹. Elle a été perdue de vue plusieurs fois et le médecin a signalé une mauvaise observance avant et après la 3^{ème} ligne. Le statut clinique n'est pas totalement mauvais avec des CD4 de 509 cellules/mm³ mais sa charge virale est de 7.800 copies/mm³. Ce cas est classé dans notre recherche dans la catégorie de l'échec thérapeutique inconnu, vu que cette jeune femme a été suivie par l'IPPMG et elle est arrivée à ce service à l'âge de 18 ans. Il n'y a donc pas d'informations disponibles dans son dossier, avant son arrivée à l'HUCFF, même si son médecin les connaît. Ces données ne sont pas présentes dans le dossier actuel.

A2 est née en 1995. Elle a 19 ans et habite à Rio de Janeiro dans la zone appelée *Baixada Fluminense*, à environ 20 kilomètres de distance de l'HUCFF. Elle habite en

²²⁰ Les noms ou initiales des patients ont été substitué par la sigle A plus un numéro choisi, afin de préserver leurs identités.

²²¹ L'intervalle de jours entre une distribution de médicament et la suivante.

famille avec ses oncles qui ont un revenu de moins de 2 SMIC et n'a pas d'aide provenant du service social. Elle ne travaille pas et ne poursuit pas ses études, qu'elle a interrompues depuis le lycée. Elle est hétérosexuelle, célibataire, elle n'a pas de partenaire régulier et sa grossesse a été inattendue et n'a pas eu reçu de soutien du père de l'enfant. Le dossier médical mentionne des problèmes psychologiques mais le suivi par le psychologue à l'HUCFF est occasionnel. Elle n'a pas d'autres maladies graves, mais elle a déjà une myocardiopathie provoquée par le VIH. Elle a été diagnostiquée porteuse du VIH après la mort de sa mère en 2000. Toutefois, elle a commencé le traitement antirétroviral seulement en 2003 (elle avait 8 ans à l'époque). Son traitement actuel est darunavir/ritonavir + raltegravir ; sa moyenne pour la distribution de médicaments est de 64 jours et l'observance signalée dans son dossier est mauvaise avant et après le début de la 3^{ème} ligne. Elle a été perdue de vue plusieurs fois tout au long de ces années. Son statut clinique est critique avec des CD4 de 6 cellules/mm³ et une charge virale de plus de 19.000 copies/mm³. L'échec thérapeutique indiqué dans son dossier est de type virologique et immunologique, et date de 2012. Conformément à son dossier médical, la famille est toujours préoccupée par son état de santé ; elle la stimule à suivre le traitement de manière régulière, mais sans succès. La jeune fille est désobéissante, insubordonnée et elle a abandonné l'école parce qu'elle est fréquemment admise à l'HUCFF. Sa tante s'inquiète pour son avenir.

A3 est né en 1993, il a 21 ans et il habite en famille (avec sa mère) dans la zone nord (environ à 24 kilomètres de l'HUCFF) de Rio de Janeiro. Il ne perçoit pas d'aide sociale ; le revenu familial est de 1 SMIC. Il travaille même s'il n'a pas fini l'école secondaire. Il est célibataire, hétérosexuel et il n'a pas de partenaire régulière. Il n'a pas de dépendances ni de maladies chroniques ni un historique de maladies opportunistes. Son VIH a été détecté en 1993 (c'est un nouveau-né), lors d'une pneumonie ; malheureusement, il a transmis son virus à son ex-amie avec laquelle il a un enfant séropositif. Nous pouvons constater qu'une deuxième génération est touchée par le virus. Le dossier montre qu'il a des problèmes psychologiques et est suivi à l'HUCFF par des psychologues et des assistants du service social. Il se présente fréquemment aux rendez-vous de soins ; son traitement est composé du 3TC+ darunavir/ritonavir + raltegravir. Même si son observance avant la 3^{ème} ligne était bonne, elle se dégrade par la suite. Sa moyenne pour la distribution de médicaments est de 40 jours et son état clinique est modéré avec des CD4 de 459 cellules/mm³ et

une charge virale de moins 40 copies/mm³, donc indétectable. Son échec thérapeutique est apparu en 2008 suite à une résistance virale.

A4 est née en 1992, elle a 23 ans et elle vit à Rio de Janeiro dans la zone Fluminense à 19 kilomètres de distance de l'HUCFF. Elle a arrêté ses études avant la fin du lycée et elle habite avec sa grand-mère. Elle n'a pas d'aide sociale et le revenu familial est inconnu. Elle est hétérosexuelle, divorcée, et elle a un partenaire régulier. Elle n'a pas de dépendances ni de maladies chroniques. Son diagnostic a été constaté en 1994 lors d'une pneumonie. Son dossier relève des problèmes psychologiques mais il n'y a aucun suivi par un psychologue à l'HUCFF. Son traitement antirétroviral actuel est AZT+3TC+darunavir/ritonavir + raltegravir + etravirine. Le médecin signale une bonne observance avant et après la 3^{ème} ligne, même si sa moyenne est de 74,8 jours pour se rendre à la pharmacie. Son état de santé est acceptable avec des CD4 355 cellules/mm³ et une charge virale indétectable. Son échec thérapeutique a été avéré en 2013 suite à une résistance virale (virologique).

A5 est né en 1992, il a 22 ans et il habite dans la zone *Baixada Fluminense* (environ à 20 kilomètres de distance de l'hôpital). Il a peu étudié, moins de 8 ans, n'a pas de revenu formel et vit avec des amis. Il est célibataire, n'a pas de partenaire régulier et sa préférence sexuelle est inconnue. Son diagnostic est connu en 1998 (il avait 6 ans) lors de la mort de ses parents, mort provoquée par le Sida. Au cours de cette même année, il commence le traitement antirétroviral. Le dossier médical indique une absence fréquente aux rendez-vous de soins, des problèmes psychologiques et financiers. Il y a une référence de suivi par l'assistant du service social mais pas par le psychologue de HUCFF. Il est dépendant d'une drogue de type injectable avec des interruptions. Son traitement actuel est TDF+3TC+ darunavir/ritonavir + raltegravir. Son observance est signalée comme mauvaise avant et après la 3^{ème} ligne, sa moyenne pour la distribution de médicaments est de 81,7 jours et a déjà abandonné le traitement plusieurs fois. Son état clinique est inquiétant avec des CD4 de 4 cellules/mm³, une charge virale de plus de 70.000 copies/mm³. Selon son dossier médical, l'échec thérapeutique virologique est toujours présent, vu que la prise de médicaments n'est pas effectuée correctement. Sa charge virale est toujours haute. En raison de la progression de la maladie, sa condition physique et sa santé ne lui permettent de travailler.

A6 est née en 1995, elle a 19 ans et elle vit dans la zone *Baixada Fluminense* (environ à 15 kilomètres de l'HUCFF). Elle a arrêté ses études avant le lycée, elle est célibataire et habite avec sa mère adoptive. Le revenu familial est de 2 SMIC plus une aide sociale (pension de sa mère décédée). Elle n'a pas de dépendances, ni de maladies chroniques. Son diagnostic a été fait en 1997, après l'hospitalisation de sa mère pour des complications de santé. Les médecins ont constaté que ces complications étaient provoquées par le Sida. Ainsi, cette même année elle commence le traitement antirétroviral. Elle souffre de problèmes psychologiques et psychiatriques, elle est fréquemment absente aux rendez-vous de soins et elle a des problèmes financiers, mais elle n'a pas de suivi psychologique ni une aide de l'assistant du service social. Elle suit le traitement pour l'arthrite chronique et a eu la tuberculose. Son traitement actuel est composé du 3TC+TDF+ darunavir/ritonavir + raltegravir + maraviroc, son observance était signalée comme mauvaise. Depuis l'introduction de la 3^{ème} ligne, l'observance est bonne. Sa moyenne de distribution de médicaments à la pharmacie est de 36,9 jours, son dernier examen de sang montre un résultat favorable des CD4 avec 375 cellules/mm³ et de la charge virale avec 40 copies/mm³, c'est-à-dire indétectable. Conformément au dossier médical, elle a une bonne condition physique et la santé mais elle ne travaille pas, ne suit pas d'études.

A7 est née en 1996, elle a 18 ans et habite dans la région centrale de Rio de Janeiro à 8 kilomètres de l'HUCFF. Elle est étudiante au lycée, elle vit avec sa famille (avec le père, la belle-mère et les frères) et le revenu familial est inconnu. Elle est célibataire, elle n'a pas de partenaire régulier et elle n'a pas de dépendances. Son diagnostic est révélé en 1998 (elle a 2 ans) lors de la mort de sa mère qui a contractée le VIH à la suite d'une transfusion de sang. Cette même année, elle a commencé le traitement antirétroviral. Elle souffre de maladies chroniques : diabète et hypertension artérielle. Il n'y a pas de commentaires à propos de problèmes psychologiques, financiers, et d'absences aux rendez-vous de soin. Son traitement actuel est EFV+ darunavir/ritonavir + raltegravir ; son observance est signalée par le médecin comme bonne avant et après la 3^{ème} ligne, et sa moyenne est de 34 jours pour se rendre à la pharmacie pour la distribution de médicaments. Son état clinique est apprécié avec des CD4 de 1056 cellules/mm³ et une charge virale indétectable. L'échec thérapeutique est apparu en 2013 mais les raisons de cet échec ne sont pas disponibles dans le dossier.

A8 est né en 1992, il a 22 ans et vit dans la zone *Baixada Fluminense* à 15 kilomètres de l'HUCFF. Il habite en famille (avec sa tante), a un revenu issu de la pension de sa mère et correspond à 1 SMIC. Il a arrêté ses études pendant l'école primaire. Il est célibataire, hétérosexuel et il a une partenaire régulière. Il est fumeur et il n'a pas de maladies chroniques. Il a été diagnostiqué en 1994 lorsque sa mère est diagnostiquée et décédée après des complications du Sida. Le médecin remarque dans dossier qu'il a des problèmes psychologiques, financiers et est fréquemment absent aux rendez-vous de soins. Il souffre de trouble du comportement, de la pneumocystose et du purpura thrombopénique idiopathique. Il a commencé le traitement antirétroviral tardivement, en 2002 (il avait 10 ans). Actuellement, son traitement est TDF+3TC+ darunavir/ritonavir + raltegravir + etravirine. Les commentaires sur son observance sont toujours mauvais, à la fois avant et après la 3^{ème} ligne ; et sa moyenne est de 37,8 jours pour la distribution de médicaments. Son état clinique est préoccupant avec des CD4 de 7 cellules/mm³, une charge virale de 94.229 copies/mm³. Son échec thérapeutique s'est manifesté en 2013 suite à une résistance virale. On constate qu'il ne peut pas travailler en raison de la progression de la maladie et qu'il est suivi par l'assistant du service social et par le psychologue à l'HUCFF.

A9 est né en 1991, il a 23 ans, il habite avec sa famille dans la zone sud (soit à 13 kilomètres de distance de l'HUCFF). Il est diplômé du baccalauréat et il travaille. Le revenu familial est inconnu ; il n'y a pas d'informations sur d'éventuels problèmes financiers et ne perçoit pas d'aide sociale. Il est célibataire et n'a pas de partenaire régulier. En 1993, lors de la mort de son père suite à des complications de santé et au Sida, sa mère et lui sont diagnostiqués porteurs du VIH. Il a l'hyperparathyroïdie et c'est l'unique jeune (de 18 à 26 ans) de l'échantillon à participer à l'essai clinique associé au VIH. Il n'a jamais abandonné le traitement. Dans le dossier médical, il n'y a pas de commentaires concernant des problèmes psychologiques, des dépendances et des absences aux rendez-vous de soins. Le médecin signale une bonne observance à la fois avant et après la 3^{ème} ligne en accord avec la moyenne pour la distribution de médicaments de la pharmacie qui est de 30,4 jours. Ainsi, selon le critère de l'OMS, nous pouvons considérer que son observance est bonne. Il n'a pas d'autres problèmes de santé et son traitement est composé du 3TC+TDF+ darunavir/ritonavir + raltegravir. L'état clinique est bon avec des CD4 de 731 cellules/mm³, une charge virale de 62 copies/mm³. L'échec thérapeutique virologique est arrivé en 2008.

A10 est né en 1993, il a 21 ans et vit avec sa femme hors de la Ville de Rio de Janeiro à 60 kilomètres de l'HUCFF. Il est diplômé du baccalauréat, et ne reçoit pas d'aide sociale. Il travaille mais son revenu est inconnu. Il ne souffre d'aucune dépendance ni de maladies chroniques. Le VIH est découvert lors d'une méningite en 1994. Cette même année, il commence le traitement. Il a déjà contracté des maladies opportunistes : la tuberculose, la pneumonie et le cytomégalovirus. Le dossier médical montre qu'il a des problèmes psychologiques mais il ne bénéficie d'aucun accompagnement à l'HUCFF. Le médecin remarque qu'il est fréquemment absent aux rendez-vous de soins, que son observance est mauvaise tant avant qu'après la 3^{ème} ligne. Au cours de cette étude, il a été perdu de vue plusieurs mois : sa moyenne de jours pour la distribution de médicaments a été de 203 jours. Lors de son dernier examen, les CD4 étaient de 339 cellules/mm³ et sa charge virale de 1750 copies/mm³. L'échec thérapeutique est apparu en 2007 suite à une résistance virale (virologique).

A11 est né en 1994, il a 20 ans et habite en famille (avec ses frères) dans la zone ouest à 47 kilomètres de l'HUCFF. Il n'a pas complètement terminé l'école secondaire (< 8 ans d'étude). Son revenu est inconnu. Il a des problèmes financiers, indiqués par le médecin et ne reçoit pas d'aide sociale ni un suivi par l'assistant du service social à l'HUCFF. Il est célibataire, hétérosexuel et n'a pas de partenaire régulière. La découverte du VIH est établie en 2002 lors de la mort de sa mère décédée du Sida. Il avait donc 8 ans. Dès lors, il a commencé le traitement antirétroviral. Le dossier médical signale qu'il a des problèmes psychologiques mais n'est pas suivi par un psychologue. Il est porteur de la coïnfection VIH-VHC (l'hépatite C) et de plusieurs autres problèmes de santé comme l'herpès, l'épilepsie, le parvovirus, l'insuffisance cardiaque et l'anémie récurrente. Son traitement actuel est composé par 3TC+TDF+ darunavir/ritonavir + raltegravir, et son état de santé est bon avec des CD4 de 572 cellules/mm³ et une charge virale de 72 copies/mm³. L'échec thérapeutique apparaît en 2013. L'observance signalée dans le dossier a toujours été mauvaise, avant et après la 3^{ème} ligne, et sa moyenne est de 55 jours pour la distribution de médicaments avec l'observation d'abandon fréquent.

A12 est né en 1994, il a 21 ans, il habite en famille (avec sa mère et ses frères) dans la zone centrale à 8 kilomètres de l'HUCFF. Le revenu familial, aide sociale perçue par sa mère, est égal au SMIC. Il travaille mais on relève des problèmes financiers. Il n'a pas terminé l'enseignement secondaire (donc il a moins de 8 ans d'étude). Il est célibataire sans partenaire régulière et ne souffre d'aucune dépendance. L'histoire de

cet homme est curieuse. Dans le dossier médical, sa mère a déclaré qu'il était né à Cabo Frio, une ville qui se trouve à l'intérieur de l'État de Rio, à environ 200 km de l'hôpital. Après sa naissance, lors du dépistage néonatal, l'infirmier a infecté le bébé avec une aiguille qui avait déjà été utilisée pour d'autres enfants. La mère précise qu'elle a découvert l'infection lors d'un examen de sang grâce à la demande du médecin. Le bébé pleurait effectivement beaucoup. Cet épisode n'est pas confirmé par l'hôpital de Cabo Frio mais est décrit par le médecin de l'HUCFF dans le dossier médical. La mère et ses frères ne sont donc pas porteurs du VIH. Le dossier signale aussi que le patient a des problèmes psychologiques ; il est fréquemment absent aux rendez-vous de soins, est suivi par un psychologue et un assistant du service social. Il est porteur d'une maladie opportuniste, la tuberculose, souffre d'une pneumonie récurrente et son poids est faible. Son premier traitement antirétroviral est inconnu (l'information n'est pas disponible dans le dossier médical) mais actuellement, il prend le 3TC+TDF + darunavir/ritonavir. Son échec thérapeutique virologique est apparu en 2008. Sa moyenne pour la distribution de médicaments est de 51,5 jours. Le médecin signale que l'observance n'est pas bonne. Son état de santé est critique avec des CD4 de 5 cellules /mm³ et une charge virale de 135.379 copies/mm³.

Résumé

Si de nombreux travaux ont été consacrés à la politique menée au Brésil dans la lutte contre la pandémie du Sida, très peu en revanche prennent pour objet central ses développements les plus récents qui consistent en l'introduction d'une 3^{ème} ligne d'antirétroviraux pour les patients qui en ont besoin. L'introduction d'une troisième ligne soulève des problèmes complexes et pour partie inédits. Quel mode de sélection des patients, comment les déclarer éligibles ? Quel mode d'administration et de suivi ? Comment l'hôpital s'organise-t-il ? Est-il préparé pour faire face à cette tâche inédite ? Est-il toujours en situation de la faire de manière efficace ? Enfin *last but not least* comment assurer le surcoût de financement que représente l'acquisition de la 3^{ème} ligne dont les prix sur le marché mondial sont prohibitifs et sans rapports avec les prix des antirétroviraux de première et même de seconde ligne. Des politiques locales de production (sous licence) de tels médicaments sont-elles possibles ? À quelles conditions ? Telles sont les questions au centre de cette thèse. Pour tenter d'y répondre, la thèse est organisée en deux parties : la première présente les caractéristiques de l'épidémie et le contexte institutionnel de sa prise en charge ; la deuxième retrace et analyse les conditions de l'introduction d'une 3^{ème} ligne de traitement antirétroviral au Brésil. La pérennité du programme brésilien est confrontée à plusieurs défis. Tout d'abord, (i) l'arrivée de nouveaux patients qui commencent un traitement chaque année. Le traitement offrant une espérance de vie plus longue, (ii) les patients restent inscrits dans le programme plus longtemps. Enfin, pendant cette période, les patients restent plus vulnérables aux mutations virologiques, (iii) ce qui exige un changement de thérapie. L'analyse du cas brésilien montre que la nécessité croissante d'intégrer de nouveaux traitements dans les protocoles nationaux représente une charge très lourde pour le budget du programme de lutte contre le Sida. Ainsi en 2014, l'achat des médicaments de 3^{ème} ligne représentaient-ils 34,88% du coût total d'achat des antirétroviraux. Entre 2010 et 2014, ces médicaments ont eu aussi une forte influence sur la croissance du coût total des antirétroviraux. Aussi pour tenter de surmonter les obstacles qui se dressent dans l'accès aux médicaments contre le VIH, le Brésil s'est-il engagé dans une politique de production nationale à travers le Partenariat de Développement Productif (PDP), et encourage-t-il de plus en plus l'industrie brésilienne à s'engager dans la production d'antirétroviraux. Enfin en se tournant du côté de la demande ce travail donne un aperçu de la situation des patients brésiliens assistés par l'hôpital public. Une étude de cas met en évidence qu'avant de faire face au VIH, les patients doivent surmonter d'autres défis tels que l'instabilité financière et le manque de scolarité qui mène à la méconnaissance de ses droits. Ce cadre ne permet pas de produire les résultats d'observance souhaités : seulement 20,7% des 145 patients ont une bonne observance. Des politiques de soins tournées vers les patients de 2^{ème} et 3^{ème} lignes sont donc indispensables pour éviter et prévenir les changements de thérapies en lien à une observance inadéquate.

Discipline : Sciences Économiques

Mots-clés : antirétroviraux, 3^{ème} ligne, production nationale, observance.

Titre en anglais : The introduction of 3rd line antiretroviral treatments in Brazil: Modalities, Strategies and Perspectives

Key-words: antiretrovirals, 3rd line, national production, therapeutic adherence.

Intitulé et adresse de l'UFR : CEPN – Centre d'Économie Paris Nord, Université Paris 13. 99 Avenue Jean-Baptiste Clément. 93430 Villetaneuse.